



ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ

ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ – ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ

Πτυχιακή Εργασία

**«ΜΕΛΕΤΗ ΤΟΥ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΥ ΤΟΥ ΣΙΔΗΡΟΥ ΣΤΟΥΣ
ΔΡΟΜΕΙΣ ΤΟΥ “ΣΠΑΡΤΑΘΛΟΝ”»**

Αγγελική Εγκωμίτη



Επιβλέπουσα Καθηγήτρια: Ματάλα Αντωνία – Λήδα

Μέλη Επιτροπής: Παπανικολάου Γεώργιος

Σκενδέρη Αικατερίνη

ΑΘΗΝΑ 2013

Τίτλος πτυχιακής εργασίας:

«Μελέτη του μεταβολισμού του σιδήρου στους δρομείς του Σπάρταθλον».

Τριμελής Συμβουλευτική Επιτροπή:

Ματάλα Αντωνία – Λήδα, *Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Ανθρωπολογίας της Διατροφής (Επιβλέπουσα καθηγήτρια)*

Παπανικολάου Γεώργιος, *Λέκτορας στη Βιολογία του Ανθρώπου – Μοριακή Γενετική*

Σκενδέρη Αικατερίνη, *Ειδικό και Εργαστηριακό Διδακτικό Προσωπικό (ΕΕΔΙΠ)*

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Καταρχήν, θέλω να εκφράσω τις ευχαριστίες μου στην επιβλέπουσα καθηγήτριά μου, κ. Αντωνία – Λήδα Ματάλα για την ανάθεση της παρούσας εργασίας αλλά και στον κ. Γεώργιο Παπανικολάου για την πολύτιμη βοήθειά του.

Επίσης, ευχαριστώ θερμά την κ. Σκενδέρη για την ουσιαστική βοήθειά της κατά τη διάρκεια εκπόνησης της πτυχιακής μου μελέτης και την καταλυτική συμβολή της για την επιτυχή ολοκλήρωσή της.

Τέλος, η διεκπεραίωση της πτυχιακής μου δεν θα ήταν δυνατή χωρίς την ψυχολογική υποστήριξη των γονιών μου αλλά και γενικά χωρίς την αμέριστη συμπαράστασή τους καθ' όλη τη διάρκεια αυτής της δύσκολης και απαιτητικής χρονιάς.

Αγγελική Εγκωμίτη

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Σκοπός της συγκεκριμένης έρευνας ήταν να μελετηθεί η επίδραση του υπερμαραθώνιου αγώνα «Σπάρταθλον» στο μεταβολισμό του σιδήρου, μέσω των αλλαγών που υφίστανται οι δείκτες της φερριτίνης και του σιδήρου στον ορό. Το αγώνισμα αυτό χαρακτηρίζεται ως ένα από τα πιο δύσκολα αθλήματα υπεραντοχής στο κόσμο, λόγω της υψηλής έντασης και διάρκειας. Στη μελέτη αυτή συμμετείχαν 19 μαραθωνοδρόμοι και των δύο φύλων, οι οποίοι τερμάτισαν στο χρονικό όριο των 36 ωρών. Πραγματοποιήθηκαν τρεις αιμοληψίες: πριν τον αγώνα, αμέσως μετά και στην περίοδο αποκατάστασης, 48 ώρες μετά το πέρας του αγώνα.

Μετά από την ανάλυση των δειγμάτων λάβαμε τα αποτελέσματα που φαίνονται στον πιο κάτω πίνακα και βρέθηκε: I) Τάση αύξησης του σιδήρου αμέσως μετά τον αγώνα ενώ 48 ώρες μετά, τα επίπεδα του σιδήρου έπεσαν κάτω από τα αρχικά που λήφθηκαν πριν τον αγώνα. Ωστόσο, στη σύγκριση των τιμών και στις 3 φάσεις μεταξύ τους, οι διαφορές τους δεν βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές αφού το p-value βρέθηκε και στις τρεις περιπτώσεις μεγαλύτερο του 0,05. II) Οι τιμές της φερριτίνης αυξήθηκαν σημαντικά αμέσως μετά τον αγώνα και εξακολούθησαν να είναι αυξημένα και 48 ώρες μετά τον αγώνα. Σημαντικές στατιστικές διαφορές στις τιμές της φερριτίνης βρέθηκαν στην σύγκριση των τιμών και των τριών φάσεων μεταξύ τους, με p-value μικρότερο του 0,05.

Πίνακας: Μέσος όρος $\pm$ την τυπική απόκλιση των συγκεντρώσεων του σιδήρου και της φερριτίνης στον ορό που εξετάστηκαν στους αθλητές που ολοκλήρωσαν επιτυχώς τον αγώνα του Σπάρταθλον.

	Πριν τον αγώνα (ΦΑΣΗ 1 ^H)	Αμέσως μετά τον αγώνα (ΦΑΣΗ 2 ^H)	48ώρες μετά το τέλος του αγώνα (ΦΑΣΗ 3 ^H)	P- values
Fe ($\mu\text{g/dl}$)	73,58 $\pm$ 23,75	95,74 $\pm$ 48,85	54,56 $\pm$ 18,42	0.79 ^a /0.11 ^b /0.99 ^γ
Fer (ng/ml)	85,51 $\pm$ 103,01	157,93 $\pm$ 161,62	186,81 $\pm$ 180,27	0.00 ^a /0.00 ^b /0.00 ^γ

^a Οι τιμές πριν τον αγώνα σε σχέση με αυτές στο τέλος του αγώνα

^b Οι τιμές πριν τον αγώνα σε σχέση με αυτές 48ώρες μετά το τέλος του αγώνα

^γ Οι τιμές στο τέλος του αγώνα σε σχέση με αυτές 48 ώρες μετά το τέλος του αγώνα

Η δρομική προσπάθεια των αθλητών της παρούσας εργασίας προκάλεσε σημαντικές μεταβολές στις συγκεντρώσεις του σιδήρου και της φερριτίνης στον ορό. Ωστόσο, η διασαφήνιση των μηχανισμών που προκαλούν τις μεταβολές αυτές απαιτεί τη διεξαγωγή περαιτέρω έρευνας γι' αυτό θα πρέπει σε μια αντίστοιχη, μεταγενέστερη, έρευνα να υπάρξουν μετρήσεις και άλλων δεικτών που συμμετέχουν στο μεταβολισμό του σιδήρου προκειμένου να διαλευκανθούν τα όποια συμπεράσματα για την κατάσταση που βρίσκεται ο οργανισμός στη φάση αυτή.

Περιεχόμενα

ΠΕΡΙΛΗΨΗ	4
<u>1. ΘΕΩΡΗΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ</u>	
1.1 ΣΠΑΡΤΑΘΛΟΝ	6
1.2 ΓΕΝΙΚΑ ΓΙΑ ΤΟ ΣΙΔΗΡΟ ΚΑΙ ΤΟ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟ ΤΟΥ :	9
1.2.1 Ιστορική Αναδρομή του Σιδήρου στη Διατροφή	9
1.2.2 Κατανομή του σιδήρου στον Ανθρώπινο Οργανισμό	10
1.2.3 Ημερήσιες απώλειες σιδήρου	11
1.2.4 Συνιστώμενη Διαιτητική Πρόσληψη Σιδήρου	11
1.2.5 Βιοδιαθεσιμότητα σιδήρου των τροφών	12
1.2.6 Απορρόφηση, Μεταφορά και Αποθήκευση του Σιδήρου	14
1.2.7 Ομοιόσταση του σιδήρου στον οργανισμό και ο ρόλος της Εψιδίνης	16
1.2.8 Τοξικότητα	20
1.3 ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ ΤΟΥ ΣΙΔΗΡΟΥ ΚΑΙ ΑΣΚΗΣΗ:	21
1.3.1 Έλλειψη σιδήρου και άσκηση	21
1.3.2 Απώλεια σιδήρου κατά τη διάρκεια της άσκησης	23
1.3.3 Άσκηση, φλεγμονή και ο ρόλος της εψιδίνης στο μεταβολισμό του σιδήρου	25
1.3.4 Αθλητική Αναιμία: μύθος ή πραγματικότητα;	28
1.3.5 Συμπληρώματα Σιδήρου	29
<u>2. ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ</u>	
2.1 ΣΚΟΠΟΣ	31
2.2 ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ	31
2.2.1 Υποκείμενα και Πρωτόκολλο Άσκησης	31
2.2.2 Δειγματοληψία και Αναλύσεις Αίματος	32
2.2.3 Αναλυτικές Διαδικασίες	32
2.2.4 Στατιστική Ανάλυση	34
2.3 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	34
2.4 ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ – ΣΥΖΗΤΗΣΗ	39
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	42

1. ΘΕΩΡΗΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1.1 ΣΠΑΡΤΑΘΛΟΝ

Δυόμισι χιλιάδες χρόνια μετά την ιστορική μάχη του Μαραθώνα το 490 π.Χ. γεννιέται στην Ελλάδα ένα αθλητικό γεγονός άρρηκτα συνδεδεμένο μαζί της· το ΣΠΑΡΤΑΘΛΟΝ. Αφετηρία του στάθηκε η αφήγηση του Ηρόδοτου για τη περιφημότερη αυτή μάχη της παγκόσμιας ιστορίας όπου η γενναιότητα των μαχητών του Μαραθώνα, η προνοητικότητα του Μιλτιάδη, η αφέλεια και η υπεραισιοδοξία των αντιπάλων Περσών, μαζί με τις συγκυρίες εκείνης της εποχής, διαφύλαξαν την Αθηναϊκή πολιτεία από τον αφανισμό και προσδιόρισαν τη μετέπειτα πολιτισμική πορεία της Ευρώπης. Χωρίς το νικηφόρο αποτέλεσμα εκείνης της μάχης, τίποτε όμοιο δεν θα υπήρχε, απ' όσα γνωρίζουμε σήμερα.

Στην αναφορά του ο Ηρόδοτος περιγράφει εκτός των άλλων και το υπεράνθρωπο κατόρθωμα του Φειδιππίδη, ενός αγγελιοφόρου των Αθηναίων που ήταν επαγγελματίας δρομέας μεγάλων αποστάσεων, ο οποίος ανέλαβε την αποστολή που του εξέθεσαν οι Αθηναίοι στρατηγοί να πάει στη Σπάρτη και να ζητήσει τη βοήθεια των Λακεδαιμονίων. Την επόμενη κιόλας μέρα που έφυγε από την Αθήνα και διανύοντας απόσταση 246 χιλιομέτρων, έφτασε στη Σπάρτη μεταφέροντας το μήνυμα όπως ακριβώς έλαβε εντολή να το πει: «Άνδρες της Σπάρτης, οι Αθηναίοι σας ζητούν να τους βοηθήσετε και να μη μείνετε απλοί θεατές της επικείμενης συντριβής και υποδούλωσης της αρχαιότερης πόλης της Ελλάδας από ένα βάρβαρο εισβολέα· αυτή τη στιγμή, η Ερέτρια έχει πέσει στα χέρια του κι η Ελλάδα είναι πιο αδύναμη μετά την απώλεια μιας αξιόλογης πόλης της».

Το 1982, ο βρετανός σμήναρχος της RAF John Foden, Ελληνολάτρης και μελετητής της αρχαίας Ελληνικής ιστορίας, διαβάζοντας τον Ηρόδοτο στάθηκε στην αφήγησή του για τη μάχη του Μαραθώνα. Συνεπαρμένος και απορημένος από την εξιστόρηση του κατορθώματος του Φειδιππίδη τολμά, όντας ο ίδιος δρομέας μεγάλων αποστάσεων, να διανύσει τη διαδρομή «στα βήματα του Φειδιππίδη» - τη πλησιέστερη διαδρομή αυτής που περιγράφεται από τον Ηρόδοτο – το φθινόπωρο του ιδίου έτους, μαζί με άλλους τέσσερις δρομείς - συναδέλφους του. Μετά από 36 ώρες ο John Foden φτάνει μπροστά στο άγαλμα του Λεωνίδα αποδεικνύοντας πως ο Ηρόδοτος «είχε δίκιο»! Ένας άνθρωπος είναι πράγματι ικανός να καλύψει 250 χιλιόμετρα σε δύο ημέρες.

Μετά την επιτυχία του αυτή, ο John Foden, άρχισε να οραματίζεται ένα αγώνισμα το οποίο θα ήταν στενά συνδεδεμένο με την ιδέα του ολυμπισμού, τα ολυμπιακά ιδεώδη της

φιλίας και της ειρήνης, της ανιδιοτέλειας και της συναδέλφωσης, το οποίο θα είχε ανταπόκριση από δρομείς απ' όλο τον κόσμο. Η ιδέα του αυτή είχε μεγάλη απήχηση και έτσι την επόμενη κιόλας χρονιά διοργανώνεται ο πρώτος αγώνας Σπάρταθλον με τη συμμετοχή 45 αθλητών από έντεκα χώρες και την Ελλάδα.

Έτσι αρχίζει η λαμπρή πορεία του Σπάρταθλον στο παγκόσμιο αθλητικό στερέωμα για να ακολουθήσει την επόμενη κιόλας χρονιά η ίδρυση του Διεθνούς Συνδέσμου Σπάρταθλον, που έμελλε να οδηγήσει τον αγώνα στην αγόρευσή του ως της κορυφαίας υπερμαραθώνιας διοργάνωσης παγκοσμίως. Ο σύνδεσμος αυτός είναι ανιδιοτελής, μη κερδοσκοπικός, με λίγους πόρους από συνδρομές κυρίως των μελών του και κάποιες χορηγίες για την κάλυψη των αναγκών διατροφής των δρομέων. Από τότε διοργανώνεται ο μυθικός αυτός αγώνας κάθε χρόνο την τελευταία Παρασκευή του Σεπτεμβρίου, τότε δηλαδή που τοποθετεί χρονολογικά ο Ηρόδοτος την αποστολή του Φειδιππίδη στη Σπάρτη.

Αξίζει να σημειωθεί ότι η προετοιμασία του αγώνα είναι πολύ δύσκολη, καθώς οι ευθύνες είναι τεράστιες απέναντι στους αθλητές που τιμούν με την παρουσία τους την ιδέα αυτή. Τα πάντα πρέπει να είναι άρτια οργανωμένα και γι' αυτό απαιτείται η συμμετοχή πολύ μεγάλου αριθμού έμπνηχου δυναμικού, το οποίο αποτελείται από εθελοντές που στελεχώνουν τους 75 σταθμούς ανεφοδιασμού κατά μήκος της διαδρομής. Οι σταθμοί βοήθειας είναι τοποθετημένοι κάθε τρία έως πέντε χιλιόμετρα και είναι εφοδιασμένοι με τροφή, νερό και άλλα αναψυκτικά καθώς επίσης και τα προσωπικά είδη των αθλητών. Ο αγώνας διεξάγεται κάτω από αστυνομική και ιατρική επίβλεψη με ιατρούς, φυσιοθεραπευτές και ασθενοφόρα που είναι διαθέσιμα καθ' όλη την 36ωρη διάρκεια του αγώνα.

Η διαδρομή του Σπάρταθλον διεξάγεται από σημείο σε σημείο, το υψόμετρο ποικίλει από την επιφάνεια της θάλασσας μέχρι τα 1.200 μέτρα του Παρθένιου όρους, πάνω σε ασφαλτοστρωμένο δρόμο, αμαξόδρομο και βουνίσια μονοπάτια. Ο αγώνας είναι πολύ απαιτητικός, όχι μόνο λόγω της απόστασης, αλλά για τις χρονικές απαιτήσεις περάσματος των σημείων ελέγχου καθώς και τις καιρικές συνθήκες. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι κάθε ένα από τα σημεία ελέγχου έχει τους δικούς του χρονικούς περιορισμούς και ο δρομέας θα πρέπει να φθάσει πριν από τον επίσημο χρόνο κλεισίματος διότι διαφορετικά θα αποκλειστεί από τον αγώνα. Επίσης, το χρονικό πλαίσιο του τερματισμού είναι εντός των 36 ωρών, επομένως, πρωταρχικός στόχος ενός σπαρταθλητή είναι να επιτύχει να φτάσει στο τέρμα εντός του χρονικού περιορισμού και όχι η επιδίωξη ενός ρεκόρ καθώς λιγότερο από το ένα τρίτο των αθλητών κατορθώνουν να φτάσουν έως το τέρμα του αγώνα. Αυτοί που επιτυγχάνουν αυτό

το μεγαλειώδες κατόρθωμα αισθάνονται όλοι τους νικητές κι αυτό είναι που κάνει ξεχωριστό αυτόν τον αγώνα. Είναι η επιβεβαίωση των τεράστιων αποθεμάτων φυσικής αντοχής και ψυχικής δύναμης που επιδεικνύουν οι δρομείς στη διάρκεια των 36 ωρών αδιάκοπης πάλης ανάμεσα στο πνεύμα και το σώμα, για να φθάσουν στο τέρμα και να αγγίξουν τα πόδια του αγάλματος του Λεωνίδα και όχι η σειρά του τερματισμού. Είναι η χρήση του μέτρου και όχι της υπερβολής.

Το Σπάρταθλον ενηλικιώθηκε, οργανώθηκε και καθιερώθηκε πλέον ως η μοναδική υπερμαραθώνια απόσταση, που έχοντας εξακριβωμένο ιστορικό υπόβαθρο, παραμένει πιστή στα Ολυμπιακά Ιδεώδη και το «Ευ αγωνίζεσαι» και συγχρόνως αποστρέφεται τη σύγχρονη τάση για εμπορευματοποίηση του αθλητικού ιδεώδους. Εκατοντάδες πλέον οι πιστοί του αθλητές συρρέουν από όλο τον κόσμο, κάθε Σεπτέμβρη, για να τρέξουν «στα βήματα του Φειδιππίδη», να θαυμάσουν τις ομορφιές της Ελλάδος μέσα από αυτή τη συναρπαστική διαδρομή και να ανταμειφθούν με ένα στεφάνι αγριελιάς και με μία κούπα νερό από το ποταμό Ευρώτα που τους προσφέρουν οι κοπέλες της Σπάρτης, μπροστά στο άγαλμα του Λεωνίδα.^[1, 2]



Εικόνα 1α και 1β. Το μετάλλιο μπρός και πίσω στο Σπάρταθλον

1.2 ΓΕΝΙΚΑ ΓΙΑ ΤΟ ΣΙΔΗΡΟ ΚΑΙ ΤΟ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟ ΤΟΥ :

▪ 1.2.1 Ιστορική Αναδρομή του Σιδήρου στη Διατροφή

Ο σίδηρος από πολύ παλιά αποτέλεσε αντικείμενο μελέτης και προβληματισμού. Οι Αρχαίοι Έλληνες, οι Αιγύπτιοι και οι Ρωμαίοι αναγνώριζαν τις θεραπευτικές ιδιότητες του σιδήρου και ο Γαληνός το 2^ο μ.Χ. αιώνα το χαρακτήρισε ως «τονωτικό» δώρο του Θεού Άρη. Τον 17^ο αιώνα, ο Sydenham (1624-1689) ασχολήθηκε με τη σημασία του σιδήρου για τον οργανισμό και συνέστησε εμπειρικά το σίδηρο για τη θεραπεία της Χλώρωσης ή αλλιώς της Σιδηροπενικής Αναιμίας^[3]. Τον 19^ο αιώνα μ.Χ. ο Γάλλος χημικός Boussingault (1802-1887) δημοσίευσε τις πρώτες αναλύσεις από σίδηρο στους ιστούς και απέδειξε ότι ο σίδηρος είναι ουσιώδης ως θρεπτική ουσία^[4]. Την ίδια εποχή ο Menghini θέλοντας να δείξει την παρουσία σιδήρου στα ερυθρά αιμοσφαίρια του αίματος έκανε μια επίδειξη χρησιμοποιώντας ένα μαγνήτη για να σηκώσει σκόνη από αποξηραμένο αίμα^[5]. Το 1852 ο Liebig (1803-1873) ήταν ο πρώτος που υπέθεσε ότι το οξυγόνο μεταφέρεται με το σίδηρο της αιμοσφαιρίνης^[6].

Η θεραπευτική χρήση χαπιών σιδήρου ξεκίνησε το 1832 με μια αναφορά από το Bland ενώ την ίδια χρονιά, ο Castle ήταν αυτός που παρουσίασε τεκμηριωμένα δεδομένα που αφορούσαν τη χρήση ανόργανου σιδήρου για τη σύνθεση της αιμοσφαιρίνης. Συγκεκριμένα, βρήκε ότι το ποσό του σιδήρου που δόθηκε παρεντερικά στους ασθενείς με υποχρωμική αναιμία αντιστοιχούσε κατά προσέγγιση στο ποσό του σιδήρου που προστίθετο στην κυκλοφορούσα αιμοσφαιρίνη^[7]. Τις περασμένες δεκαετίες, μελέτες απορρόφησης του σιδήρου που πραγματοποιήθηκαν με ραδιενεργά ισότοπα έδειξαν ότι ο ανόργανος σίδηρος πρέπει να είναι σε διαλυτή μορφή προκειμένου να απορροφηθεί.

Όσον αφορά στους αθλητές, το 1974 ο Vitery και ο Torun ήταν αυτοί που διατύπωσαν για πρώτη φορά το σύνδρομο της αθλητικής αναιμίας. Οι συγκεκριμένοι ερευνητές τόνισαν πως ο όρος αυτός είναι παραπλανητικός καθώς το σύνδρομο αυτό δεν είναι πραγματική αναιμία αλλά είναι το αποτέλεσμα προσαρμογών που προέρχονται από την προπόνηση και δημιουργείται από την αύξηση του όγκου του πλάσματος^[8]. Το 1998, δύο ερευνητές, ο Bean και ο Wellington επιβεβαίωσαν το πιο πάνω συμπέρασμα μέσα από έρευνα που έδειξε πως όλοι οι αθλητές που κάνουν προπόνηση αντοχής σε τέτοιο επίπεδο ώστε να έχουν τις ανάλογες καρδιαγγειακές προσαρμογές (δηλαδή μείωση της καρδιακής συχνότητας ηρεμίας), θα αυξήσουν τον όγκο αίματος, και αυτό μπορεί να δημιουργήσει το σύνδρομο της αθλητικής αναιμίας, κατά την οποία η συγκέντρωση της αιμοσφαιρίνης πέφτει κατά μέσο όρο από 14 σε 13,5g/dl^[9].

▪ 1.2.2 Κατανομή του σιδήρου στον Ανθρώπινο Οργανισμό

Το ανθρώπινο σώμα, σε φυσιολογικές καταστάσεις, περιέχει περίπου 3 - 5g σιδήρου ή 38 mg/kg σωματικού βάρους για τις γυναίκες και 50 mg/kg σωματικού βάρους για τους άντρες. Ωστόσο, η συνολική ποσότητα σιδήρου στο σώμα δε σχετίζεται μόνο με το σωματικό βάρος, αλλά επηρεάζεται επίσης και από ένα πλήθος φυσιολογικών καταστάσεων όπως η ηλικία, το φύλο, η εγκυμοσύνη, η άσκηση και το στάδιο ανάπτυξης^[10].

Οι κύριες μορφές με τις οποίες απαντάται ο σίδηρος στον οργανισμό είναι ο **λειτουργικός** και ο **αποθηκευτικός**, ενώ μερικοί επιστήμονες θεωρούν ότι υπάρχει και μια τρίτη κατηγορία, ο **μεταφορικός** σίδηρος.

Με τον όρο λειτουργικός σίδηρος ορίζεται ο σίδηρος που βρίσκεται στην αιμοσφαιρίνη των ερυθρών αιμοσφαιρίων, τη μυοσφαιρίνη των μυών και τα διάφορα ένζυμα και κυτοχρώματα σε όλα τα κύτταρα του ανθρώπινου σώματος. Ο σίδηρος λειτουργεί στο σώμα ως τμήμα αρκετών πρωτεϊνών. Περίπου το 80% του σιδήρου του σώματος είναι λειτουργικό μέρος του μορίου της αίμης, που λειτουργεί ως προσθετική ομάδα για κάποιες πρωτεΐνες. Ο σίδηρος αυτός επιτρέπει στην αίμη να είναι χημικά δραστική και να δεσμεύει και να αποδεσμεύει ταχέως το οξυγόνο^[11].

Ο αποθηκευτικός σίδηρος είναι ο σίδηρος που δεν είναι λειτουργικά απαραίτητος και αποθηκεύεται σε τρία κυρίως σημεία: στο ήπαρ, στο μυελό των οστών και στο σπλήνα. Ο σίδηρος με αυτή τη μορφή συνδέεται με συμπλέγματα πρωτεϊνών, σχηματίζοντας τη φερριτίνη και την αιμοσιδηρίνη. Η φερριτίνη είναι η κύρια πρωτεΐνη αποθήκευσης του σιδήρου, η οποία συμβάλλει στην ελεγχόμενη απελευθέρωσή του και στην προστασία του από την οξείδωση. Η αιμοσιδηρίνη είναι μια άλλη αποθηκευτική πρωτεΐνη του σιδήρου η οποία πιστεύεται πως αποτελεί ένα προϊόν αποικοδόμησης της φερριτίνης και εναποτίθεται μόνο στα κύτταρα του δικτυοενδοθηλιακού συστήματος. Το περιεχόμενο της αιμοσιδηρίνης σε σίδηρο μπορεί να είναι και 50%. Οι πρωτεΐνες αυτές έχουν διπλό ρόλο: να αποθηκεύουν την περίσσεια σιδήρου και να χρησιμοποιούνται για την αναπλήρωση των απωλειών του λειτουργικού σιδήρου. Επιπλέον, με τον τρόπο αυτό, παρέχεται και ένας μηχανισμός ώστε να μη συσσωρεύονται στο αίμα ιόντα σιδήρου που θα μπορούσαν να είναι τοξικά. Ο λόγος της φερριτίνης προς την αιμοσιδηρίνη στο ήπαρ, ποικίλει, ανάλογα με τα επίπεδα του αποθηκευμένου σιδήρου στον οργανισμό. Η φερριτίνη κυριαρχεί στην περίπτωση χαμηλών αποθεμάτων σιδήρου, ενώ η αιμοσιδηρίνη κυριαρχεί στην περίπτωση υψηλών αποθεμάτων (υπερφόρτωση σιδήρου)^[12].

Ο μεταφορικός σίδηρος θεωρείται από ορισμένους ως μια τρίτη μορφή σιδήρου. Πρόκειται για το σίδηρο που είναι συνδεδεμένος με την πρωτεΐνη τρανσφερρίνη. Η τρανσφερρίνη είναι μια γλυκοπρωτεΐνη που παράγεται κυρίως στο ήπαρ και η σύνθεσή της είναι αντιστρόφως ανάλογη των αποθηκών του σιδήρου. Κάθε μόριο τρανσφερρίνης μεταφέρει δύο άτομα τρισθενούς σιδήρου στους ερυθροβλάστες του μυελού των οστών, οι οποίοι διαθέτουν υποδοχείς για την τρανσφερρίνη και χρησιμοποιούν τον προσλαμβανόμενο σίδηρο για τη σύνθεση της αίμης. Η τρανσφερρίνη δεσμεύει και μεταφέρει το διαιτητικό σίδηρο που απορροφάται από τον οργανισμό αλλά και αυτόν που προέρχεται από την αποικοδόμηση ενώσεων που περιέχουν σίδηρο στο σώμα, όπως της αιμοσφαιρίνης. Επομένως, η τρανσφερρίνη μεταφέρει στους ιστούς για χρήση ή για αποθήκευση τόσο το σίδηρο που μόλις απορροφήθηκε, αλλά και αυτόν που ανακυκλώνεται^[13].

▪ 1.2.3 Ημερήσιες απώλειες σιδήρου

Φυσιολογικά ο οργανισμός χάνει καθημερινά 1–2 mg σιδήρου μέσω οδών όπως ο γαστρεντερικός σωλήνας, το δέρμα και οι νεφροί. Ο σίδηρος αυτός προέρχεται από το διαιτητικό σίδηρο που έχει προσληφθεί και έχει απορροφηθεί στο λεπτό έντερο^[10]. Για να αναπληρωθούν οι απώλειες αυτές και για να διατηρούνται πλήρεις οι αποθήκες του σιδήρου στον οργανισμό, θα πρέπει το κάθε άτομο να καλύπτει καθημερινώς τη συνιστώμενη διαιτητική πρόσληψη (RDA) που απαιτείται για το σίδηρο. Ωστόσο, η συνιστώμενη διαιτητική πρόσληψη για τις ενήλικες γυναίκες είναι μεγαλύτερη από αυτή για τους ενήλικες άντρες λόγω της επιπρόσθετης απώλειας σιδήρου που έχουν με την έμμηνο ρύση και που υπολογίζεται περίπου στο 1,5-2,1 mg /ημέρα^[14].

▪ 1.2.4 Συνιστώμενη Διαιτητική Πρόσληψη Σιδήρου

Οι απαιτήσεις σε σίδηρο διαφοροποιούνται ανάλογα με την ηλικία, το φύλο και κάποιες ιδιαίτερες καταστάσεις όπως είναι η εγκυμοσύνη και ο θηλασμός. Στον πίνακα 1 φαίνονται τόσο η συνιστώμενη διαιτητική πρόσληψη (RDA) όσο και τα ανώτερα επίπεδα της πρόσληψης σιδήρου (UL) για κάθε ομάδα του πληθυσμού.

Ωστόσο, ο οργανισμός φυσιολογικά απορροφά το 6-12% του συνολικού διαιτητικού σιδήρου που προσλαμβάνεται καθημερινά. Το ποσό αυτό επαρκεί για να καλύψει το 80-90% των καθημερινών απωλειών. Επειδή όμως μια τυπική δίαιτα δυτικού τύπου περιέχει 6 mg σιδήρου/1000kcal, φαίνεται ότι αυτό που έχει τη μεγαλύτερη σπουδαιότητα είναι η

βιοδιαθεσιμότητα του σιδήρου της δίαιτας παρά το ποσό του σιδήρου που προσλαμβάνει κάποιος^[15, 16].

Πίνακας 1: Συνιστώμενη Διαιτητική Πρόσληψη (RDA) και Ανώτερα Επίπεδα Πρόσληψης Σιδήρου για κάθε ομάδα του πληθυσμού.

Ομάδα Πληθυσμού	RDA (mg/ημέρα)	UL (mg/ημέρα)
Βρέφη		
0-6 μηνών	0,27 (επαρκής πρόσληψη)	40
7-12 μηνών	11	40
Παιδιά		
1-3 ετών	7	40
4-8 ετών	10	40
Άντρες		
9-13 ετών	8	40
14-18 ετών	11	45
>18 ετών	8	45
Γυναίκες		
9-13 ετών	8	40
14-18 ετών	15	45
19-50 ετών	18	45
>50 ετών	8	45
Έγκυες	27	45
Θηλάζουσες		
<18 ετών	10	45
>18 ετών	9	45

Πηγή: Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. Dietary Reference Intakes. Washington, DC. National Academy Press, 2001.

■ 1.2.5 Βιοδιαθεσιμότητα σιδήρου των τροφών

Ο διαιτητικός σίδηρος βρίσκεται στα τρόφιμα ως **αιμικός** ή **μη αιμικός** σίδηρος. Με τον όρο αιμικός σίδηρος ή αλλιώς οργανικός εννοούμε το δισθενή σίδηρο που είναι συνδεδεμένος με την αίμη και προέρχεται κυρίως από την αιμοσφαιρίνη και τη μυοσφαιρίνη. Επομένως, οι κύριες πηγές του αιμικού σιδήρου στη διαίτα είναι οι ζωικές τροφές και πιο συγκεκριμένα το κρέας, τα ψάρια και τα πουλερικά. Ο μη αιμικός σίδηρος ή αλλιώς ο μη οργανικός σίδηρος είναι ο τρισθενής σίδηρος που βρίσκεται ως σύμπλοκο με πρωτεΐνη κυρίως σε τρόφιμα φυτικής προέλευσης όπως οι ξηροί καρποί, τα φρούτα, τα όσπρια, τα λαχανικά και τα

δημητριακά. Επίσης, βρίσκεται και σε τρόφιμα ζωικής προέλευσης όπως στα θαλασσινά και στα αυγά και σε πολύ χαμηλές συγκεντρώσεις στα γαλακτοκομικά προϊόντα (γάλα, τυρί).

Η ποσότητα του αιμικού σιδήρου σε μία τυπική διαίτα δυτικού τύπου αντιπροσωπεύει ένα ποσοστό περίπου 20% της συνολικής ποσότητας σιδήρου που προσλαμβάνεται, ενώ το υπόλοιπο 80% προέρχεται από πηγές μη αιμικού σιδήρου. Ωστόσο, ο μηχανισμός με τον οποίο ο αιμικός σίδηρος απορροφάται διαφέρει από το μηχανισμό απορρόφησης του μη αιμικού σιδήρου καθιστώντας την απορρόφηση του πρώτου πολύ πιο αποτελεσματική. Συγκεκριμένα, καταναλώνοντας ένα τρόφιμο πλούσιο σε αιμικό σίδηρο η απορρόφηση του μπορεί να φτάσει και το 35% (5-35%) σε σύγκριση με μια απορρόφηση της τάξης του 20% (2-20%) που μπορεί να φτάσει ο μη αιμικός σίδηρος^[16].

Πίνακας 2: Περιεκτικότητα των τροφίμων σε αιμικό σίδηρο

Τρόφιμο	Ποσότητα	Σίδηρος (mg)
Μοσχαρίσια μπιριζόλα	90g	2,6
Αρνί ψητό	90g	1,7
Χοιρινό	90g	0,7
Κοτόπουλο, άπαχο κρέας	90g	0,9
Κοτόπουλο, σκούρο κρέας	90g	1,2
Γαλοπούλα	90g	2,0
Συκώτι μοσχαρίσιο	90g	5,3
Συκώτι κοτόπουλου	90g	7,6
Συκώτι χοιρινό	90g	15,2
Τόνος	90g	0,6
Ξιφίας	90g	1,1
Καπνιστός σολωμός	90g	0,8
Σαρδέλες	90g	2,6

Πίνακας 3: Περιεκτικότητα των τροφίμων σε μη αιμικό σίδηρο

Τρόφιμο	Ποσότητα	Σίδηρος (mg)
Αυγό	1 ολόκληρο	1,0
Γάλα (πλήρες, άπαχο)	1 φλυτζ.	0,1
Βερίκοκα	3 ωμά	0,6
Μήλο	1 μέτριο	0,2
Σταφίδες	½ φλυτζ.	1,5
Φράουλες	1 φλυτζ.	0,6
Χυμός Πορτοκάλι	1 φλυτζ.	1,2
Αβοκάντο	1 φλυτζ.	2,0
Κεράσια	1 φλυτζ.	3,3
Μπανάνα	1 μέτρια	0,4
Αγκινάρα	1 φλυτζ.	5,1
Αρακάς	1 φλυτζ.	2,5
Φακές	½ φλυτζ.	3,3
Πατάτα ψητή	1 μέτρια	2,7
Μανιτάρια	1 φλυτζ.	2,7
Καρότο	1 μέτριο	0,4
Σπανάκι	1 φλυτζ.	1,5
Ζυμαρικά εμπλουτισμένα	1 φλυτζ.	2,0
Ψωμί ολικής άλεσης	1 φέτα	1,8
Λημητριακά πρωινού τύπου All Bran	1/3 φλυτζ.	4,7
Φιστίκια	30g	1,9
Ηλιόσποροι	1 κουταλιά σούπας	1,9

Πηγή: The American Dietetic Association's COMPLETE FOOD & NUTRITION GUIDE, 2ND Edition, 2002, USDA National Nutrient Database

▪ 1.2.6 Απορρόφηση, Μεταφορά και Αποθήκευση του Σιδήρου

Ο σίδηρος απορροφάται στην ψηκτοειδή παρυφή του εντέρου^[17] με τη βοήθεια της διαμεμβρανικής περμεάσης (DMT1)^[18] αφού πρώτα γίνει αναγωγή του τρισθενούς σιδήρου (Fe^{3+}) στη δισθενή του μορφή (Fe^{2+}) μέσω της αναγωγάσης Dcytb^[19]. Στη συνέχεια, για να εξέλθει ο σίδηρος από το εντεροκύτταρο και να εισέλθει στη κυκλοφορία του αίματος μεταφέρεται συνδεδεμένος με τη φερροπορτίνη. Ωστόσο, κατά την έξοδό του από το εντεροκύτταρο, μετατρέπεται από Fe^{2+} σε Fe^{3+} μέσω της δράσης της ηφαιστίνης, μιας πρωτεΐνης που περιέχει χαλκό, διαμέσου της βασικοπλευρικής μεμβράνης^[20]. Η έκφραση των

μεταφορέων-πρωτεϊνών είναι άμεσα συνδεδεμένη με τα επίπεδα του σιδήρου στον οργανισμό. Έτσι, σε καταστάσεις όπου υπάρχει έλλειψη σιδήρου (π.χ. σιδηροπενία) προκαλείται αύξηση της DMT1, Dcytb και φερροπορτίνης, ώστε να διευκολύνεται η πρόσληψη του σιδήρου μέσω του εντεροκυττάρου^[21].

Ο σίδηρος λόγω της ικανότητας του να προσλαμβάνει και να αποδίδει ηλεκτρόνια, αναλόγως της τιμής του pH, μπορεί να προκαλέσει στην “ελεύθερη”, οξειδωμένη μορφή του σοβαρές κυτταρικές βλάβες^[22]. Για το λόγο αυτό βρίσκεται πάντοτε συνδεδεμένος με διάφορες πρωτεΐνες μεταφοράς και αποθήκευσης. Με το που εξέρχεται ο σίδηρος από το εντεροκύτταρο συνδέεται με την τρανσφερρίνη καθιστώντας το μη τοξικό (οξειδωτικά ανενεργός) και διατηρώντας το στη διαλυτή του μορφή^[23]. Αφού δεσμευτεί στην τρανσφερρίνη ο σίδηρος, μεταφέρεται από το αίμα και κατευθύνεται σε όργανα στόχους: ερυθροβλάστες και πολλαπλασιαζόμενα κύτταρα^[24, 25]. Το σύμπλοκο της τρανσφερρίνης-Fe³⁺ συνδέεται με ειδικούς υποδοχείς (TfR) της επιφάνειας των κυττάρων που συμβάλλουν στην ενδοκυττάρια είσοδό του. Υπάρχουν δύο είδη υποδοχέων: οι TfR1 που βρίσκονται συνήθως στα ερυθρά αιμοσφαίρια, στα ερυθροποιητικά κύτταρα, στα ηπατοκύτταρα, στα μονοκύτταρα και στα ενδοθηλιακά κύτταρα του εγκεφαλικού αιματικού φραγμού και οι TfR2 που βρίσκονται κυρίως στα ηπατοκύτταρα^[23]. Μετά την ενδοκύττωση του συμπλόκου της τρανσφερρίνης με τους υποδοχείς τρανσφερρίνης (Fe-Tf-TfR1), ο σίδηρος απελευθερώνεται λόγω του όξινου pH στο εσωτερικό των ενδοσωματίων, ανάγεται με τη βοήθεια της αναγωγάσης και εξέρχεται στο κυτταρόπλασμα μέσω της DMT1^[26]. Η τρανσφερρίνη με τον υποδοχέα τρανσφερρίνης επιστρέφουν στην επιφάνεια του κυττάρου και επαναχρησιμοποιούνται σε νέο κύκλο. Ο σίδηρος στο κυτταρόπλασμα αποθηκεύεται ή χρησιμοποιείται για τη σύνθεση της αίμης και άλλων πρωτεϊνών^[27].

Στα μακροφάγα του σπλήνα, με τη φαγοκυττάρωση των «γηρασμένων» ερυθροκυττάρων, η αιμοσφαιρίνη διασπάται στην αίμη και στις σφαιρικές αλυσίδες. Η αίμη καταβολίζεται από την οξυγονάση της αίμης (HMOX1) σε χολερυθρίνη και έτσι ο σίδηρος απελευθερώνεται για να επαναχρησιμοποιηθεί. Ένα μέρος του σιδήρου αυτού αποθηκεύεται στα μακροφάγα ως φερριτίνη και ένα μέρος του αποβάλλεται με τη μεσολάβηση της φερροπορτίνης^[28]. Συνεπώς, η ανακύκλωση του σιδήρου στα μακροφάγα εξαρτάται τόσο από την κυτταρική του αποβολή όσο και από τη δραστηριότητα της οξυγονάσης της αίμης. Βασικό ρόλο στην απελευθέρωση του σιδήρου από τα μακροφάγα παίζει η σερουλοπλασμίνη, όπου έχει ανάλογο ρόλο με εκείνο της ηφαιστίνης στο έντερο. Έτσι, η έλλειψη σερουλοπλασμίνης οδηγεί σε κατακράτηση σιδήρου από τα μακροφάγα και σε μειωμένο κορεσμό τρανσφερρίνης^[29].

Το ήπαρ αποτελεί την κύρια αποθήκη σιδήρου. Τα ηπατοκύτταρα προσλαμβάνουν το σίδηρο μέσω των υποδοχέων της τρανσφερρίνης (TfR) και τον αποθηκεύουν ως φερριτίνη. Ο έλεγχος απορρόφησης σιδήρου από το ηπατοκύτταρο έχει σχέση με την έκφραση των υποδοχέων (TfR) αλλά και με τα επίπεδα της φερριτίνης. Αυξημένη έκφραση των TfR οδηγεί σε αυξημένη πρόσληψη σιδήρου στο ηπατοκύτταρο. Τα ηπατοκύτταρα προσλαμβάνουν όμως και ελεύθερο σίδηρο (μη συνδεδεμένο με τρανσφερρίνη) όταν τα επίπεδα σιδήρου του πλάσματος υπερβαίνουν τη δεσμευτική ικανότητα της τρανσφερρίνης (TIBC)^[30].

▪ 1.2.7 Ομοιόσταση του σιδήρου στον οργανισμό και ο ρόλος της Εψιδίνης

Η ομοιόσταση του σιδήρου προϋποθέτει ισορροπία ανάμεσα στην απορρόφηση και αποβολή του από το εντερικό επιθήλιο, την είσοδο και κυκλοφορία του στο πλάσμα, τη μεταφορά του σε ορισμένα όργανα στόχους και την αποθήκευσή του. Ο ανθρώπινος οργανισμός είναι εξοπλισμένος με πρωτεΐνες ειδικά σχεδιασμένες για το μεταβολισμό του σιδήρου ώστε να διατηρείται η ενδοκυττάρια δεξαμενή του σε ικανοποιητικά επίπεδα. Ωστόσο, ποσοτικές και ποιοτικές διαταραχές των πρωτεϊνών αυτών μπορεί να οδηγήσουν σε ανεπάρκεια ή υπερφόρτωση με σίδηρο με όλες τις κλινικές συνέπειες.

Όπως είδαμε, πλήθος πρωτεϊνών συμμετέχουν στην απορρόφηση και το μεταβολισμό του σιδήρου. Κύριος ρυθμιστής όλων αυτών των πρωτεϊνών είναι η εψιδίνη (hepcidin). Η εψιδίνη είναι ένα πεπτίδιο με 25 αμινοξέα που υπάρχει στο αίμα και ανακαλύφθηκε σε έρευνα για πεπτίδια με αντιμικροβιακές ιδιότητες. Παράγεται στο ήπαρ και αποβάλλεται στα ούρα^[31-33]. Κύτταρα στόχοι της εψιδίνης είναι τα κύτταρα της ψηκτροειδούς παρυφής του εντέρου, τα μακροφάγα του δικτυοενδοθηλιακού συστήματος και τα ηπατοκύτταρα^[34]. Η εψιδίνη είναι ένας αρνητικός ρυθμιστής της μεταφοράς του σιδήρου στο λεπτό έντερο και στον πλακούντα και επιτείνει τη διατήρηση του σιδήρου στα μακροφάγα του σπλήνα. Η συμμετοχή της εψιδίνης στο μεταβολισμό του σιδήρου βασίστηκε στα αποτελέσματα που προέκυψαν από την έλλειψη ή περίσσεια σιδήρου σε διαγονιδιακά ποντίκια και επιβεβαιώθηκε με τη μελέτη οικογενειών με σοβαρή νεανική αιμοχρωμάτωση και σύγχρονη έλλειψη εψιδίνης. Η ενέσιμη εψιδίνη προκαλεί 75% μείωση στα επίπεδα σιδήρου στον ορό μέσα σε μία ώρα και το αποτέλεσμα παραμένει περισσότερο από 48 ώρες^[31, 35].

Η παραγωγή της εψιδίνης και συνεπώς ο ρυθμός απορρόφησης του σιδήρου επηρεάζονται από τις αποθήκες σιδήρου του οργανισμού, την ερυθροποιητική δραστηριότητα του μυελού, τη συγκέντρωση της αιμοσφαιρίνης στο μυελό, τη περιεκτικότητα του αίματος σε οξυγόνο και την παρουσία ή απουσία φλεγμονωδών κυτταροκινών^[36]. Η αυξημένη

παραγωγή εψιδίνης οδηγεί σε μειωμένη απορρόφηση σιδήρου από το εντεροκύτταρο και μειωμένη απελευθέρωσή του από τα μακροφάγα^[37].

Σημαντικό ρόλο στο μηχανισμό δράσης της εψιδίνης παίζει η φερροπορτίνη. Η φερροπορτίνη είναι μια πρωτεΐνη-μεταφορέας του σιδήρου προς το εξωτερικό του κυττάρου και εκφράζεται σε υψηλά επίπεδα στα εντεροκύτταρα του δωδεκαδακτύλου, στα κύτταρα του πλακούντα, στα μακροφάγα και στα ηπατοκύτταρα. Η φερροπορτίνη με τη βοήθεια μιας σιδηρο-οξειδάσης (ηφαιστίνη στα εντεροκύτταρα και σερούλοπλασμίνη στα μακροφάγα) μεταφέρει τον τρισθενή σίδηρο στην τρανσφερρίνη του πλάσματος. Πρόσφατες μελέτες προτείνουν ότι η εψιδίνη του αίματος αλληλεπιδρά με τα εντεροκύτταρα και ρυθμίζει το ρυθμό απορρόφησης του σιδήρου με έλεγχο της έκφρασης της φερροπορτίνης στη βασικοπλευρική μεμβράνη^[31, 35].

Σε φλεγμονώδεις καταστάσεις, η IL-6 προάγει την αυξημένη παραγωγή της εψιδίνης^[38-40], ανεξάρτητα από τα επίπεδα σιδήρου ή την ερυθροποιητική δραστηριότητα. Η εψιδίνη, συνδεδεμένη με τη φερροπορτίνη οδηγεί σε ενδοκυττάρια είσοδο και μείωσή της^[41, 42]. Η μείωση της φερροπορτίνης μέσω αύξησης της εψιδίνης μειώνει την εντερική απορρόφηση του σιδήρου, αυξάνει όμως την κατακράτησή του από τα μακροφάγα του δικτυοενδοθηλιακού συστήματος^[43]. Αντίθετα, όταν τα επίπεδα σιδήρου είναι χαμηλά, η παραγωγή εψιδίνης καταστέλλεται, οπότε τα μόρια φερροπορτίνης και η απορρόφηση του σιδήρου αυξάνονται. Το ίδιο συμβαίνει και σε κατάσταση υποξίας, όπου τα επίπεδα εψιδίνης μειώνονται, ώστε περισσότερος σίδηρος να είναι διαθέσιμος για την αυξημένη ερυθροποιητική δραστηριότητα^[31, 35].

Σε καταστάσεις που παρατηρείται κορεσμός των αποθηκών του σιδήρου ή αύξηση του προσλαμβανόμενου σιδήρου, αυξάνεται η παραγωγή της εψιδίνης προκειμένου να παρεμποδίσει την περαιτέρω εναπόθεση σιδήρου αλλά και την απελευθέρωσή του από τα κύτταρα προς το πλάσμα^[44]. Η αύξηση της εψιδίνης σε αυτή την περίπτωση επιτυγχάνεται μέσω των υποδοχέων TfR2^[25]. Οι TfR2 που βρίσκονται στο ήπαρ, δε σχετίζονται με την απορρόφηση του σιδήρου αλλά δρουν ως "αισθητήρες" των επιπέδων σιδήρου^[45] και εμποδίζουν την αύξησή του μέσω αύξησης της εψιδίνης. Συνεπώς, το ήπαρ μέσω πολυάριθμων ειδικών πρωτεϊνών λαμβάνει "μηνύματα" σχετικά με τα αποθέματα σιδήρου του οργανισμού, τα επεξεργάζεται και τελικά ρυθμίζει την απορρόφηση του σιδήρου από το έντερο αλλά και την απελευθέρωσή του από τις θέσεις αποθήκευσης ώστε να επιτυγχάνεται η ομοιοστάση του σιδήρου στον οργανισμό^[29].

Ωστόσο, σε κυτταρικό επίπεδο, η ομοιόσταση του σιδήρου, δηλαδή η πρόσληψη σιδήρου μέσω των TfR, η ενδοκυττάρια αποθήκευσή του στην φερριτίνη και η ενσωμάτωσή του στην αίμη, συντονίζονται στο επίπεδο της μεταγραφής και της μετάφρασης με βάση τις απαιτήσεις του οργανισμού σε σίδηρο. Αυτό πραγματοποιείται με την παρουσία ειδικών αλληλουχιών, στοιχείων απόκρισης στο σίδηρο (iron responsive elements, IREs), που εντοπίζονται σε περιοχές του αγγελιοφόρου mRNA για τη φερριτίνη, τη συνθετάση του δ-αμινολεβουλινικού οξέος (aminolaevulinic acid synthetase, ALA-S) και τον TfR. Τα ένζυμα αυτά, που εμπλέκονται στο μεταβολισμό του σιδήρου, ρυθμίζονται σε επίπεδο μετάφρασης του RNA από τις ρυθμιστικές πρωτεΐνες του κυτταροπλασματικού δικτύου (cytoplasmic iron regulatory proteins, IRPs). Σε περίσσεια σιδήρου οι IRPs εμφανίζουν χαμηλή συγγένεια για τα IREs, οδηγώντας σε μειωμένη σύνθεση του υποδοχέα TfR (αναστολή της μετάφρασης) αλλά σε αύξηση της σύνθεσης της φερριτίνης και της ALA-S των ερυθρών (ευόδωση της μετάφρασης). Αντίθετα, σε έλλειμμα σιδήρου, η σύνδεση IRP-IRE είναι αυξημένη, οδηγώντας σε αύξηση των TfR και μείωση των επιπέδων της φερριτίνης και της ALA-S^[46]. Στον πιο κάτω πίνακα αναφέρονται συνοπτικά οι κυριότερες πρωτεΐνες που συμμετέχουν στο μεταβολισμό και στην ομοιόσταση του σιδήρου:

Πίνακας 4: Κυριότερες πρωτείνες που συμμετέχουν στο μεταβολισμό του σιδήρου

Πρωτεΐνη	Λειτουργία
Dcytb	Ένζυμο στην μεμβράνη των εντεροκυττάρων, υπεύθυνο για την αναγωγή του σιδήρου από Fe^{3+} σε Fe^{2+} , ώστε να απορροφηθεί
DMT1 (DCT1 ή Nramp2)	Γλυκοζυλιωμένη πρωτεΐνη που μεταφέρει τον Fe^{2+} στο κορυφαίο τμήμα της μεμβράνης των εντεροκυττάρων και συμμετέχει στην απελευθέρωσή του από το ενδόσωμα.
FPN (Φερροπορτίνη)	Διαμεμβρανική πρωτεΐνη που είναι υπεύθυνη για την έξοδο του Fe από την πλαγιοβασική επιφάνεια της μεμβράνης των εντεροκυττάρων και την απελευθέρωσή του από τα ηπατοκύτταρα και τα μακροφάγα.
Hepcidin (Εψιδίνη)	Πεπτίδιο αποτελούμενο από 25 αμινοξέα, με γνωστές αντιμικροβιακές ιδιότητες. Έχει βασικό ρόλο στην ομοιόσταση του σιδήρου
Hephaestin (Ηφαιστίνη)	Οξειδάση στην πλαγιοβασική επιφάνεια της μεμβράνης των εντεροκυττάρων που συμμετέχει στην απόδοση του Fe^{3+} στην κυκλοφορία.
IREs	Δομές τύπου «θηλιάς» στις μη κωδικοποιούσες αλληλουχίες του RNA
IRPs	Προσδένονται στις αλληλουχίες IRE και ελέγχουν την έκφραση γονιδίων που συμμετέχουν στην ομοιόσταση του σιδήρου.
Tf (Τρανσφερρίνη)	Κύρια πρωτεΐνη – μεταφορέα του σιδήρου στο πλάσμα. Είναι γλυκοπρωτεΐνη με κύρια θέση σύνθεσης το ήπαρ.
TfR1 (Υποδοχέας τρανσφερρίνης 1)	Υποδοχέας πρόσληψης του σιδήρου που έχει προσδεθεί στην TF και εκφράζεται στα περισσότερα κύτταρα πλην των ώριμων ερυθρών. Η αλληλεπίδραση TfR1-Tf είναι αναστρέψιμη και εξαρτάται από το pH και την περιεκτικότητα του σιδήρου.
TfR2 (Υποδοχέας τρανσφερρίνης 2) Αιμοσιδηρίνη	Βρίσκεται αποκλειστικά στην πλαγιοβασική επιφάνεια της μεμβράνης των ηπατοκυττάρων και συμμετέχει στην ομοιόσταση του σιδήρου, χωρίς να ανταγωνίζεται τον TfR1 στη μεταφορά του. Αποτελεί αποθήκη σιδήρου και προέρχεται από την αποδόμηση της φερριτίνης σε καταστάσεις περίσσειας σιδήρου.
Ερυθροποιητίνη	Αυξάνει την έκφραση της φερροπορτίνης στα μακροφάγα, του TfR1 στους ερυθροβλάστες, των DMT1 και της ηφαιστίνης στα εντεροκύτταρα. Μειώνει την έκφραση της εψιδίνης στα ηπατοκύτταρα και της DMT1 στα μακροφάγα.
Οξυγονάση της αίμης	Συμμετέχει στον καταβολισμό της αίμης στα μακροφάγα, αντίδραση κατά την οποία απελευθερώνεται ο σίδηρος της αίμης.
Φερριτίνη	Η κυριότερη αποθηκευτική μορφή του σιδήρου με ευρεία κατανομή στον οργανισμό.

▪ 1.2.8 Τοξικότητα

Αν και τα φαινόμενα τοξικότητας από σίδηρο δεν είναι τόσο συχνά όσο η σιδηροπενική αναιμία, ωστόσο είναι εξίσου ή περισσότερο επικίνδυνα καθώς προκαλούν βλάβες σε διάφορα όργανα του σώματος όπως στο ήπαρ, την καρδιά και το πάγκρεας καθώς επίσης και στις αρθρώσεις, έχοντας ως αποτέλεσμα αυτά τα όργανα να υπολειτουργούν.

Η υπερβολική ποσότητα συσσωρευμένου σιδήρου στο σώμα μπορεί να είναι σημαντικά τοξική για τον οργανισμό. Φυσιολογικά, τα άτομα με υψηλές ποσότητες σιδήρου στον οργανισμό απορροφούν αναλογικά λιγότερη ποσότητα σιδήρου από αυτή που λαμβάνουν μέσω της τροφής, ενώ τα άτομα με χαμηλότερο επίπεδο σιδήρου απορροφούν περισσότερο με οποιαδήποτε διαιτητική πρόσληψη.

Ωστόσο, δεν υπάρχει μηχανισμός αποβολής της περίσσειας σιδήρου από τον οργανισμό και έτσι η ρύθμιση της απορρόφησης του διαιτητικού σιδήρου είναι ένα κρίσιμο σημείο στην ομοίωση του σιδήρου στο σώμα. Έτσι, όταν οι αποθήκες σιδήρου είναι πλήρεις, τότε συσσωρεύεται σίδηρος στα διάφορα όργανα και ιστούς του σώματος.

Η αιμοχρωμάτωση είναι μια ασθένεια που προκύπτει από υπερβολικές ποσότητες του σιδήρου στο σώμα. Η γενετική αιμοχρωμάτωση είναι μια κληρονομική διαταραχή του μη φυσιολογικού μεταβολισμού του σιδήρου. Τα άτομα με κληρονομική αιμοχρωμάτωση απορροφούν πολύ μεγάλες ποσότητες διαιτητικού σιδήρου χωρίς να μπορούν να τις αποβάλλουν. Προοδευτικά, αυτή η υπερφόρτωση του οργανισμού με σίδηρο, προωθεί μια κατάσταση τοξική για τα κύτταρα. Έτσι, σιγά σιγά επιβαρύνονται τα όργανα και οι ιστοί του σώματος και αρχίζουν να υπολειτουργούν. Μάλιστα, μελέτη που έγινε στην Αμερική έδειξε ότι 2-3 άτομα ανά 1000 έχουν γενετική προδιάθεση για αιμοχρωμάτωση^[47].

Μελέτες συσχετίζουν τα υψηλά επίπεδα πρόσληψης σιδήρου με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του παχέος εντέρου. Επίσης, ο υπερβολικός σίδηρος μπορεί να είναι θανατηφόρος για τα παιδιά αλλά όχι μόνο, καθώς περισσότεροι από 30 θάνατοι συμβαίνουν κάθε χρόνο στις ΗΠΑ από υπερβολική λήψη σιδήρου που οφείλεται στην κατανάλωση μεγάλων ποσοτήτων δισκίων σιδήρου με γεύση καραμέλας^[48]. Ακόμη, μια επιδημιολογική μελέτη στην Φιλανδία έδειξε την ύπαρξη κάποιας συσχέτισης ανάμεσα στα υψηλά επίπεδα φερριτίνης στον ορό (>200μg/l) και του κινδύνου καρδιακής προσβολής^[49].

Άλλα αίτια υπερφόρτωσης με σίδηρο είναι: 1) η υποπλαστική αναιμία, όπου η συσσώρευση σιδήρου οφείλεται στις μεταγγίσεις αίματος, 2) η θαλασσαιμία, όπου η

ερυθροποίηση είναι ανεπαρκής και έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση της εντερικής απορρόφησης του σιδήρου και τη συσσώρευσή του λόγω των συχνών μεταγγίσεων, 3) η Αφρικανική σιδήρωση, που παρατηρείται κυρίως στην Αφρική λόγω της υπερβολικής πρόσληψης σιδήρου, 4) η χρόνια λήψη φαρμακολογικών δόσεων σιδήρου, που οδηγεί στη δευτεροπαθή αιμοχρωμάτωση και 5) η συσσώρευση σιδήρου λόγω υποκείμενης νόσου στο ήπαρ όπως η αλκοολική κίρρωση.

Η θεραπεία σε διαταραχές υπερφόρτωσης σιδήρου περιλαμβάνει συχνές φλεβοτομές για απομάκρυνση αίματος, θεραπεία αποσιδήρωσης για απομάκρυνση της περίσσειας σιδήρου από τον οργανισμό και πολλές φορές απαιτείται και χορήγηση ειδικών φαρμάκων που αυξάνουν την απέκκριση του σιδήρου στα ούρα (π.χ. δεφεροξαμίνη)^[50, 51].

1.3 ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ ΤΟΥ ΣΙΔΗΡΟΥ ΚΑΙ ΑΣΚΗΣΗ:

■ 1.3.1 Έλλειψη σιδήρου και άσκηση

Ο σίδηρος, όπως προαναφέρθηκε, είναι ιδιαίτερα σημαντικός στο ενεργειακό σύστημα του οξυγόνου και γι' αυτό είναι απαραίτητο οι αθλητές, και κυρίως οι αθλητές αντοχής να προσλαμβάνουν επαρκείς ποσότητες σιδήρου μέσω της διατροφής, προκειμένου να διατηρήσουν τις μέγιστες δυνατές ποσότητες αποθεμάτων στον οργανισμό.

Η ανεπάρκεια σιδήρου δεν συναντάται μόνο σε κλινικές περιπτώσεις, αλλά και σε αθλητές αγωνισμάτων παρατεταμένης διάρκειας όπως οι υπερμαραθώνιοι. Διάφορες μελέτες έχουν γίνει σε αθλητές σχετικά με την αιτιολογία της ανεπάρκειας σιδήρου, ωστόσο υπάρχει διάσταση απόψεων.

Σύμφωνα με τον Peeling και τους συνεργάτες του, η ανεπάρκεια σιδήρου εμφανίζεται σε τρία στάδια. Το πρώτο στάδιο είναι το στάδιο εξάντλησης του σιδήρου και περιλαμβάνει απώλεια των αποθηκών σιδήρου του μυελού των οστών και μείωση των επιπέδων φερριτίνης στον ορό. Το δεύτερο στάδιο είναι το στάδιο της σιδηροπενικής ερυθροποίησης. Στο στάδιο αυτό υπάρχει μια περαιτέρω μείωση των επιπέδων φερριτίνης στον ορό, καθώς και μείωση του σιδήρου της αιμοσφαιρίνης. Επίσης, στο στάδιο αυτό αυξάνεται και η τρανσφερρίνη στον ορό. Τόσο στο πρώτο όσο και στο δεύτερο στάδιο η συγκέντρωση της αιμοσφαιρίνης στο αίμα παραμένει σε φυσιολογικά επίπεδα. Συχνά τα δύο αυτά στάδια αναφέρονται και ως ανεπάρκεια σιδήρου χωρίς αναιμία. Στο τρίτο στάδιο εμφανίζονται χαμηλά επίπεδα

φερριτίνης στον ορό και μειωμένη συγκέντρωση αιμοσφαιρίνης, δηλαδή σιδηροπενική αναιμία^[52].

Αρκετές μελέτες, χρησιμοποιώντας τα επίπεδα φερριτίνης του ορού ως μέτρο αξιολόγησης της κατάστασης σιδήρου στον οργανισμό, έδειξαν ότι το 50-60% των αθλητριών, ιδιαίτερα δρομέων αντοχής, βρίσκονταν σε κίνδυνο εμφάνισης έλλειψης σιδήρου. Ωστόσο, το Εθνικό Συμβούλιο Ερευνών των ΗΠΑ, τόνισε ότι δεν υπάρχει μέχρι σήμερα κάποιος δείκτης που μπορεί να εκτιμήσει με ασφάλεια την επάρκεια του σιδήρου στον οργανισμό και γι' αυτό είναι αναγκαίο να χρησιμοποιούνται περισσότεροι του ενός δείκτες^[53, 54].

Η Emily Haymes, υπολόγισε ότι η συχνότητα της ανεπάρκειας σιδήρου σε δρομείς φτάνει το 30%^[55]. Παρόλο, που η ανεπάρκεια σιδήρου δεν φαίνεται να αποτελεί πρόβλημα για τους περισσότερους άντρες αθλητές, αρκετές μελέτες αναφέρουν χαμηλά επίπεδα σιδήρου σε περίπου 15-30% των δρομέων αποστάσεων^[56]. Μάλιστα, μια απ' αυτές τις μελέτες χρησιμοποίησε βιοψία οστού προκειμένου να προσδιορίσει τα αποθέματα του σιδήρου στο μυελό των οστών.

Αντίθετα, άλλοι ερευνητές υποστηρίζουν ότι η έλλειψη σιδήρου συνοδεύομενη από μειωμένη παραγωγή ερυθρών αιμοσφαιρίων και αιμοσφαιρίνης δεν είναι συχνή σε αθλητικούς πληθυσμούς. Και εδώ είναι που υπενθυμίζουμε ένα ενδιαφέρον ερώτημα που έθεσε ένας σπουδαίος αιματολόγος που ασχολείται με την αθλητιατρική, ο Randy Eichner: έχει αναιμία ένας αθλητής του οποίου τα συνήθη επίπεδα αιμοσφαιρίνης είναι 16g/dl όταν αυτά μετά από ένα αγώνα αντοχής φτάσουν τα 14g/dl^[57];

Αν και οι διαφωνίες σχετικά με το εύρος του προβλήματος της ανεπάρκειας σιδήρου στους αθλητές είναι πολλές, ωστόσο, οι περισσότεροι ερευνητές συγκλίνουν στην άποψη ότι είναι σημαντικό να παρακολουθείται η διαίτα και τα επίπεδα σιδήρου συγκεκριμένων αθλητών, ιδιαιτέρως των γυναικών λόγω έμμηνου κύκλου και αυτών των οποίων η απόδοση είναι μειωμένη χωρίς κάποια προφανή εξήγηση.

Πολλοί είναι οι λόγοι που μπορούν να οδηγήσουν στα χαμηλά επίπεδα σιδήρου και αιμοσφαιρίνης που εμφανίζουν ορισμένοι αθλητές. Ένας σημαντικός λόγος είναι η ανεπαρκής διατροφική πρόσληψη σιδήρου που εμφανίζεται κυρίως στις γυναίκες και στους έφηβους άνδρες αθλητές. Επίσης, ο τύπος του σιδήρου που προσλαμβάνεται με τη διαίτα, αιμικός ή μη αιμικός, έχει ξεχωριστή σημασία. Μελέτες μάλιστα που έγιναν σε αθλητές με

μικτή διατροφή και σε άλλους με φυτοφαγική δίαιτα, παρόλο που είχαν την ίδια πρόσληψη σιδήρου, οι τελευταίοι είχαν χαμηλότερα επίπεδα σιδήρου στις αποθήκες του οργανισμού τους, γεγονός που επιβεβαιώνει τα ευεργετικά αποτελέσματα που έχει ο αιμικός σίδηρος^[58]. Επίσης, οι αθλητές που τρέχουν σε μεγάλο υψόμετρο πρέπει να εξασφαλίσουν επαρκή διαιτητική πρόσληψη σιδήρου, γιατί η αυξημένη παραγωγή ερυθρών αιμοσφαιρίων θα εξαντλήσει τα αποθέματα του οργανισμού τους σε σύντομο χρονικό διάστημα.

▪ 1.3.2 Απώλεια σιδήρου κατά τη διάρκεια της άσκησης

Η άσκηση και ιδιαίτερα το τρέξιμο αποτελεί έναν άλλο σημαντικό παράγοντα που μπορεί να οδηγήσει στην απώλεια σιδήρου, και στα δυο φύλα, για ποικίλους λόγους. Παρά το γεγονός αυτό, ο οργανισμός δε διαθέτει κάποιον έμφυτο μηχανισμό για να αναπληρώσει τις απώλειες αυτές. Έτσι, η επαρκής διαιτητική πρόσληψη σιδήρου είναι απαραίτητη για τους αθλητές ιδιαίτερα σε περιόδους έντονης προπόνησης.

- Γαστρεντερική Αιμορραγία

Κατά τη διάρκεια της άσκησης, η κυκλοφορία του αίματος στο γαστρεντερικό σωλήνα μειώνεται έως και 56% ώστε να αυξηθεί η κυκλοφορία του αίματος στους μύες και στο δέρμα. Αυτό προκύπτει από αύξηση της δραστηριότητας του συμπαθητικού νευρικού συστήματος αναλόγως της έντασης της άσκησης. Έτσι, τα επιθηλιακά κύτταρα του γαστρεντερικού σωλήνα «στερούνμενα» από το απαραίτητο οξυγόνο οδηγούν σε νέκρωση και αιμορραγία του βλεννογόνου. Σε μελέτη που έκαναν ενδοσκοπική εξέταση σε δρομείς, πριν και μετά την ολοκλήρωση ενός αγώνα αντοχής, υπήρξε μεγάλη συχνότητα εμφάνισης ιστολογικών αλλοιώσεων στο γαστρικό βλεννογόνου του άντρου. Οι αλλοιώσεις προκληθήκαν είτε λόγω των αιμοδυναμικών αλλαγών που υπήρξαν κατά τη διάρκεια του τρεξίματος στο γαστρικό τοίχωμα είτε λόγω μείωσης των γαστρικών εκκρίσεων. Επομένως, σε αθλητές αντοχής είναι πολύ πιθανόν να παρατηρηθεί γαστρεντερική αιμορραγία που μπορεί να συμβάλει στην απώλεια σιδήρου και στην εμφάνιση αναιμίας^[10, 59-61].

- Αιματουρία

Η αιματουρία είναι η παρουσία αιμοσφαιρίνης στα ούρα και μπορεί να προκύψει ως αποτέλεσμα της άσκησης. Εμφανίζεται συνήθως σε δρομείς με πολύ κακή τεχνική τρεξίματος, ιδιαίτερα σε ψηλούς αθλητές με ανοιχτό χτυπητό διασκελισμό. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι η επανειλημμένη κρούση του ποδιού με το έδαφος μπορεί να οδηγήσει στη

ρήξη ορισμένων ερυθρών αιμοσφαιρίων και στην απελευθέρωση μέρους της αιμοσφαιρίνης που εκκρίνεται από τους νεφρούς. Επίσης, το παρατεταμένο τρέξιμο προκαλεί ερεθισμό του ενδοθηλίου της ουροδόχου κύστης έχοντας ως αποτέλεσμα τη ρήξη μυϊκών κυττάρων και τελικά την απώλεια ερυθρών αιμοσφαιρίων από τους νεφρούς. Ωστόσο, σε φυσιολογικές συνθήκες, η αιματοουρία σταματά λίγες ώρες μετά την ολοκλήρωση της διαδρομής, και η απώλεια αίματος είναι σπανίως σημαντική. Επίσης, μελέτες που έγιναν σε δρομείς και ποδηλάτες, έδειξαν πως είχαν αυξημένη απώλεια αίματος στα κόπρανα που πιθανόν οφείλεται στην απώλεια κυττάρων από το εντερικό τοίχωμα ή σε αιμορραγία εξαιτίας λήψης ασπιρίνης ή άλλων αντιφλεγμονωδών φαρμάκων που λαμβάνουν για μείωση του πόνου^[62, 63].

- Ιδρώτας

Η άσκηση προωθεί την αύξηση του ρυθμού εφίδρωσης ως μηχανισμό που συμβάλει στη θερμορύθμιση του σώματος. Ωστόσο, ο ιδρώτας, είναι μια πρόσθετη πηγή απώλειας σιδήρου από το σώμα. Μια πρόσφατη μελέτη δείχνει πως το συνολικό ποσό σιδήρου που χάνεται με τον ιδρώτα, αυξάνεται κατά τη διάρκεια της άσκησης, και μάλιστα περισσότερο στους άνδρες παρά στις γυναίκες. Αυτό μπορεί να σχετίζεται με το γεγονός ότι ο σίδηρος του ορού μάλλον αυξάνεται κατά τη διάρκεια της άσκησης και μέρος αυτού μπορεί να εκκρίνεται στον ιδρώτα. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα αρκετών μελετών, ο μέσος όρος του σιδήρου που χάνεται κατά τη διάρκεια άσκησης είναι περίπου 0,3 – 0,4 mg / L ιδρώτα^[64]. Αθλητές που ασκούνται για μεγάλο χρονικό διάστημα, και κυρίως σε περιόδους ζέστης, μπορεί να έχουν ένα σημαντικά μεγάλο ποσοστό εφίδρωσης που να επηρεάσει τελικά την κατάσταση του σιδήρου στον οργανισμό^[64, 65].

- Αιμόλυση

Η άσκηση έχει αποδειχθεί ότι αυξάνει το ποσοστό καταστροφής των ερυθροκυττάρων και η διεργασία αυτή είναι γνωστή ως αιμόλυση που προκαλείται λόγω άσκησης. Αιμόλυση έχει παρατηρηθεί κατά τη διάρκεια πολλών αθλημάτων όπως το κολύμπι, η ποδηλασία και η άρση βαρών. Κατά τη διάρκεια αυτών των αθλημάτων, η αιμόλυση μπορεί να προκύπτει λόγω συμπίεσης των αιμοφόρων αγγείων που προκαλείται από την έντονη σύσπαση των μυών. Ωστόσο, υψηλή συχνότητα αιμόλυσης έχει παρατηρηθεί και σε δρομείς μεγάλων αποστάσεων λόγω του ότι η επανειλημμένη κρούση του ποδιού με το έδαφος οδηγεί σε ρήξη των ερυθροκυττάρων. Η καταστροφή των ερυθρών αιμοσφαιρίων αποδίδεται κυρίως σε μηχανική βλάβη στα αγγεία των ποδιών (foot-strike hemolysis), ειδικότερα κατά το τρέξιμο επάνω σε σκληρή επιφάνεια ή ως αποτέλεσμα της αυξημένης κυκλοφορίας του αίματος κατά

την άσκηση ή ακόμη και λόγω της συμπίεσης των ερυθροκυττάρων στη μικροκυκλοφορία κατά τη γρήγορη σύσπαση μεγάλων μυϊκών ομάδων.

Η αύξηση των δεικτών της αιμόλυσης έχει περιγραφεί σε πολλές μελέτες. Η πλειοψηφία αυτών των ερευνών χρησιμοποιούν την πτώση της απτοσφαιρίνης ως τη μοναδική ένδειξη αιμόλυσης. Στους αθλητές αντοχής έχει αναφερθεί μείωση της απτοσφαιρίνης κατά την άσκηση. Η μειωμένη απτοσφαιρίνη δείχνει ότι οι μηχανικές-τραυματικές επιδράσεις που σχετίζονται με την κίνηση των ποδιών στο τρέξιμο και όχι αυτή καθεαυτή η άσκηση αντοχής, πυροδοτούν την αυξημένη αιμόλυση^[66, 67].

Ενδείξεις αιμόλυσης αποτελούν η αιμοσφαιρινουρία μετά την άσκηση, η μείωση της συγκέντρωσης αιμοσφαιρίνης, αιματοκρίτη και αριθμού ερυθρών η οποία συνοδεύεται από την αύξηση σιδήρου ορού και πλάσματος, η μείωση της απτοσφαιρίνης ορού και πλάσματος, η αύξηση του δείκτη ενδοαγγειακής αιμόλυσης, η αύξηση των επιπέδων της έμμεσης χολερυθρίνης και η αύξηση της φερριτίνης ορού και πλάσματος^[66-69].

▪ 1.3.3 Άσκηση, φλεγμονή και ο ρόλος της εψιδίνης στο μεταβολισμό του σιδήρου

Η δύσκολη και παρατεταμένη άσκηση προκαλεί φλεγμονή, μυϊκή και ιστολογική βλάβη και οδηγεί σε ανοσολογική απόκριση που χαρακτηρίζεται από έκκριση προφλεγμονόδων κυτταροκινών, χημειοκινών και άλλων μεσολαβητών της φλεγμονής όπως η ιντερλευκίνη-1, η ιντερλευκίνη-6 (IL-6), η ιντερλευκίνη-8 (IL-8) και ο παράγοντας νέκρωσης όγκων άλφα (TNF-α). Επιπρόσθετα, τα επίπεδα των θετικών πρωτεϊνών οξείας φάσης, όπως η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP), το αμυλοειδές Α του ορού (SAA), η α1-αντιθρυσίνη, καθώς και η φερριτίνη στον ορό, αυξάνονται κατά τη διάρκεια της άσκησης, ενώ τα επίπεδα των αρνητικών πρωτεϊνών οξείας φάσης, όπως η αλβουμίνη και η τρανσφερρίνη, μειώνονται^[70-72].

Πρόσφατες εξελίξεις στο μεταβολισμό του σιδήρου, προτείνουν ότι η εψιδίνη ενδέχεται να αποτελεί ένα σημαντικό μεσολαβητή για την έλλειψη σιδήρου που παρατηρείται, μετά από παρατεταμένη κυρίως άσκηση, στους αθλητές^[15]. Το γεγονός ότι ο μηχανισμός της εψιδίνης μπορεί να αποτελεί την εξήγηση της εμφάνισης ανεπάρκειας σιδήρου στους αθλητές, έχει προκαλέσει μεγάλο ενδιαφέρον στον ερευνητικό τομέα αφού πολλές μελέτες έγιναν ώστε να διερευνηθεί η κινητική της εψιδίνης μετά το τέλος ενός αγώνα και το αντίκτυπο που μπορεί να έχει αυτή στο μεταβολισμό του σιδήρου^[73-75]. Γενικά τα αποτελέσματα των ερευνών

δείχνουν μια σημαντική αύξηση των επιπέδων της εψιδίνης μετά από το τέλος ενός αγώνα κυρίως παρατεταμένης διάρκειας τα οποία παραμένουν έως και 24ώρες μετά, με παράλληλη αύξηση των επιπέδων του σιδήρου στον ορό και των φλεγμονωδών κυτταροκινών.

Η εψιδίνη, όπως προαναφέραμε, αποτελεί τον κύριο ρυθμιστή του μεταβολισμού του σιδήρου στο σώμα. Η έκφρασή της στον οργανισμό ρυθμίζεται από διάφορες φυσιολογικές αλλαγές που μπορεί να υπάρξουν, όπως η φλεγμονή, η υποξία και τα αυξημένα επίπεδα σιδήρου^[42]. Ωστόσο, ο κύριος μεσολαβητής για την αύξηση της έκφρασης της εψιδίνης στον οργανισμό είναι η προφλεγμονώδης κυτταροκίνη IL-6. Σε μελέτη που έγινε σε υγιή άτομα που έλαβαν ενέσιμα λιποπολυσακχαρίτες ώστε να προκληθεί οξεία φλεγμονή, παρατηρήθηκε κορύφωση των επιπέδων εψιδίνης, 3 ώρες μετά την κορύφωση των επιπέδων της IL-6^[76]. Επίσης, παροδική αύξηση της δραστηριότητας της εψιδίνης μπορεί να οδηγήσει σε ταχεία μείωση των επιπέδων σιδήρου στο πλάσμα, διαταράσσοντας έτσι τη σύνθεση της αιμοσφαιρίνης και τελικά να προκύψει αναιμία^[38].

Λόγω της φλεγμονής που μπορεί να προκύψει φυσιολογικά κατά τη διάρκεια μιας άσκησης, πολλές μελέτες έχουν επικεντρωθεί στην επίδραση που μπορεί να έχει η άσκηση στην έκφραση της εψιδίνης, με στόχο να διερευνηθεί ένας πιθανόν νέος μηχανισμός που να εξηγεί την επαγόμενη από την άσκηση έλλειψη σιδήρου που παρατηρείται στους αθλητές. Μελέτη που έγινε σε γυναίκες δρομείς που συμμετείχαν στο μααραθώνιο του Βερολίνου το 2004^[77] βρέθηκε, στις περισσότερες από αυτές, μία σημαντική αύξηση των επιπέδων της εψιδίνης στα ούρα, 24 ώρες μετά το τέλος του αγώνα σε σύγκριση με τα επίπεδα που λήφθηκαν πριν τον αγώνα, ενώ μετά από 72 ώρες τα επίπεδα επέστρεψαν κοντά στις αρχικές τιμές. Η μελέτη αυτή κατέληξε στο συμπέρασμα ότι οι αλλαγές στις τιμές της εψιδίνης πιθανόν να προκλήθηκαν λόγω αύξησης των επιπέδων της IL-6 που παρατηρούνται κατά τη διάρκεια της άσκησης ως απάντηση στην οξεία φλεγμονή, και ότι μια χρόνια αύξηση της παραγωγής της εψιδίνης μπορεί να οδηγήσει τελικά στην εμφάνιση ανεπάρκειας σιδήρου στους αθλητές. Επίσης, τόνισαν πως στις αθλήτριες που δεν βρέθηκε αλλαγή των επιπέδων της εψιδίνης 24 ώρες μετά τον αγώνα, είχαν αρχικές τιμές υψηλότερες από τις υπόλοιπες και αυτό ίσως οφείλεται είτε λόγω της έντονης προπόνησης που είχαν πριν τον αγώνα είτε λόγω των διατροφικών τους συνηθειών. Αν και η μελέτη αυτή έδειξε την αύξηση των επιπέδων της εψιδίνης αμέσως μετά την άσκηση, παρόλα αυτά δεν μετρήθηκαν σημαντικοί δείκτες που εμπλέκονται στο μεταβολισμό του σιδήρου^[77].

Σε μια πιο πρόσφατη μελέτη^[74], μετρήθηκε η εψιδίνη στα ούρα, η IL-6, η CRP, ο σίδηρος και η φερριτίνη στον ορό σε 11 αθλητές οι οποίοι έλαβαν μέρος σε δύο συνεδρίες άσκησης. Στην 1^η συνεδρία ακολούθησαν υψηλής έντασης τρέξιμο (συνολικά 60 λεπτών) και στη 2^η συνεδρία βρίσκονταν σε καθιστή θέση για 60 λεπτά (ομάδα ελέγχου). Μετρήσεις των δεικτών έγιναν πριν και αμέσως μετά τις συνεδρίες καθώς επίσης 3, 6 και 24 ώρες μετά, κατά την ανάνηψη. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι το τρέξιμο προκάλεσε σημαντική αύξηση στα επίπεδα της εψιδίνης 3, 6 και 24 ώρες μετά το τέλος της 1^{ης} συνεδρίας. Συγκρίνοντας μάλιστα τα αποτελέσματα των δύο συνεδριών 3 ώρες μετά, τα επίπεδα της εψιδίνης ήταν σημαντικά υψηλότερα (τριπλάσια) στην πρώτη συνεδρία σε σχέση με τη δεύτερη. Επίσης, εκτός από την εψιδίνη, υπήρξε σημαντική αύξηση τόσο των επιπέδων της IL-6 αμέσως μετά την 1^η συνεδρία καθώς και της CRP, 24 ώρες μετά. Η φλεγμονή, και συγκεκριμένα η IL-6 έχει προταθεί πως ευθύνεται για την αύξηση της παραγωγής της εψιδίνης. Τα αποτελέσματα της μελέτης αυτής, συμφωνούν με τα αποτελέσματα της μελέτης που έγινε σε υγιή άτομα μετά από ενέσιμη λήψη λιποπολυσακχαριτών^[76], καθώς και στις δύο περιπτώσεις η κορύφωση των επιπέδων της εψιδίνης έγινε 3 ώρες μετά την κορύφωση των επιπέδων της IL-6. Επίσης, τα αποτελέσματα έδειξαν σημαντική αύξηση του σιδήρου στον ορό αμέσως μετά το τέλος της 1^{ης} συνεδρίας, 3 ώρες πριν την αύξηση της εψιδίνης. Έρευνες δείχνουν ότι εκτός από τη φλεγμονή, τα αυξημένα επίπεδα σιδήρου μπορεί να ευθύνονται για την αύξηση της παραγωγής εψιδίνης στον οργανισμό. Ωστόσο, και άλλες μελέτες έδειξαν αύξηση των επιπέδων του σιδήρου στον ορό αμέσως μετά την άσκηση^[78-80] που πιθανόν να είναι λόγω της αιμόλυσης που υπάρχει. Επιπλέον, είναι αποδεδειγμένο ότι η αύξηση της IL-6 μπορεί να οδηγήσει σε οξειδωτικό στρες και συνεπώς να υπάρξει αύξηση της αιμόλυσης. Συμπερασματικά, ο συνδυασμός της φλεγμονώδους αντίδρασης με τα αυξημένα επίπεδα σιδήρου που παρατηρούνται μετά το τέλος του αγώνα ενδεχομένως να ευθύνονται για την αύξηση της παραγωγής της εψιδίνης^[81].

Σε μια επόμενη μελέτη που έκαναν ο Peeling και οι συνεργάτες του^[75], διερεύνησαν την επίδραση που έχει η επιφάνεια που τρέχουν οι αθλητές και η ένταση της άσκησης τόσο στην αιμόλυση και στο μεταβολισμό του σιδήρου όσο και στην αύξηση της παραγωγής της εψιδίνης που παρατηρείται μετά το τέλος του αγώνα. Στη μελέτη συμμετείχαν 10 υψηλού επιπέδου αθλητές, όπου κληθήκαν τυχαία να ολοκληρώσουν τρεις δοκιμασίες: 1) συνεχόμενο τρέξιμο 10 χλμ, σε ταχύτητα 75-80% της VO_{2max} , σε γρασίδι, 2) συνεχόμενο τρέξιμο 10 χλμ, σε ταχύτητα 75-80% της VO_{2max} , σε ασφαλτοστρωμένο δρόμο και 3) τρέξιμο 10 × 1- χλμ με χρονικά διαστήματα ανάπαυσης (αναλογία 2:1), σε ταχύτητα 90-95% της VO_{2max} , σε γρασίδι.

Και στις τρεις δοκιμασίες λήφθηκαν δείγματα ούρων και αίματος πριν τις δοκιμασίες, αμέσως μετά το τέλος, καθώς και 3 και 24 ώρες αργότερα και προσδιορίστηκαν τα επίπεδα εψιδίνης, IL-6, σιδήρου στον ορό, φερριτίνης στον ορό, αιμοσφαιρίνη στον ορό και απτοσφαιρίνης στον ορό. Τα αποτελέσματα έδειξαν σημαντική αύξηση της IL-6 αμέσως μετά και των τριών δοκιμασιών με επακόλουθη σημαντική αύξηση των επιπέδων της εψιδίνης 3 ώρες μετά το τέλος αυτών. Επίσης, η φλεγμονώδης απόκριση ήταν σημαντικά μεγαλύτερη στην 3^η δοκιμασία όπου η ένταση ήταν υψηλότερη καθώς αυξήθηκαν σημαντικά τα επίπεδα της αιμοσφαιρίνης στον ορό. Το γεγονός αυτό, υποδηλώνει ότι η ένταση της άσκησης ευθύνεται για το μέγεθος της αιμόλυσης και όχι η επιφάνεια στην οποία τρέχουν οι αθλητές. Ωστόσο, παρά το συνδυασμό της μεγαλύτερης φλεγμονώδους απόκρισης και της αιμόλυσης που παρατηρήθηκε στην 3^η δοκιμασία, δεν υπήρξε επιπλέον αύξηση των επιπέδων της εψιδίνης 3 ώρες αργότερα καθώς και στις τρεις δοκιμασίες τα επίπεδά της ήταν παρόμοια^[75].

Συμπερασματικά, μπορούμε να πούμε ότι η αύξηση της παραγωγής εψιδίνης που παρατηρείται λίγες ώρες μετά το τέλος μιας άσκησης, πιθανόν να αποτελεί το μηχανισμό που ευθύνεται για την έλλειψη σιδήρου που εμφανίζεται στους αθλητές καθώς οδηγεί σε μειωμένη απορρόφηση του προσλαμβανόμενου διαιτητικού σιδήρου από τα εντεροκύτταρα.

▪ 1.3.4 Αθλητική Αναιμία: μύθος ή πραγματικότητα;

Ως αθλητική αναιμία, ορίζεται η κατάσταση κατά την οποία το σώμα αρχίζει να προσαρμόζεται στα πρώτα στάδια της προπόνησης αντοχής, χρησιμοποιώντας πρωτεΐνες για τη σύνθεση μυοσφαιρίνης και άλλων πρωτεϊνών που αποτελούν συστατικά των μυών απαραίτητα για τη χρησιμοποίηση του οξυγόνου. Η σύνθεση αυτή γίνεται εις βάρος της σύνθεσης αιμοσφαιρίνης και έτσι υπάρχει μια προσωρινή μείωση στην αιμοσφαιρίνη του ορού, με αποτέλεσμα την εμφάνιση αναιμίας.

Η αθλητική αναιμία δεν είναι πραγματική αναιμία καθώς μόνο ο δείκτης της αιμοσφαιρίνης τείνει προς τα χαμηλότερα επίπεδα του φυσιολογικού, ενώ οι υπόλοιποι δείκτες των επιπέδων σιδήρου είναι φυσιολογικοί. Πιστεύεται μάλιστα, πως η αθλητική αναιμία είναι μια ευεργετική φυσιολογική απάντηση στην άσκηση αντοχής καθώς βελτιώνει την παροχή οξυγόνου στους ιστούς. Μια από τις επιδράσεις της προπόνησης αντοχής είναι η αύξηση τόσο του όγκου του πλάσματος, όσο και του αριθμού των ερυθρών αιμοσφαιρίων. Ωστόσο, η αύξηση του όγκου του πλάσματος φαίνεται να είναι πολύ μεγαλύτερη με

αποτέλεσμα να πραγματοποιείται αραίωση των ερυθρών αιμοσφαιρίων και μείωση της συγκέντρωσης της αιμοσφαιρίνης.

Σύμφωνα μάλιστα με κάποιους ερευνητές, ο όρος αθλητική αναιμία είναι εσφαλμένος και παραπλανητικός και η χρήση του πρέπει να σταματήσει καθώς οι αθλητές που αναπτύσσουν αναιμία δεν είναι επειδή αθλούνται αλλά για το ίδιο λόγο που αναπτύσσουν και οι μη αθλητές, δηλαδή από ανεπαρκή πρόσληψη σιδήρου.

Ωστόσο, δε σημαίνει ότι η αθλητική αναιμία και η σιδηροπενική αναιμία δεν μπορεί να συνυπάρχουν. Παρόλα αυτά είναι αρκετά δύσκολο να γίνει διάκριση μεταξύ των δύο αυτών από μια εξέταση αίματος που περιλαμβάνει τα επίπεδα των δεικτών του σιδήρου και αυτό γιατί ένας αθλητής με αθλητική αναιμία μπορεί να έχει ψευδώς χαμηλές τιμές στο προφίλ του σιδήρου που να μοιάζει με κάποιον που να έχει σιδηροπενική αναιμία. Γι' αυτό είναι απαραίτητο οι αθλητές να κάνουν εξετάσεις αίματος πριν από την έναρξη της προπονητικής περιόδου και επίσης να ελέγχουν την πρόσληψη σιδήρου μέσα από τη διατροφή τους^[9, 57, 82].

▪ 1.3.5 Συμπληρώματα Σιδήρου

Ως συμπληρώματα διατροφής ονομάζονται τα σκευάσματα λαμβανόμενα από το στόμα, τα οποία περιέχουν ουσίες που είτε λείπουν από την κανονική τροφή είτε περιέχονται σε αυτή σε ποσότητες που θεωρούνται ανεπαρκείς. Εκατοντάδες τέτοιων σκευασμάτων κυκλοφορούν σήμερα συνοδευόμενα από ισχυρισμούς ότι, με τον ένα ή άλλο τρόπο, αυξάνουν την αθλητική απόδοση. Τα σκευάσματα αυτά ονομάζονται και εργογόνα βοηθήματα.

Πολλοί αθλητές, και κυρίως αντοχής, συνηθίζουν να προσλαμβάνουν συμπληρώματα σιδήρου λόγω της μεγάλης σημασίας που έχουν στη μεταφορά, αποθήκευση και χρησιμοποίηση του οξυγόνου για την αερόβια παραγωγή ενέργειας. Ωστόσο, αυξάνεται η απόδοση από τη λήψη συμπληρωμάτων σιδήρου; Πολλές μελέτες έγιναν για να απαντηθεί το ερώτημα αυτό και η απάντηση φαίνεται να εξαρτάται από τα επίπεδα σιδήρου που έχει το κάθε άτομο.

Αν ένα άτομο έχει σιδηροπενική αναιμία, η χορήγηση σιδήρου φαίνεται να βοηθά στη διόρθωση της κατάστασης αυτής και κατ' επέκταση και στη βελτίωση της αθλητικής του απόδοσης.

Από την άλλη πλευρά, οι περισσότερες μελέτες με αθλητές που ενώ είχαν ανεπάρκεια σιδήρου δεν είχαν αναιμία, έδειξαν ότι η χορήγηση συμπληρωμάτων σιδήρου βελτίωσε τα επίπεδα σιδήρου στον οργανισμό αλλά δε βελτίωσε την απόδοση.

Γενικά, οι έρευνες δίνουν αντιφατικά αποτελέσματα σχετικά με το αν η χορήγηση συμπληρωμάτων σιδήρου σε σιδηροπενικούς, μη αναιμικούς, αθλητές έχει ευεργετικές επιδράσεις. Ωστόσο, η πλειοψηφία των μελετών δείχνει ότι παρόλο που τα συμπληρώματα βελτιώνουν τα επίπεδα σιδήρου, η απόδοση δεν φαίνεται να επηρεάζεται. Πράγματι, σε μια σύγχρονη κριτική ανασκόπηση των επιστημονικών δεδομένων που συνδέουν τα ανεπαρκή αποθέματα σιδήρου με την αντοχή, υποστηρίζεται ότι ενώ τα συμπληρώματα μπορούν να αυξήσουν τη φερριτίνη του ορού, αν αυτή η αύξηση δεν συνοδεύεται με αύξηση της συγκέντρωσης της αιμοσφαιρίνης τότε δεν έχουμε βελτίωση στην απόδοση του αθλητή.

Τέλος, αν ένα άτομο έχει φυσιολογικά επίπεδα αιμοσφαιρίνης, τα συμπληρώματα σιδήρου δεν παρέχουν πρόσθετα οφέλη. Κρίνεται αναγκαίο πριν ξεκινήσει κάποιος τη λήψη συμπληρωμάτων σιδήρου, να ελέγξει πρώτα τα επίπεδα της φερριτίνης στον ορό, γιατί σε περίπτωση που συγκεντρωθούν υπερβολικές ποσότητες σιδήρου στον οργανισμό, τα συμπληρώματα μπορεί να είναι επικίνδυνα-τοξικά^[57, 83-85].

2. ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

2.1 ΣΚΟΠΟΣ

Ο σκοπός της συγκεκριμένης εργασίας είναι να μελετήσει και να παρουσιάσει την επίδραση της παρατεταμένης άσκησης στο μεταβολισμό του σιδήρου υγιών αθλητών - εθελοντών. Ο τύπος της άσκησης που μελετήθηκε ήταν στα πλαίσια του υπερμαραθώνιου αγώνα Σπάρταθλον, ο οποίος θεωρείται από τους δυσκολότερους που υπάρχουν και οι αθλητές που συμμετέχουν καταβάλλουν υπερπροσπάθεια (τρέξιμο 246χλμ μέχρι 36 ώρες, ανώμαλος δρόμος, υγρασία 60-85%, θερμοκρασίες από 4 έως 36° C). Καμία προηγούμενη μελέτη δεν έχει εξετάσει το μεταβολισμό του σιδήρου σε έναν τόσο παρατεταμένο και συνεχόμενο αγώνα τρεξίματος. Για το λόγο αυτό, τα όποια αποτελέσματα παρουσιάζουν ιδιαίτερο ενδιαφέρον. Οι δείκτες της φερριτίνης και του σιδήρου στον ορό είναι αυτοί που μετρήθηκαν και αναλύθηκαν.

2.2 ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

▪ 2.2.1 Υποκείμενα και Πρωτόκολλο Άσκησης

Ο αγώνας του Σπάρταθλον (2012) είναι ένας υπερμαραθώνιος αγώνας συνεχόμενου τρεξίματος, μέτριας έντασης, κατά τη διάρκεια του οποίου οι αθλητές επιχειρούν να καλύψουν την απόσταση 246χλμ από την Αθήνα έως τη Σπάρτη. Πριν την έναρξη της μελέτης δόθηκε έγκριση από την Κοινότητα Βιοηθικής του Χαροκοπείου Πανεπιστημίου Αθηνών, Εργαστήριο Διατροφής και Κλινικής Διαιτολογίας. Όλες οι πειραματικές διαδικασίες ήταν σύμφωνες με τους οδηγούς του Συμβουλίου Εθνικής Υγείας και Ιατρικής Έρευνας για πειράματα σε ανθρώπους. Όλοι οι συμμετέχοντες (n=39) ενημερώθηκαν διεξοδικά για το σκοπό και τη διαδικασία της προγραμματισμένης μελέτης και έδωσαν γραπτή συγκατάθεση πριν τη συμμετοχή τους στην έρευνα. Είκοσι αθλητές δεν κατάφεραν να ολοκληρώσουν τον αγώνα και έτσι τα δεδομένα για την έρευνα προέκυψαν από δεκαεννέα υγιείς αθλητές, μία γυναίκα και δεκαοκτώ άντρες, που συμμετείχαν στον αγώνα Σπάρταθλον 2012 (μέση ηλικία 43,8 έτη, εύρος 25-57 έτη) και τερμάτισαν τον αγώνα σε λιγότερο από τριάντα έξι ώρες (μέσος χρόνος τερματισμού 33:30:47 [ώρες:λεπτά:δευτερόλεπτα], εύρος 26:28:19 – 36:00:00).

Πίνακας 5. Ανθρωπομετρικά και άλλα χαρακτηριστικά των αθλητών που έλαβαν μέρος και τερμάτισαν στον αγώνα του Σπάρταθλον 2012.

ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ	ΜΕΣΟΣ ΟΡΟΣ ± ΤΥΠΙΚΗ ΑΠΟΚΛΙΣΗ
Ηλικία	43,8 έτη ±6,96
Βάρος στην Αθήνα	73,28 ±6,58
Βάρος στη Σπάρτη	70,1 ±6,58
Χρόνος τερματισμού	33:30:47

▪ 2.2.2 Δειγματοληψία και Αναλύσεις Αίματος

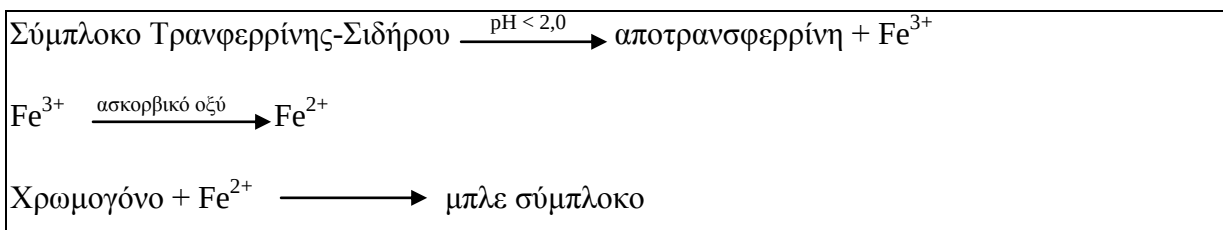
Τα δείγματα αίματος λήφθηκαν από την αντιβραχιόνιο φλέβα των συμμετεχόντων, αφού είχαν λάβει καθιστή θέση. Η αιμοληψία έγινε τρεις φορές: πριν τον αγώνα, αμέσως μετά και στην περίοδο αποκατάστασης, 48 ώρες μετά το πέρας του αγώνα. Οι προαναλυτικές συνθήκες κατά τη λήψη και αποθήκευση των δειγμάτων αίματος και στις τρεις περιπτώσεις ήταν παρόμοιες. Οι αθλητές κατανάλωσαν νερό, ηλεκτρολύτες και υδατάνθρακες ad libitum πριν, κατά τη διάρκεια και μετά τον αγώνα. Τα δείγματα του περιφερειακού φλεβικού αίματος (10ml) λήφθηκαν με πλαστικές σύριγγες κάτω από αποστειρωμένες συνθήκες και μεταφέρθηκαν αμέσως σε σωληνάκια για απομόνωση ορού και πλάσματος. Τα σωληνάκια που χρησιμοποιήθηκαν για την απομόνωση πλάσματος περιείχαν ως αντιπηκτικό EDTA. Διαχωρίστηκε το πλάσμα από το ολικό αίμα με φυγοκέντριση, σε θερμοκρασία δωματίου στα 1000*g (~3000 στροφές) για 10 λεπτά, ενώ ακολουθήθηκε η ίδια διαδικασία και για την απομόνωση του ορού από το ολικό αίμα, αφού πρώτα αφέθηκε να πήξει σε θερμοκρασία δωματίου για 30 λεπτά. Τα δείγματα στη συνέχεια αποθηκεύτηκαν στους -80° C μέχρι να αναλυθούν.

▪ 2.2.3 Αναλυτικές Διαδικασίες

Προσδιορισμός σιδήρου στον ορό:

Ο προσδιορισμός του σιδήρου στον ορό έγινε με φωτομετρική μέθοδο μέσω χρωματομετρικής ανάλυσης στον αυτόματο βιοχημικό αναλυτή ACE CLINICAL CHEMISTRY ANALYZER (Schiapparelli biosystems, Inc., New Jersey). Ο σίδηρος του ορού είναι σχεδόν πλήρως δεσμευμένος στην τρανσφερρίνη και απελευθερώνεται μόνο υπό όξινες συνθήκες. Για το λόγο αυτό, αρχικά, έγινε απελευθέρωση των ιόντων του τρισθενούς σιδήρου από το σύμπλοκο της τρανσφερρίνης με τη χρήση ασκορβικού οξέος. Έτσι, το ασκορβικό οξύ προκάλεσε αναγωγή των ιόντων του τρισθενούς σιδήρου όπου ελευθερώθηκαν σε ιόντα δισθενούς σιδήρου. Έπειτα τα ιόντα του δισθενούς σιδήρου

αντέδρασαν με το χρωμογόνο, σχηματίζοντας ένα μπλε σύμπλοκο. Η ένταση του χρώματος είναι ευθέως ανάλογη με τη συγκέντρωση του σιδήρου γι' αυτό και μετρήθηκε φωτομετρικά. Η ανάλυση για τον προσδιορισμό του σιδήρου έγινε σύμφωνα με το πρωτόκολλο του κατασκευαστή. Πιο κάτω, φαίνονται με οι αντιδράσεις που έλαβαν χώρα:



Προσδιορισμός φερριτίνης στον ορό:

Ο προσδιορισμός της φερριτίνης στον ορό έγινε με τη μέθοδο της ανοσοενζυμικής φθορισμομετρίας στον αυτόματο αναλυτή AIA 600II της εταιρείας Tosoh Corporation. Η μέθοδος αυτή είναι ένας συνδυασμός ανοσοενζυματικού προσδιορισμού και φθορισμού. Στο πρώτο στάδιο, χρησιμοποιήθηκε ο ανοσοενζυμικός προσδιορισμός στερεής φάσης τύπου «sandwich», όπου μονόκλωνα αντισώματα κατά της φερριτίνης (αντισώματα-1) ήταν καθηλωμένα σε μαγνητικά σφαιρίδια στα οποία συνδέθηκαν τα μόρια φερριτίνης που υπήρχαν στα δείγματα προς εξέταση. Συγχρόνως, τα μόρια φερριτίνης του δείγματος συνδέθηκαν και με μονοκλωνικά αντισώματα φερριτίνης (αντισώματα-2), τα οποία ήταν συζευγμένα με αλκαλική φωσφατάση. Έγινε επώαση για 10 λεπτά στους 37° C και, όταν ολοκληρώθηκε η σύνδεση της φερριτίνης με τα δύο αντισώματα, έγινε έκπλυση των σφαιριδίων για να απομακρυνθεί η περίσσεια των μη συνδεδεμένων με φερριτίνη αντισωμάτων. Στο δεύτερο στάδιο, προστέθηκε ρυθμιστικό διάλυμα που περιείχε 4-methylumbelliferyl phosphate (4-MUP) το οποίο αν και είναι μια μη φθορίζουσα ουσία, με τη δράση της αλκαλικής φωσφατάσης που ήταν συζευγμένη με τα αντισώματα-2, σχηματίστηκε ένα παράγωγο της που είναι φθορίζον, το 4-methylumbelliferone (4-MU). Ο αναλυτής AIA 600II χρησιμοποιεί διχρωματική προσπίπτουσα ακτινοβολία, δηλαδή με δύο διαφορετικά μήκη κύματος (405 nm και 452 nm). Κατά τη διάρκεια 5 λεπτών μετά την προσθήκη της 4-MUP, κάνει συνολικά 6 μετρήσεις της έντασης της φθορίζουσας ακτινοβολίας. Η ένταση της φθορίζουσας ακτινοβολίας είναι ανάλογη της ποσότητας της 4-MU που παράγεται. Άρα, ο ρυθμός αύξησης της έντασης φθορισμού κατά τη διάρκεια των 5 λεπτών είναι ανάλογος του ρυθμού αύξησης παραγωγής της 4-MU, που εξαρτάται από τη δραστηριότητα και άρα την ποσότητα της αλκαλικής φωσφατάσης. Η ποσότητα του ενζύμου είναι ανάλογη με τον αριθμόν μορίων φερριτίνης του δείγματος. Ο υπολογισμός της περιεκτικότητας του

δείγματος σε φερριτίνη έγινε με τη βοήθεια καμπύλης αναφοράς η οποία διαμορφώθηκε από τη μέτρηση της έντασης φθορισμού προτύπων διαλυμάτων φερριτίνης.

▪ 2.2.4 Στατιστική Ανάλυση

Η παρουσίαση των δεδομένων γίνεται ως μέσος όρος $\pm$ την τυπική απόκλιση και το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας θεωρείται για $p\text{-value} < 0,05$. Το paired observation t test χρησιμοποιήθηκε για την ανάλυση των αλλαγών που εμφανίστηκαν στα αποτελέσματα στις τρεις μετρήσεις. Όλες οι στατιστικές διαδικασίες έγιναν με τη χρήση του SPSS έκδοση 10.0 για το πρόγραμμα των Windows, ενώ τα διαγράμματα σχεδιάστηκαν με το πρόγραμμα Microsoft Office Excel 2007.

2.3 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Οι βιοχημικές παράμετροι που εξετάστηκαν και εκφράστηκαν ως μέσος όρος $\pm$ την τυπική απόκλιση παρουσιάζονται μαζί με τα επίπεδα στατιστικής σημαντικότητας πριν (1^η φάση), αμέσως μετά (2^η φάση) και 48ώρες μετά το τέλος του αγώνα (3^η φάση) στον πίνακα 6.

Η συγκέντρωση του σιδήρου στον ορό μετρήθηκε σε 19 αθλητές πριν τον αγώνα (1^η φάση) και η μέση τιμή που βρέθηκε ήταν $73,58 \pm 23,75$ $\mu\text{g/dl}$. Σύμφωνα με το αντιδραστήριο που χρησιμοποιήσαμε (ALFA WASSERMANN), φυσιολογικές τιμές σιδήρου στον ορό θεωρούνται οι τιμές μεταξύ 41-132 $\mu\text{g/dl}$. Βάση αυτού του εύρους των τιμών, οι 18 (94,7%) από τους 19 αθλητές είχαν φυσιολογικά επίπεδα σιδήρου στον ορό τους ενώ ένας (5,3%) παρουσίαζε ανεπάρκεια σιδήρου. Ο αθλητής αυτός είχε σίδηρο ορού 31 $\mu\text{g/dl}$ ενώ η υψηλότερη τιμή που βρέθηκε ήταν 118 $\mu\text{g/dl}$. Αμέσως μετά τον αγώνα (2^η φάση), μετρήθηκε η συγκέντρωση του σιδήρου στον ορό και στους 19 αθλητές με μέση τιμή $95,74 \pm 48,85$ $\mu\text{g/dl}$. Σύμφωνα με τις συγκεντρώσεις του σιδήρου στον ορό που λήφθηκαν στη 2^η φάση σε σύγκριση με αυτές που λήφθηκαν στη 1^η φάση, στους 5 (26,3%) από τους 19 αθλητές μειώθηκε η συγκέντρωση του σιδήρου με τους 3 από αυτούς να παρουσιάζουν επίπεδα χαμηλότερα από τα φυσιολογικά, ενώ στους υπόλοιπους 14 (73,7%) αυξήθηκε. Από τους 14 αθλητές που αυξήθηκε η συγκέντρωση του σιδήρου τους στον ορό, οι 5 είχαν τιμές μεγαλύτερες των φυσιολογικών ορίων, οι 8 είχαν τιμές εντός του φυσιολογικού εύρους, ενώ ένας απ' αυτούς αν και αυξήθηκε η τιμή του ωστόσο παρέμεινε κάτω από το φυσιολογικό όριο. 48ώρες μετά τον αγώνα (3^η φάση) μετρήθηκε η συγκέντρωση του σιδήρου στον ορό σε 9 αθλητές και η μέση τιμή που βρέθηκε ήταν $54,56 \pm 18,42$ $\mu\text{g/dl}$. Συγκρίνοντας τις τιμές που

λήφθηκαν στη 3^η φάση με αυτές της 1^{ης} φάσης, στους 7 (77,8%) από τους 9 αθλητές η συγκέντρωση του σιδήρου στον ορό τους είχε μειωθεί, με έναν από αυτούς να εμφανίζει τιμή χαμηλότερη των φυσιολογικών ορίων ενώ οι υπόλοιποι 6 είχαν τιμές εντός των φυσιολογικών ορίων. Στους υπόλοιπους 2 (22,2%) αθλητές η συγκέντρωση του σιδήρου στον ορό τους αυξήθηκε σε σύγκριση με τις τιμές που λήφθηκαν στην 1^η φάση. Ωστόσο, ο ένας από αυτούς είχε τιμή κάτω από τα φυσιολογικά όρια ενώ ο άλλος ήταν εντός των φυσιολογικών ορίων. Συγκρίνοντας τις τιμές που λήφθηκαν στη 3^η φάση με αυτές της 2^{ης} φάσης, στους 6 (66,7%) από τους 9 αθλητές οι τιμές του σιδήρου στον ορό τους είχαν μειωθεί, με τους 4 απ' αυτούς να έχουν επίπεδα εντός των φυσιολογικών ορίων ενώ οι υπόλοιποι 2 να έχουν μικρότερες τιμές απ' αυτές των κατώτερων φυσιολογικών. Στους υπόλοιπους 3 (33,3%) από τους 9 αθλητές, ο σίδηρος τους στον ορό αυξήθηκε σε σχέση με τις τιμές που λήφθηκαν μετά το τέλος του αγώνα (2^η φάση) αλλά ήταν σε όλους εντός των φυσιολογικών τιμών.

Συγκρίνοντας τους μέσους όρους των τριών φάσεων βλέπουμε ότι οι τιμές του σιδήρου αυξήθηκαν ελαφρώς από $73,58 \pm 23,75$ $\mu\text{g/dl}$ στην 1^η φάση σε $95,74 \pm 48,85$ $\mu\text{g/dl}$ στην 2^η φάση, ενώ στην 3^η φάση έπεσαν κάτω από τα αρχικά επίπεδα με μέσο όρο $54,56 \pm 18,42$ $\mu\text{g/dl}$ (διάγραμμα 1). Ωστόσο, στη σύγκριση των τιμών και στις 3 φάσεις μεταξύ τους, οι διαφορές τους δεν βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές αφού το P-value βρέθηκε και στις τρεις περιπτώσεις μεγαλύτερο του 0,05 (πίνακας 6).

Η συγκέντρωση της φερριτίνης στον ορό μετρήθηκε σε 19 αθλητές πριν τον αγώνα (1^η φάση) και η μέση τιμή που βρέθηκε ήταν $85,51 \pm 103,01$ ng/ml . Σύμφωνα με τη μέθοδο που χρησιμοποιήσαμε (ST AIA-PACK FER), φυσιολογικές τιμές φερριτίνης στον ορό θεωρούνται οι τιμές μεταξύ 25-380 ng/ml για τους άντρες και 15-150 ng/ml για τις γυναίκες. Βάση αυτού του εύρους των τιμών, οι 16 (84,2%) από τους 19 αθλητές είχαν φυσιολογικά επίπεδα φερριτίνης στον ορό τους, οι 2 (10,5%) από τους 19 αθλητές παρουσίαζαν τιμές χαμηλότερες των κατώτερων φυσιολογικών τιμών ενώ ένας (5,3%) παρουσίαζε τιμές υψηλότερες από τις ανώτερες φυσιολογικές. Ο αθλητής με την ανώτερη τιμή είχε φερριτίνη ορού 440,6 ng/ml ενώ η κατώτερη τιμή που βρέθηκε ήταν 11,1 ng/ml . Αμέσως μετά τον αγώνα (2^η φάση), μετρήθηκε η συγκέντρωση της φερριτίνης στον ορό και στους 19 αθλητές με μέση τιμή $157,93 \pm 161,62$ ng/ml . Σύμφωνα με τις τιμές που λήφθηκαν στη 2^η φάση σε σύγκριση με αυτές που λήφθηκαν στη 1^η φάση, και στους 19 αθλητές (100%) η τιμή της συγκέντρωσης της φερριτίνης στον ορό τους αυξήθηκε με έναν (5,3%) απ' αυτούς να παρουσιάζει τιμή μεγαλύτερη της ανώτερης φυσιολογικής (760,6 ng/ml) ενώ οι υπόλοιποι 18 να έχουν τιμές εντός του φυσιολογικού εύρους. 48ώρες μετά τον αγώνα (3^η φάση) μετρήθηκε

η συγκέντρωση του σιδήρου στον ορό σε 9 αθλητές και η μέση τιμή που βρέθηκε ήταν $186,81 \pm 180,27$ ng/ml. Συγκρίνοντας τις τιμές που λήφθηκαν στη 3^η φάση με αυτές της 1^{ης} φάσης, στους 8 (88,9%) από τους 9 αθλητές η τιμή της φερριτίνης στον ορό τους είχε αυξηθεί, με έναν από αυτούς να εμφανίζει τιμή υψηλότερη της ανώτερης φυσιολογικής ενώ οι υπόλοιποι 7 είχαν τιμές εντός των φυσιολογικών ορίων και σε έναν (11,1) από τους 9 αθλητές η τιμή της φερριτίνης του στον ορό είχε μειωθεί αλλά παρέμεινε εντός του φυσιολογικού εύρους. Συγκρίνοντας τις τιμές που λήφθηκαν στη 3^η φάση με αυτές της 2^{ης} φάσης, στους 6 (66,7%) από τους 9 αθλητές οι τιμές της φερριτίνης στον ορό τους είχαν μειωθεί αλλά βρίσκονταν εντός των φυσιολογικών ορίων, ενώ στους υπόλοιπους 3 (33,3%) από τους 9 αθλητές η τιμή τους αυξήθηκε με μόνο έναν απ' αυτούς να έχει τιμή υψηλότερη της ανώτερης φυσιολογικής ($639,8$ ng/ml) ενώ οι υπόλοιποι να έχουν εντός του φυσιολογικού εύρους.

Συγκρίνοντας τους μέσους όρους των τριών φάσεων βλέπουμε ότι οι τιμές της φερριτίνης αυξήθηκαν σημαντικά από $85,51 \pm 103,01$ ng/ml στην 1^η φάση σε $157,93 \pm 161,62$ ng/ml στην 2^η φάση και εξακολούθησαν να είναι αυξημένα στην 3^η φάση με μέσο όρο $186,81 \pm 180,27$ ng/ml (διάγραμμα 2). Σημαντικές στατιστικές διαφορές στις τιμές της φερριτίνης βρέθηκαν στην σύγκριση των τιμών και των τριών φάσεων μεταξύ τους, με p-value μικρότερο του 0,05 (πίνακας 6).

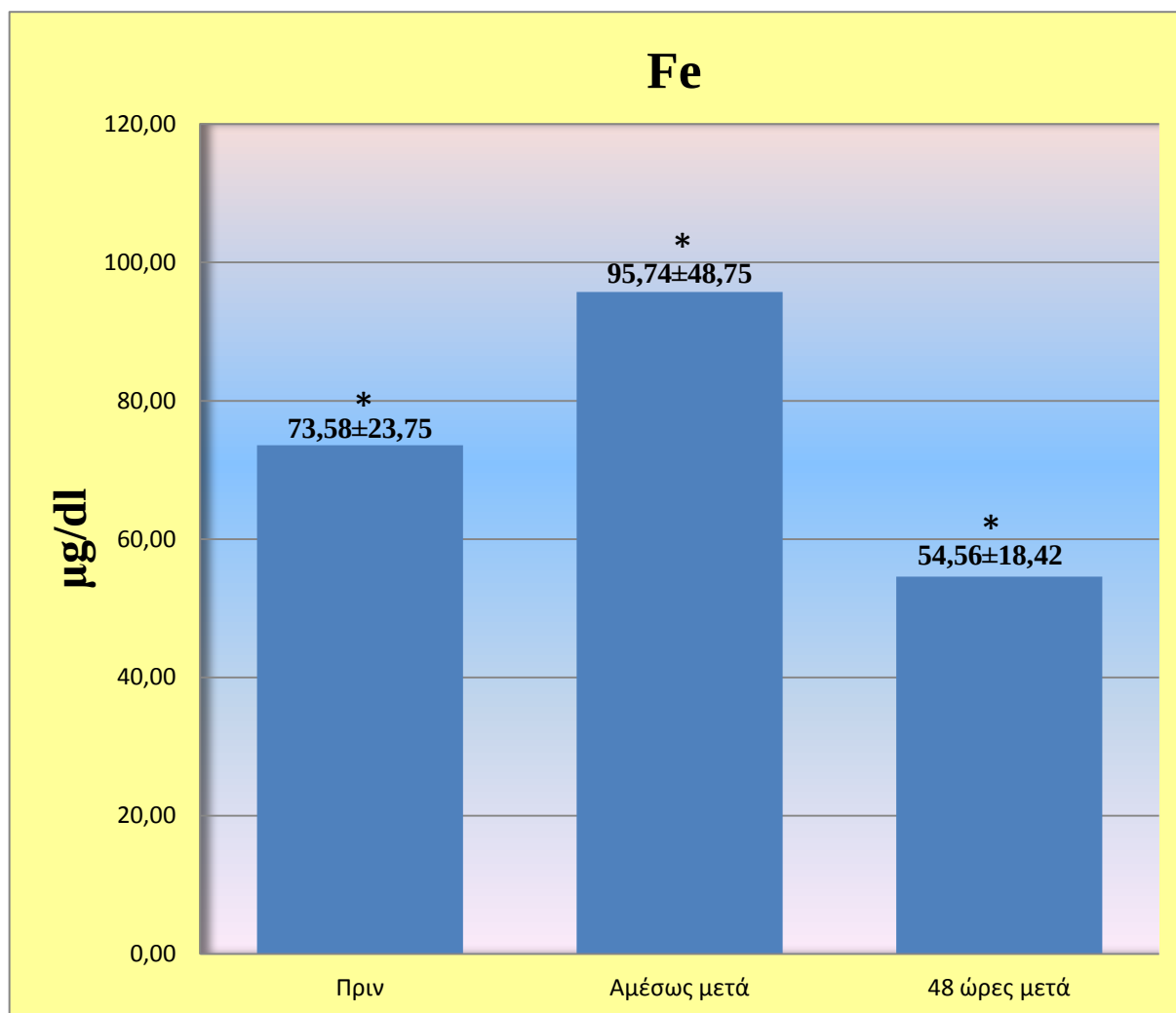
Πίνακας 6. Μέσος όρος $\pm$ την τυπική απόκλιση των συγκεντρώσεων του σιδήρου και της φερριτίνης στον ορό που εξετάστηκαν στους αθλητές που ολοκλήρωσαν επιτυχώς τον αγώνα του Σπάρταθλον.

	Πριν τον αγώνα (ΦΑΣΗ 1 ^H)	Αμέσως μετά τον αγώνα (ΦΑΣΗ 2 ^H)	48ώρες μετά το τέλος του αγώνα (ΦΑΣΗ 3 ^H)	P- values
Fe (μg/dl)	$73,58 \pm 23,75$	$95,74 \pm 48,85$	$54,56 \pm 18,42$	$0.79^a/0.11^b/0.99^c$
Fer (ng/ml)	$85,51 \pm 103,01$	$157,93 \pm 161,62$	$186,81 \pm 180,27$	$0.00^a/0.00^b/0.00^c$

^a Οι τιμές πριν τον αγώνα σε σχέση με αυτές στο τέλος του αγώνα

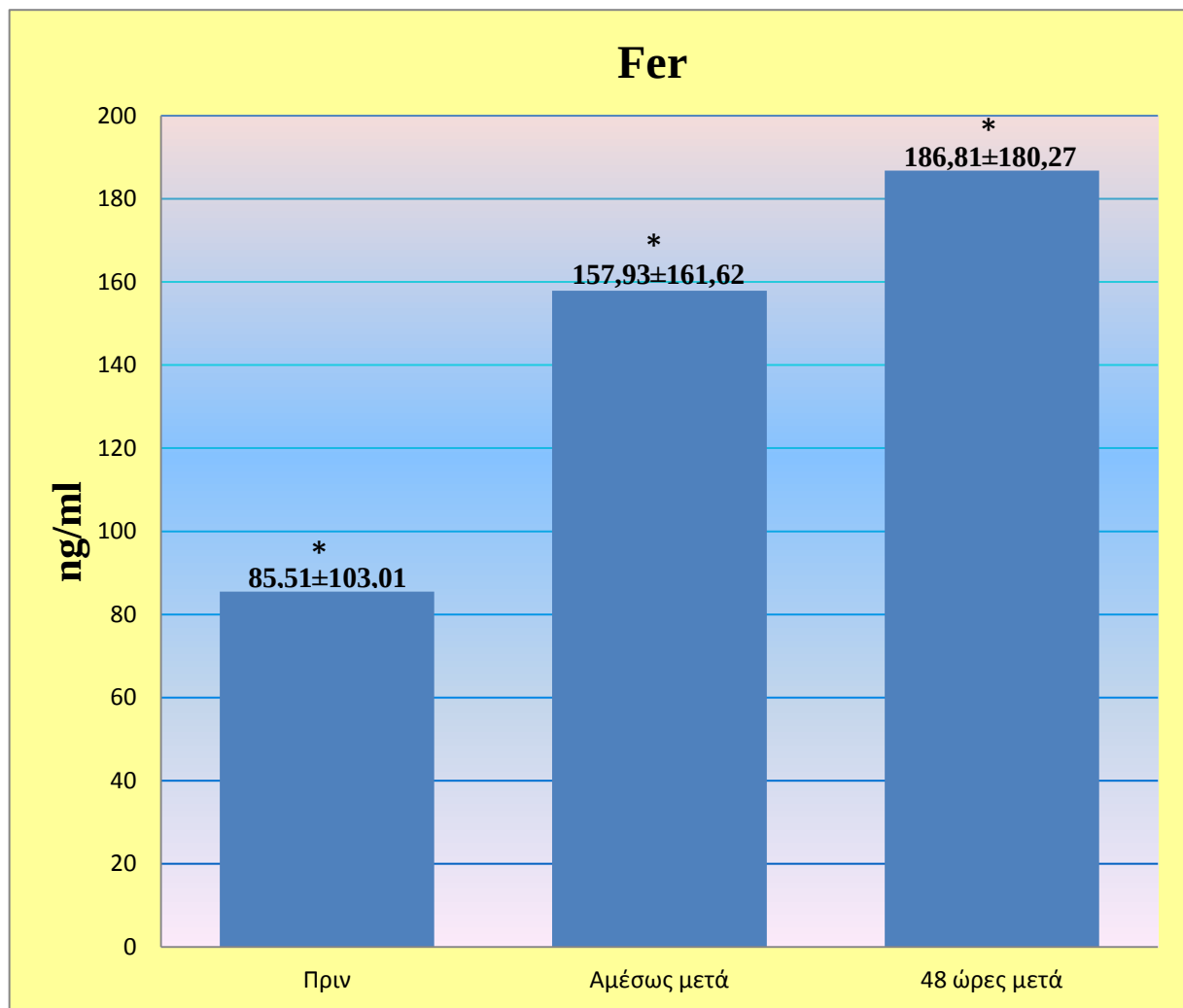
^b Οι τιμές πριν τον αγώνα σε σχέση με αυτές 48ώρες μετά το τέλος του αγώνα

^c Οι τιμές στο τέλος του αγώνα σε σχέση με αυτές 48 ώρες μετά το τέλος του αγώνα



*
p > 0,05

Διάγραμμα 1. Οι μεταβολές των τιμών του Fe (μέσος όρος ± την τυπική απόκλιση) πριν, αμέσως μετά και 48 ώρες μετά το τέλος του αγώνα.



*
 $p < 0,05$

Διάγραμμα 2. Οι μεταβολές των τιμών του Fe (μέσος όρος ± την τυπική απόκλιση) πριν, αμέσως μετά και 48 ώρες μετά το τέλος του αγώνα.

2.4 ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ – ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η άσκηση είναι ένας γνωστός στρεσογόνος παράγοντας που έχει ως αποτέλεσμα τον τραυματισμό των κυτταρικών μεμβρανών και είναι ικανή να προκαλέσει μια κατάσταση παρόμοια με φλεγμονή, γνωστή και ως ασκησιογενής φλεγμονή. Το Σπάρταθλον είναι ένας συνεχόμενος αγώνας παρατεταμένης διάρκειας και μέτριας έντασης. Η δρομική προσπάθεια των αθλητών είναι εξαιρετικά πολύωρη και εξαντλητική, το επίπεδο της φυσικής κατάστασης των δρομέων ήταν ικανοποιητικό ή εξαιρετικό και το θερμικό εξωτερικό φορτίο ήπιο. Η καταπόνηση του οργανισμού είναι πάρα πολύ μεγάλη, υπάρχει ιστική και οργανική βλάβη που συμβαίνει στο καρδιαγγειακό σύστημα, στους σκελετικούς μύες, στα οστά, στους συνδέσμους και στις αρθρώσεις, με αποτέλεσμα να διεγείρεται το ανοσοποιητικό σύστημα με αποτέλεσμα να δημιουργείται φλεγμονή.

Τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης δείχνουν μια τάση αύξησης των επιπέδων του σιδήρου στον ορό μετά το τέλος του αγώνα, ενώ 48 ώρες αργότερα τα επίπεδα μειώνονται αισθητά καθώς πέφτουν κάτω από τις αρχικές συγκεντρώσεις που υπήρχαν πριν τον αγώνα.

Οι υποθέσεις για την επίδραση αυτής της υπερμαραθώνιας δρομικής προσπάθειας στο μεταβολισμό του σιδήρου είναι πολλές. Στους αθλητές αντοχής, η επανειλημμένη κρούση του ποδιού με το έδαφος που υπάρχει μπορεί να οδηγήσει στη ρήξη ερυθρών αιμοσφαιρίων και την απελευθέρωση της αιμοσφαιρίνης. Η διεργασία αυτή καλείται αιμόλυση και έχει παρατηρηθεί σε πολλούς δρομείς. Το παρατεταμένο τρέξιμο μπορεί επίσης να έχει ως αποτέλεσμα τη ρήξη μυϊκών κυττάρων, την απελευθέρωση μυοσφαιρίνης και την απέκκρισή της από τους νεφρούς. Επιπλέον, ο ερεθισμός της ουροδόχου κύστης μπορεί να είναι πηγή απώλειας ερυθρών αιμοσφαιρίων. Αυτά μάλιστα έχουν αποδειχθεί σε μια άλλη μελέτη που έγινε και αφορούσε την ίδια υπερμαραθώνια δρομική προσπάθεια, όπου διαπιστώθηκε η ύπαρξη σημαντικής αιμοσφαιρινουρίας, αιματοουρίας, πρωτεϊνουρίας και κετονουρίας στα μετα-αγωνιστικά δείγματα ούρων των εξετασθέντων αθλητών^[86]. Ακόμη και άλλες μελέτες αποκάλυψαν αυξημένη απώλεια αίματος στα κόπρανα δρομέων και ποδηλατών αντοχής, που πιθανόν οφείλεται στην απώλεια κυττάρων από το εντερικό τοίχωμα ή σε αιμορραγία εξαιτίας λήψης ασπιρίνης ή άλλων αντιφλεγμονωδών φαρμάκων για μείωση του πόνου^[61]. Έτσι, μπορούμε να υποθέσουμε ότι η μείωση της συγκέντρωσης του σιδήρου 48 ώρες μετά τον αγώνα είναι αποτέλεσμα τόσο της αιμόλυσης και της αιματοουρίας όσο και της απώλειας μυοσφαιρίνης από τους νεφρούς. Επίσης, μια άλλη υπόθεση είναι ότι η μείωση της

απορρόφησης του σιδήρου από τα εντεροκύτταρα είναι αποτέλεσμα της φλεγμονής που εξακολουθεί να υπάρχει και μετά τον αγώνα. Ο μηχανισμός αυτός αναλύεται πιο κάτω.

Σημαντικό ρόλο στο μεταβολισμό του σιδήρου παίζει η εψιδίνη (hepcidin)· ένα μικρό πεπτίδιο που παράγεται αποκλειστικά στο ήπαρ και έχει αποδειχθεί ότι είναι ο κύριος ρυθμιστής όλων των πρωτεϊνών που σχετίζονται με το μεταβολισμό του σιδήρου. Η ανακάλυψη της ρυθμιστικής αυτής ορμόνης βοήθησε στην ερμηνεία πολλών παθολογικών καταστάσεων που σχετίζονται με διαταραχή του μεταβολισμού του σιδήρου. Η παραγωγή της εψιδίνης και συνεπώς ο ρυθμός απορρόφησης του σιδήρου επηρεάζονται από τις αποθήκες του σιδήρου του οργανισμού, την ερυθροποιητική δραστηριότητα, τη συγκέντρωση αιμοσφαιρίνης, τη περιεκτικότητα του αίματος σε O_2 και την παρουσία ή απουσία φλεγμονωδών δεικτών. Η αυξημένη παραγωγή εψιδίνης που παρατηρείται σε υπερφόρτωση σιδήρου ή σε φλεγμονώδη κατάσταση, οδηγεί σε μειωμένη απορρόφηση σιδήρου από το εντεροκύτταρο και μειωμένη απελευθέρωση από τα μακροφάγα. Σε φλεγμονώδεις καταστάσεις, η IL-6 προάγει αύξηση της παραγωγής της εψιδίνης, η οποία με τη σειρά της οδηγεί σε μείωση της εντερικής απορρόφησης του σιδήρου, αυξάνοντας όμως την κατακράτησή του από τα μακροφάγα του δικτυοενδοθηλιακού συστήματος. Ως εκ τούτου, μπορούμε να δικαιολογήσουμε τις μειωμένες τιμές του σιδήρου στον ορό των αθλητών που βρέθηκαν 48 ώρες μετά τον αγώνα αν λάβουμε υπόψη μελέτες που έδειξαν αυξημένες τιμές των δεικτών φλεγμονής την ίδια χρονική περίοδο (48 ώρες μετά τον αγώνα) υποδεικνύοντας ότι υπάρχει φλεγμονή και ενεργοποιημένο ανοσοποιητικό σύστημα^[70]. Οι δείκτες φλεγμονής είναι λογικό να βρίσκονται σε υψηλά επίπεδα ακόμη και μετά τον αγώνα, δεδομένου του τύπου, της διάρκειας και έντασης της άσκησης που εκτέλεσαν οι αθλητές. Η φλεγμονώδης αυτή κατάσταση προάγει αύξηση στην παραγωγή της εψιδίνης και συνεπώς λογικά παρατηρείται μείωση της συγκέντρωσης του σιδήρου στον ορό 48 ώρες μετά τον αγώνα.

Η φερριτίνη είναι μια σύνθετη πρωτεΐνη η οποία αποτελεί την κύρια μορφή αποθήκευσης του σιδήρου στον οργανισμό. Εκτός αυτού, η φερριτίνη ανήκει και στις πρωτεΐνες οξείας φάσης με αποτέλεσμα να αυξάνεται τόσο σε οξείες φλεγμονώδεις καταστάσεις όσο και σε χρόνιες. Μελέτες έχουν δείξει ότι κατά τη διάρκεια και μετά από παρατεταμένη άσκηση παρατηρείται απελευθέρωση του κυτταρικού περιεχομένου των κατεστραμμένων σκελετικών μυϊκών κυττάρων που οδηγεί τα λευκοκύτταρα προς τον τραυματισμένο μυϊκό ιστό με αποτέλεσμα να ελευθερώνονται φλεγμονώδεις παράγοντες όπως IL-1, IL-6 και πρωτεΐνες οξείας φάσης. Επίσης, έρευνες δείχνουν ότι κατά τη διάρκεια μιας φλεγμονώδους διαδικασίας, συντίθεται και ελευθερώνεται φερριτίνη από τα ηπατικά κύτταρα τα οποία διεγείρονται από τις

φλεγμονώδεις κυτταροκίνες ιντερλευκίνη 1 (IL-1) και τον παράγοντα νέκρωσης των όγκων άλφα (TNF-α). Λαμβάνοντας αυτά υπόψη, μπορούμε να δικαιολογήσουμε τα αυξημένα επίπεδα της φερριτίνης στον ορό που παρατηρήθηκαν μετά το τέλος του αγώνα καθώς ως πρωτεΐνη οξείας φάσης που είναι, αυξήθηκε ως απάντηση στη φλεγμονή.

Η παρατεταμένη άσκηση συνοδεύεται από μυϊκό τραυματισμό καθώς και από διαφυγή μυϊκών πρωτεϊνικών μορίων στην κυκλοφορία. Σε προηγούμενες μελέτες που έγιναν σε αθλητές του Σπάρταθλον, έχουν αναφερθεί σημαντικές αυξήσεις σε δείκτες μυϊκού τραυματισμού και φλεγμονής στην κυκλοφορία, όπως η κρεατινική κινάση (CK) και η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP), αντίστοιχα, ακόμα και 48 ώρες μετά τον αγώνα. Επίσης, και άλλες έρευνες επιβεβαίωσαν την εμφάνιση μυϊκών τραυματισμών σε υπερπροπονημένους αθλητές, όπως είναι και οι Σπαρταθλητές, με μεθόδους μυϊκής βιοψίας. Έτσι, οι πολύ αυξημένες τιμές της φερριτίνης που παραμένουν υψηλές και 48 ώρες μετά το τέλος του αγώνα δείχνουν ότι ο οργανισμός δεν έχει επανέλθει ακόμα σε φυσιολογικά επίπεδα και ότι εξακολουθεί να υπάρχει φλεγμονή.

Συμπερασματικά, μπορεί να ειπωθεί ότι το Σπάρταθλον είναι ένας από τους δυσκολότερους αγώνες αντοχής που οδηγεί τον οργανισμό σε πολύ ακραίες συνθήκες, οι οποίες μπορούν να οδηγήσουν σε διαταραχή του μεταβολισμού του σιδήρου. Όπως είδαμε, η δρομική προσπάθεια των αθλητών της παρούσας εργασίας προκάλεσε σημαντικές μεταβολές στις συγκεντρώσεις του σιδήρου και της φερριτίνης στον ορό. Ωστόσο, η διασαφήνιση των μηχανισμών που προκαλούν τις μεταβολές αυτές απαιτεί τη διεξαγωγή περαιτέρω έρευνας γι' αυτό θα πρέπει σε μια αντίστοιχη, μεταγενέστερη, έρευνα να υπάρξουν μετρήσεις και άλλων δεικτών που συμμετέχουν στο μεταβολισμό του σιδήρου όπως η εψιδίνη καθώς επίσης και να υπάρξουν μετρήσεις και κατά τη διάρκεια του αγώνα προκειμένου να διαλευκανθούν τα όποια συμπεράσματα για την κατάσταση που βρίσκεται ο οργανισμός στη φάση αυτή.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. www.spartathlon.gr
2. www.laonia.org
3. Ulvik, R.J., [*Bloodletting as medical therapy for 2500 years*]. Tidsskr Nor Laegeforen, 1999. **119**(17): p. 2487-9.
4. Cowgill, G.R., *Jean Baptiste Boussingault--a Biographical Sketch (February 2, 1802--May 11, 1887)*. J Nutr, 1964. **84**: p. 3-9.
5. Busacchi, V., [*Vincenzo Menghini and the discovery of iron in the blood*]. Bull Sci Med (Bologna), 1958. **130**(2): p. 202-5.
6. Lemacher, S. and H. Bostedt, [*The development of plasma iron concentration and hemoglobin content in piglets in the first three days of life and the significance of prenatal anemia*]. Tierarztl Prax, 1994. **22**(1): p. 39-45.
7. Heath, C.W., M.B. Strauss, and W.B. Castle, *QUANTITATIVE ASPECTS OF IRON DEFICIENCY IN HYPOCHROMIC ANEMIA: (The Parenteral Administration of Iron)*. J Clin Invest, 1932. **11**(6): p. 1293-312.
8. Viteri, F.E. and B. Torun, [*Calorie intake and physical work among farmers in Guatemala. Effect of food supplementation and its place in the health programs*]. Bol Oficina Sanit Panam, 1975. **78**(1): p. 58-74.
9. Bean, P., C. Wellington, [*Pseudo-anemia caused by sports*]. Ther Umsch, 1998. **55**(4): p. 251-5.
10. Nielsen, P. and D. Nachtigall, *Iron supplementation in athletes. Current recommendations*. Sports Med, 1998. **26**(4): p. 207-16.
11. Beard, J.L., *Iron biology in immune function, muscle metabolism and neuronal functioning*. J Nutr, 2001. **131**(2S-2): p. 568S-579S; discussion 580S.
12. Finch, C.A. and H. Huebers, *Perspectives in iron metabolism*. N Engl J Med, 1982. **306**(25): p. 1520-8.
13. Morgan, E.H., *The role of transferrin in iron metabolism*. Med J Aust, 1972. **2**(6): p. 322-5.
14. Cole, S.K., W.Z. Billewicz, and A.M. Thomson, *Sources of variation in menstrual blood loss*. J Obstet Gynaecol Br Commonw, 1971. **78**(10): p. 933-9.
15. Peeling, P., et al., *Athletic induced iron deficiency: new insights into the role of inflammation, cytokines and hormones*. Eur J Appl Physiol, 2008. **103**(4): p. 381-91.
16. Beard, J. and B. Tobin, *Iron status and exercise*. Am J Clin Nutr, 2000. **72**(2 Suppl): p. 594S-7S.
17. Andrews, N.C., *Iron metabolism: iron deficiency and iron overload*. Annu Rev Genomics Hum Genet, 2000. **1**: p. 75-98.
18. Andrews, N.C., *The iron transporter DMT1*. Int J Biochem Cell Biol, 1999. **31**(10): p. 991-4.
19. McKie, A.T., et al., *An iron-regulated ferric reductase associated with the absorption of dietary iron*. Science, 2001. **291**(5509): p. 1755-9.
20. Wessling-Resnick, M., *Iron imports. III. Transfer of iron from the mucosa into circulation*. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2006. **290**(1): p. G1-6.
21. Zoller, H., et al., *Expression of the duodenal iron transporters divalent-metal transporter 1 and ferroportin 1 in iron deficiency and iron overload*. Gastroenterology, 2001. **120**(6): p. 1412-9.
22. Risom, L., P. Moller, and S. Loft, *Oxidative stress-induced DNA damage by particulate air pollution*. Mutat Res, 2005. **592**(1-2): p. 119-37.
23. Gomme, P.T., K.B. McCann, and J. Bertolini, *Transferrin: structure, function and potential therapeutic actions*. Drug Discov Today, 2005. **10**(4): p. 267-73.
24. Ritchie, R.F., et al., *Reference distributions for serum iron and transferrin saturation: a practical, simple, and clinically relevant approach in a large cohort*. J Clin Lab Anal, 2002. **16**(5): p. 237-45.
25. Fleming, R.E. and B.R. Bacon, *Orchestration of iron homeostasis*. N Engl J Med, 2005. **352**(17): p. 1741-4.

26. Papanikolaou, G. and K. Pantopoulos, *Iron metabolism and toxicity*. Toxicol Appl Pharmacol, 2005. **202**(2): p. 199-211.
27. Huebers, H.A. and C.A. Finch, *The physiology of transferrin and transferrin receptors*. Physiol Rev, 1987. **67**(2): p. 520-82.
28. Ganz, T., *Cellular iron: ferroportin is the only way out*. Cell Metab, 2005. **1**(3): p. 155-7.
29. Andrews, N.C., *A genetic view of iron homeostasis*. Semin Hematol, 2002. **39**(4): p. 227-34.
30. Brittenham, G.M., et al., *Clinical Consequences of New Insights in the Pathophysiology of Disorders of Iron and Heme Metabolism*. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2000: p. 39-50.
31. Piperno, A., et al., *Hepcidin modulation in human diseases: from research to clinic*. World J Gastroenterol, 2009. **15**(5): p. 538-51.
32. Pietrangelo, A. and C. Trautwein, *Mechanisms of disease: The role of hepcidin in iron homeostasis--implications for hemochromatosis and other disorders*. Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol, 2004. **1**(1): p. 39-45.
33. Hunter, H.N., et al., *The solution structure of human hepcidin, a peptide hormone with antimicrobial activity that is involved in iron uptake and hereditary hemochromatosis*. J Biol Chem, 2002. **277**(40): p. 37597-603.
34. Frazer, D.M. and G.J. Anderson, *The orchestration of body iron intake: how and where do enterocytes receive their cues?* Blood Cells Mol Dis, 2003. **30**(3): p. 288-97.
35. Young, B. and J. Zaritsky, *Hepcidin for clinicians*. Clin J Am Soc Nephrol, 2009. **4**(8): p. 1384-7.
36. Leung, P.S., et al., *Increased duodenal iron uptake and transfer in a rat model of chronic hypoxia is accompanied by reduced hepcidin expression*. Gut, 2005. **54**(10): p. 1391-5.
37. Delaby, C., et al., *Presence of the iron exporter ferroportin at the plasma membrane of macrophages is enhanced by iron loading and down-regulated by hepcidin*. Blood, 2005. **106**(12): p. 3979-84.
38. Nemeth, E., et al., *IL-6 mediates hypoferremia of inflammation by inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin*. J Clin Invest, 2004. **113**(9): p. 1271-6.
39. Lee, P., et al., *Regulation of hepcidin transcription by interleukin-1 and interleukin-6*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2005. **102**(6): p. 1906-10.
40. Andrews, N.C., *Anemia of inflammation: the cytokine-hepcidin link*. J Clin Invest, 2004. **113**(9): p. 1251-3.
41. Nemeth, E., et al., *The N-terminus of hepcidin is essential for its interaction with ferroportin: structure-function study*. Blood, 2006. **107**(1): p. 328-33.
42. Nemeth, E., et al., *Hepcidin regulates cellular iron efflux by binding to ferroportin and inducing its internalization*. Science, 2004. **306**(5704): p. 2090-3.
43. Nemeth, E., et al., *Hepcidin, a putative mediator of anemia of inflammation, is a type II acute-phase protein*. Blood, 2003. **101**(7): p. 2461-3.
44. Papanikolaou, G., et al., *Hepcidin in iron overload disorders*. Blood, 2005. **105**(10): p. 4103-5.
45. Johnson, M.B. and C.A. Enns, *Diferric transferrin regulates transferrin receptor 2 protein stability*. Blood, 2004. **104**(13): p. 4287-93.
46. Nadadur, S.S., K. Srirama, and A. Mudipalli, *Iron transport & homeostasis mechanisms: their role in health & disease*. Indian J Med Res, 2008. **128**(4): p. 533-44.
47. Power, T.E., et al., *Psychosocial impact of genetic testing for hemochromatosis in the HEIRS Study: a comparison of participants recruited in Canada and in the United States*. Genet Test, 2007. **11**(1): p. 55-64.
48. Anderson, B.D., et al., *Retrospective analysis of ingestions of iron containing products in the united states: are there differences between chewable vitamins and adult preparations?* J Emerg Med, 2000. **19**(3): p. 255-8.
49. Salonen, J.T., et al., *High stored iron levels are associated with excess risk of myocardial infarction in eastern Finnish men*. Circulation, 1992. **86**(3): p. 803-11.
50. Hershko, C., *Mechanism of iron toxicity*. Food Nutr Bull, 2007. **28**(4 Suppl): p. S500-9.
51. Britton, R.S., et al., *Pathophysiology of iron toxicity*. Adv Exp Med Biol, 1994. **356**: p. 239-53.

52. Peeling, P., et al., *Effect of iron injections on aerobic-exercise performance of iron-depleted female athletes*. Int J Sport Nutr Exerc Metab, 2007. **17**(3): p. 221-31.
53. Sandstrom, G., M. Borjesson, and S. Rodjer, *Iron deficiency in adolescent female athletes - is iron status affected by regular sporting activity?* Clin J Sport Med, 2012. **22**(6): p. 495-500.
54. Faintuch, J.J., F.R. Lima, and J.G. Carazzato, *[Iron deficiency in female athletes]*. Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo, 1998. **53**(4): p. 181-3.
55. Haymes, E.M. and J.J. Lamanca, *Iron loss in runners during exercise. Implications and recommendations*. Sports Med, 1989. **7**(5): p. 277-85.
56. Reinke, S., et al., *Absolute and functional iron deficiency in professional athletes during training and recovery*. Int J Cardiol, 2012. **156**(2): p. 186-91.
57. Eichner, E.R., *Sports anemia, iron supplements, and blood doping*. Med Sci Sports Exerc, 1992. **24**(9 Suppl): p. S315-8.
58. Snyder, A.C., L.L. Dvorak, and J.B. Roepke, *Influence of dietary iron source on measures of iron status among female runners*. Med Sci Sports Exerc, 1989. **21**(1): p. 7-10.
59. Otte, J.A., et al., *Exercise induces gastric ischemia in healthy volunteers: a tonometry study*. J Appl Physiol, 2001. **91**(2): p. 866-71.
60. Rowell, L.B., *Human cardiovascular adjustments to exercise and thermal stress*. Physiol Rev, 1974. **54**(1): p. 75-159.
61. Thalmann, M., et al., *Proton pump inhibition prevents gastrointestinal bleeding in ultramarathon runners: a randomised, double blinded, placebo controlled study*. Br J Sports Med, 2006. **40**(4): p. 359-62; discussion 362.
62. McInnis, M.D., et al., *The effect of exercise intensity on hematuria in healthy male runners*. Eur J Appl Physiol Occup Physiol, 1998. **79**(1): p. 99-105.
63. Blacklock, N.J., *Bladder trauma in the long-distance runner: "10,000 metres haematuria"*. Br J Urol, 1977. **49**(2): p. 129-32.
64. Waller, M.F. and E.M. Haymes, *The effects of heat and exercise on sweat iron loss*. Med Sci Sports Exerc, 1996. **28**(2): p. 197-203.
65. Brune, M., et al., *Iron losses in sweat*. Am J Clin Nutr, 1986. **43**(3): p. 438-43.
66. Miller, B.J., R.R. Pate, and W. Burgess, *Foot impact force and intravascular hemolysis during distance running*. Int J Sports Med, 1988. **9**(1): p. 56-60.
67. Telford, R.D., et al., *Footstrike is the major cause of hemolysis during running*. J Appl Physiol, 2003. **94**(1): p. 38-42.
68. Reeder, B.J. and M.T. Wilson, *Hemoglobin and myoglobin associated oxidative stress: from molecular mechanisms to disease States*. Curr Med Chem, 2005. **12**(23): p. 2741-51.
69. Dempsey, J.A., et al., *Pulmonary adaptation to exercise: effects of exercise type and duration, chronic hypoxia and physical training*. Ann N Y Acad Sci, 1977. **301**: p. 243-61.
70. Margeli, A., et al., *Dramatic elevations of interleukin-6 and acute-phase reactants in athletes participating in the ultradistance foot race spartathlon: severe systemic inflammation and lipid and lipoprotein changes in protracted exercise*. J Clin Endocrinol Metab, 2005. **90**(7): p. 3914-8.
71. Goussetis, E., et al., *Spartathlon, a 246 kilometer foot race: effects of acute inflammation induced by prolonged exercise on circulating progenitor reparative cells*. Blood Cells Mol Dis, 2009. **42**(3): p. 294-9.
72. Bartzeliotou, A.I., et al., *Circulating levels of adhesion molecules and markers of endothelial activation in acute inflammation induced by prolonged brisk exercise*. Clin Biochem, 2007. **40**(11): p. 765-70.
73. Peeling, P., et al., *Cumulative effects of consecutive running sessions on hemolysis, inflammation and hepcidin activity*. Eur J Appl Physiol, 2009. **106**(1): p. 51-9.
74. Peeling, P., et al., *Effects of exercise on hepcidin response and iron metabolism during recovery*. Int J Sport Nutr Exerc Metab, 2009. **19**(6): p. 583-97.
75. Peeling, P., et al., *Training surface and intensity: inflammation, hemolysis, and hepcidin expression*. Med Sci Sports Exerc, 2009. **41**(5): p. 1138-45.
76. Kemna, E., et al., *Time-course analysis of hepcidin, serum iron, and plasma cytokine levels in humans injected with LPS*. Blood, 2005. **106**(5): p. 1864-6.

77. Roecker, L., et al., *Iron-regulatory protein hepcidin is increased in female athletes after a marathon*. Eur J Appl Physiol, 2005. **95**(5-6): p. 569-71.
78. Buchman, A.L., et al., *The effect of a marathon run on plasma and urine mineral and metal concentrations*. J Am Coll Nutr, 1998. **17**(2): p. 124-7.
79. Davidson, R.J., et al., *Hematological changes associated with marathon running*. Int J Sports Med, 1987. **8**(1): p. 19-25.
80. Pattini, A., F. Schena, and G.C. Guidi, *Serum ferritin and serum iron changes after cross-country and roller ski endurance races*. Eur J Appl Physiol Occup Physiol, 1990. **61**(1-2): p. 55-60.
81. Peeling, P., *Exercise as a mediator of hepcidin activity in athletes*. Eur J Appl Physiol, 2010. **110**(5): p. 877-83.
82. Weight, L.M., et al., *'Sports anemia'--a real or apparent phenomenon in endurance-trained athletes?* Int J Sports Med, 1992. **13**(4): p. 344-7.
83. Newhouse, I.J. and D.B. Clement, *Iron status in athletes. An update*. Sports Med, 1988. **5**(6): p. 337-52.
84. Klingshirn, L.A., et al., *Effect of iron supplementation on endurance capacity in iron-depleted female runners*. Med Sci Sports Exerc, 1992. **24**(7): p. 819-24.
85. Powell, P.D. and A. Tucker, *Iron supplementation and running performance in female cross-country runners*. Int J Sports Med, 1991. **12**(5): p. 462-7.
86. Chatziconstantinou, S.K., and I.A. Xirogiannis. *Findings in the urine of athletes after a supermarathon running effort*. Athletic Sci. Theory Praxis, 1987.2: p. 203-209.