



**ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ  
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ ΑΓΩΓΗΣ  
ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ – ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ**

**Πτυχιακή Μελέτη**

**Η ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΑΣΚΗΣΗΣ ΣΤΟ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟ ΤΟΥ ΣΙΔΗΡΟΥ ΚΑΙ ΤΗΣ  
ΦΕΡΡΙΤΙΝΗΣ ΥΓΙΩΝ ΑΘΛΗΤΩΝ**

**Σαμακίδης Ευάγγελος**

**Επιβλέπουσα Καθηγήτρια: Σκενδέρη Αικατερίνη**

**Μέλη Επιτροπής: Νομικός Τζώρτζης**

**Παπανικολάου Γεώργιος**

**Αθήνα, 2015**

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

**Σκοπός:** Σκοπός της μελέτης είναι η εξέταση και η παρουσίαση της επίδρασης έντονης άσκησης, η οποία προσομοιάζει έναν αγώνα ποδοσφαίρου, στο μεταβολισμό του σιδήρου και της φερριτίνης υγιών αθλητών – εθελοντών.

**Μεθοδολογία:** Πρωτόκολλο LIST : Το δείγμα της μελέτης αποτελούταν από 19 ποδοσφαιριστές Β', Δ' κατηγορίας και τοπικών πρωταθλημάτων (Μ.Ο. ηλικίας 21,1 έτη). Οι εθελοντές υποβλήθηκαν στο πρωτόκολλο άσκησης (LIST), το οποίο αποτελεί προσομοίωση ενός αγώνα ποδοσφαίρου, με σκοπό τη πρόκληση ασκησιογενούς μυϊκής βλάβης (AMB) σε βαθμό παρόμοιο με τον αντίστοιχο που θα προκαλούσε ένας ποδοσφαιρικό αγώνα. Δείγματα αίματος λήφθηκαν πριν την άσκηση ( $t_0$ ), αμέσως μετά ( $t_1$ ), στις 24 ( $t_2$ ) και στις 72 ώρες μετά την ολοκλήρωση του πρωτοκόλλου.

**Αποτελέσματα:** Στην ανάλυση των δεδομένων από το πρωτόκολλο LIST της μελέτης, εντοπίστηκε στατιστικά σημαντική μεταβολή των επιπέδων σιδήρου πριν και αμέσως μετά την άσκηση. Επιπλέον, στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις παρατηρήθηκαν μεταξύ των αρχικών επιπέδων φερριτίνης και των επιπέδων 24 ώρες μετά την ολοκλήρωση του πρωτοκόλλου. Δε παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στα μετασκησιακά επίπεδα τόσο του σιδήρου όσο και της φερριτίνης.

**Συμπεράσματα:** Καταστάσεις επίπονης άσκησης που ωθούν τον οργανισμό σε ακραίες συνθήκες, μπορεί να οδηγήσουν σε κρίσιμες και στατιστικά σημαντικές μεταβολές τόσο των επιπέδων σιδήρου όσο και των επιπέδων φερριτίνης.

## **ABSTRACT**

**Purpose:** The purpose of the study is to examine and present the effect of intense exercise, which simulates a soccer match, in the metabolism of iron and ferritin of healthy athletes - volunteers.

**Methodology:** Protocol LIST: The study sample consisted of 19 footballers from professional and local leagues (mean age 21.1 years). The athletes were submitted to protocol (LIST), which is a simulation of a football match, aiming to cause exercise-induced muscle damage (AMB) to a degree similar to the same extent as would cause a football match. Blood samples were taken before exercise ( $t_0$ ), immediately after ( $t_1$ ), at 24 ( $t_2$ ) and at 72 hours after completion of the protocol.

**Results:** The analysis of data from the study, found a statistically significant change in iron levels before and immediately after exercise. Moreover, statistically significant correlations were observed between the initial level and ferritin levels 24 hours after the completion of the protocol. There were not observed statistically significant differences after the completion of the protocol in both iron and ferritin levels.

**Conclusions:** Strenuous exercise that push the body to extreme conditions, can lead to relevant and statistically significant changes in both iron and ferritin levels.

## INTRODUCTION

Iron plays an essential role in the synthesis of hemoglobin and myoglobin, electron transfer and serves as a cofactor in many enzyme systems. Iron can affect oxygen transport and the ability of aerobic oxidation and the production of ATP in mitochondria. As a result, it is considered as one of the most critical micronutrients in the field of exercise nutrition.

However, iron depletion is a well-known trace mineral disorder of training athletes. The prevalence of inadequate iron balance in male athletes has been reported to be as high as 10% and can reach up to 20% in female athletes. Iron deficiency in athletes occurs due to mechanisms such as exercise induced hemolysis and inflammatory processes, gastrointestinal bleeding, increased iron losses via sweat and urine, the influence of the iron regulatory hormone known as hepcidin and inadequate nutritional intake.

Several indicators are used to evaluate iron status. Serum levels of iron and transferrin, do not reflect body iron stores and show considerable within day and day to day variability. In addition, these variables are influenced by a number of factors such as food intake and acute and chronic diseases. Ferritin is the most commonly used indicator of body iron stores: low ferritin levels indicate exhausted iron reserves. However, normal or high ferritin levels do not guarantee adequate iron stores. Ferritin is an acute phase protein and may therefore vary in certain conditions without changes in iron storage; infection, inflammation, disorders of the liver, malignancies, and other conditions can cause increases in serum ferritin levels and mask potential iron depletion.

Therefore, it was the aim of this investigation to determine the influence of an exercise stimulus on the prevalence of iron status abnormalities in a large cohort of young athletes (football players) who train and perform on an elite level by measuring both of iron and ferritin levels in 3 control points.

## **ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ**

Με την ολοκλήρωση της πτυχιακής μου εργασίας θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά την επιβλέπουσα καθηγήτρια μου, κ. Σκενδέρη Αικατερίνη, για την ουσιαστική της βοήθεια και καθοδήγηση κατά τη διάρκεια των εργαστηριακών αναλύσεων και την καταλυτική συμβολή της για την επιτυχή συγγραφή της εργασίας.

Θα ήθελα επίσης να ευχαριστήσω τα μέλη της επιτροπής μου, τον κ. Νομικό Τζώρτζη για την πολύτιμη βοήθεια του και τον κ. Παπανικολάου Γεώργιο για τις γνώσεις που μου παρείχε κατά τη διάρκεια των σπουδών μου.

Τέλος, ένα μεγάλο ευχαριστώ θα ήθελα να πω και στην οικογένειά μου, που είναι δίπλα μου, με βοηθά και με στηρίζει και χάρη σε αυτούς μπορώ και πραγματοποιώ τα όνειρά μου.

## **ΘΕΩΡΗΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

### **Η ΕΝΝΟΙΑ ΤΟΥ ΑΘΛΗΤΙΣΜΟΥ ΚΑΙ Η ΣΠΟΥΔΑΙΟΤΗΤΑ ΤΗΣ ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΗΣ ΠΑΡΕΜΒΑΣΗΣ**

Ο όρος αθλητισμός γεννήθηκε στις 13 Ιουνίου του 1894. Τότε δημοσιεύθηκε για πρώτη φορά στην εφημερίδα «Ακρόπολις», προκειμένου να περιγραφεί η δραστηριότητα των αθλητών και η ενασχόληση με τα αθλήματα. Γενικότερα, αθλητισμός ονομάζεται το σύνολο των προσπαθειών που καταβάλλει ο άνθρωπος και των ασκήσεων που εκτελεί, με σκοπό τη βελτίωση της σωματικής του κατάστασης και τη δημιουργία επιδόσεων. Αναζωογονεί το σώμα και διασφαλίζει την υγεία του ατόμου. Εξασκεί τις σωματικές δυνάμεις και εξασφαλίζει ευεξία και καλή φυσική κατάσταση. Ωστόσο, αν η λέξη αθλητισμός έχει ηλικία μόλις 120 ετών, ο αθλητής είναι αρχαιότερος. Αυτός προέρχεται από το ρήμα ἄθλέω-ω, που πολλοί το ετυμολογούν από το όνομα του Αεθλίου, του γιου της Πρωτογένειας και του Δία.

Αν και η προέλευση των αθλητικών δραστηριοτήτων χρονολογούνται στους προϊστορικούς χρόνους, οι αρχαίοι Ολυμπιακοί Αγώνες ιδρύθηκαν το 776 π.Χ. στην Ολυμπία [1]. Την περίοδο εκείνη, η διατροφή των περισσότερων Ελλήνων και των Ρωμαίων ήταν ως επί το πλείστον, χορτοφαγική και αποτελούνταν από δημητριακά, φρούτα, λαχανικά και όσπρια. Η πιο κοινή πηγή κατανάλωσης κρέατος, ήταν η κατσίκα στην Ελλάδα και το χοιρινό κρέας για τους Ρωμαίους. Σύμφωνα με μια πηγή, ο πρώτος Έλληνας αθλητής, ο οποίος ακολούθησε ειδική διατροφή με στόχο τη βελτίωση της απόδοσής του, ήταν ο Χάρμης της Σπάρτης, ο οποίος φέρεται να κατανάλωνε ξηρά σύκα [2].

Στη σύγχρονη εποχή, χωρίς αμφιβολία ολοένα και περισσότεροι αθλητές χρησιμοποιούν τη διατροφή ως κομμάτι της προπόνησής τους, αναγνωρίζοντας ότι η διαιτητική παρέμβαση ασκεί θετική επίδραση στην απόδοσή τους.

Μία από τις πρώτες μελέτες καταγραφής διαιτητικής παρέμβασης σε αθλητές Ολυμπιακών Αγώνων, πραγματοποιήθηκε στους Ολυμπιακούς Αγώνες του 1952, στο Ελσίνκι. Τα ευρήματά της έρευνας αντικατοπτρίζουν ένα μέσο όρο για όλους τους αθλητές, χωρίς διαχωρισμό φύλου και αθλημάτων. Τα δεδομένα δείχνουν μια μέση ημερήσια ενεργειακή πρόσληψη 4503 kcal, με το 40% της ενέργειας να προέρχεται από υδατάνθρακες, το 20% από πρωτεΐνες και το 40% από λίπος [1].

Η διατροφική πρόσληψη των ελίτ αθλητών αποτελεί ένα κρίσιμο και καθοριστικό παράγοντα της αθλητικής απόδοσης και της ικανότητας να ανταγωνίζονται τόσο σωματικά όσο και ψυχικά. Ωστόσο, το απαιτητικό πρόγραμμα προπόνησής τους, σε συνδυασμό με μια πιθανή έλλειψη των απαραίτητων διατροφικών γνώσεων, μπορεί να οδηγήσει στην αδυναμία επίτευξης της βέλτιστης διατροφικής πρόσληψης. Τα επιστημονικά δεδομένα σχετικά με τις διατροφικές συνήθειες των ελίτ αθλητών είναι περιορισμένα και καταδεικνύουν μεγάλες διακυμάνσεις στην κατανομή των πηγών πρόσληψης ενέργειας (υδατάνθρακες, πρωτεΐνες, λίπος). Ως εκ τούτου, δεν είναι σαφές αν οι αθλητές υψηλού επιπέδου ακολουθούν τις κατάλληλες διατροφικές συστάσεις με την ύψιστη θρεπτική αξία [3].

Το γεγονός αυτό, συνεπάγεται ανεπάρκειες τόσο μακροθρεπτικών όσο και μικροθρεπτικών συστατικών. Ένα από αυτά είναι ο σίδηρος, ο ρόλος του οποίου είναι καθοριστικός στο ενεργειακό σύστημα του οξυγόνου και αυτό τον καθιστά απαραίτητο για τους αθλητές. Ωστόσο, η ανεπάρκεια σιδήρου συναντάται ευρέως σε αθλητές διαφόρων αθλημάτων για ποικίλους λόγους. Επειδή, ο οργανισμός δε διαθέτει κάποιον έμφυτο μηχανισμό για να αναπληρώνει τις απώλειες αυτές, η επαρκής διαιτητική πρόσληψη σιδήρου είναι εξαιρετικά σημαντική για την αναπλήρωση των απωλειών και τη διατήρηση των φυσιολογικών επιπέδων του στον οργανισμό [4, 5].

## **ΓΕΝΙΚΑ ΓΙΑ ΤΟ ΣΙΔΗΡΟ ΚΑΙ ΤΟ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟ ΤΟΥ**

### ***Ιστορική αναδρομή για το σίδηρο της διατροφής:***

Ο σίδηρος αποτελούσε ανέκαθεν ένα προεξέχον στοιχείο της φύσης όχι μόνο για τον πλανήτη Γη αλλά και για το ηλιακό μας σύστημα. Χαρακτηρίζεται ως το τέταρτο σε μεγαλύτερη αφθονία στοιχείο που βρίσκεται στη Γη, σχηματίζοντας ένα μεγάλο μέρος του εξωτερικού και εσωτερικού πυρήνα της [4]. Πολύ πριν τη γέννηση της σύγχρονης ιατρικής, ο σίδηρος διαδραμάτισε κεντρικό ρόλο και διάφοροι επιστήμονες και βιοχημικοί αποπειράθηκαν να ανακαλύψουν τις ιδιότητές του. Πανάρχαιοι πολιτισμοί κυρίως της Μεσογείου όπως Έλληνες, Αιγύπτιοι και Σύριοι χρησιμοποιούσαν το σίδηρο για θεραπευτικούς σκοπούς [5]. Σε αρκετές περιπτώσεις μάλιστα η χρήση του ήταν τοπική, ενώ εικάζεται ότι ο Ιπποκράτης ήταν ο πρώτος που πίστεψε στις θεραπευτικές ιδιότητές του. Σύμφωνα με το φυσικό του 16ου αιώνα από τη Σεβίλλη, Nicholas Monarde ο σίδηρος μπορεί να χορηγηθεί για την αντιμετώπιση των ακόλουθων διαταραχών: ακμή, αλωπεκία, κολπικές εκκρίσεις, παρонуχία, οίδημα και πυρετός [6].

Ωστόσο, η επιστημονική ανακάλυψη της βιολογικής σημασίας του σιδήρου, καταγράφεται γύρω στο 18<sup>ο</sup> αιώνα από τους LemmeryandGeoffroy και συγκεκριμένα το 1713, οι οποίοι απέδειξαν την ύπαρξη του στο αίμα. Παράλληλα, η περίοδος αυτή είναι άρρηκτα συνδεδεμένη με τον AntoineLavoisier (1743–1794), ο οποίος θεωρείται από πολλούς ως ο πατέρας της σύγχρονης χημείας, διότι ανέπτυξε μία θεωρία με βάση την οποία ο οργανισμός μέσω μηχανισμών αξιοποιεί προς όφελός του την αλληλεπίδραση σιδήρου και οξυγόνου. Την ίδια εποχή ο VincenzoMenghini (1704–1759) πρωτοπόρος στο χώρο της Ιατρικής, εξακρίβωσε ότι ο σίδηρος του αίματος είναι συγκεντρωμένος στα ερυθρά αιμοσφαίρια, χρησιμοποιώντας ένα μαχαίρι με μαγνητική λεπίδα για να έλξει σκόνη από αποξηραμένο αίμα[5, 7].

Παρόλα αυτά, χρειάστηκαν δυο αιώνες μέχρι να ξεκινήσει να γίνεται κατανοητός ο μεταβολισμός του σιδήρου. Το 1925 οι Fonte και Thivolle τεκμηρίωσαν την παρουσία μη αιμικού σιδήρου στον ορό και πρότειναν το μηχανισμό μεταφοράς του [5].Ενώ κατά τη διάρκεια των δυο επόμενων δεκαετιών εντοπίστηκε η μεταφορική πρωτεΐνητρανσφερρίνη και ο σίδηρος διαχωρίστηκε από αυτή σε χαμηλό pH. Παράλληλα, απομονώθηκε φερριτίνη από σπλήνα αλόγου από τον Laufberger το 1937 [6, 8].Τέλος, μια από τις μελέτες ορόσημο που αποκάλυψε σημαντικές πληροφορίες για την ομοιόσταση του σιδήρου, διεξήχθη το 1938 από τους McCance και Widdowson και απέδειξε ότι ο σίδηρος δεν απεκκρίνεται από τον οργανισμό και αυτό επιβεβαιώνεται πλήρως από τις μεταγενέστερες εκτιμήσεις [5, 9].

Όσον αφορά στους αθλητές, οι πρώτοι επιστήμονες που δημοσίευσαν τα ευρήματά τους σχετικά με την αθλητική αναιμία ήταν οι Vitery και Torun το 1974, οι οποίοι υποστήριξαν ότι το συγκεκριμένο φαινόμενο είναι απόρροια προσαρμογών που εκτελούνται στον οργανισμό κατά τη διάρκεια της άσκησης, εξαιτίας της αύξησης του όγκου του πλάσματος κατά 10-20% [10, 11].

### ***Ο ρόλος του σιδήρου στον ανθρώπινο οργανισμό:***

Ο σίδηρος αποτελεί βασικό συστατικό όλων των έμβιων οργανισμών και οι λειτουργίες που επιτελεί στο ανθρώπινο σώμα, είναι απόρροια των φυσικών και χημικών του ιδιοτήτων, καθιστώντας τον ένα άκρως απαραίτητο μέταλλο.

Η ιδιότητά του να εναλλάσσεται, κάτω από φυσιολογικές συνθήκες, μεταξύ δύο θερμοδυναμικά σταθερών οξειδωτικών καταστάσεων, της τρισθενούς ( $\text{Fe}^{3+}$ ) και της διςθενούς ( $\text{Fe}^{2+}$ ) μορφής, τον καθιστά ιδανικό καταλύτη βιοχημικών αντιδράσεων, αποτελώντας τμήμα ενζύμων που

διαδραματίζουν βασικό ρόλο στις διάφορες μεταβολικές πορείες [12, 13]. Έτσι καταλύει αντιδράσεις που οδηγούν στην παραγωγή ελεύθερων τοξικών ριζών, ιδιαίτερα όταν ανευρίσκεται σε αφθονία [13].

Ο ανθρώπινος οργανισμός διαθέτει «ευφυείς» μηχανισμούς για να διαχειρίζεται τη «διπρόσωπη» ιδιότητα του. Ο σίδηρος είναι ενσωματωμένος σε πλειάδα κυτταρικών πρωτεϊνών που διακρίνονται σε τρεις ομάδες:

- α) πρωτεΐνες με δακτύλιο αίμης (αιμοπρωτεΐνες), όπως η αιμοσφαιρίνη και η μυοσφαιρίνη που έχουν τη μεγαλύτερη περιεκτικότητα σε σίδηρο στον οργανισμό και μεταφέρουν το οξυγόνο που απαιτείται για την κυτταρική αναπνοή,
- β) πρωτεΐνες με το σύμπλεγμα σιδήρου-θείου, που παίζουν σημαντικό ρόλο στη μεταφορά ηλεκτρονίων όπως τα μιτοχονδριακά σύμπλοκα I-III, η φερροχληλάση, και η ξανθοξιδάση,
- γ) όλες οι υπόλοιπες πρωτεΐνες, που συμμετέχουν σε αντιδράσεις κυτταρικού μεταβολισμού, όπως: κυτόχρωμα a, κυτόχρωμα b, κυτόχρωμα c, κυτόχρωμα P450, καταλάσες αλλά και οι πρωτεΐνες μεταφοράς (τρανσφερρίνη) και αποθήκευσης (φερριτίνη και αιμοσιδηρίνη) του σιδήρου.

Επιπρόσθετα, συμβάλλει στην αποτελεσματική λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος, ενώ συγχρόνως η σωματική και διανοητική ανάπτυξη απαιτούν επαρκή επίπεδα σιδήρου, ιδίως κατά την παιδική ηλικία και την εγκυμοσύνη, όπου η ανάπτυξη του μωρού εξαρτάται αποκλειστικά από τις προμήθειες σιδήρου της μητέρας του. Τέλος, είναι απαραίτητος για τη σωστή εγκεφαλική λειτουργία σε όλες τις ηλικίες, εφόσον εμπλέκεται τόσο στη λειτουργία και στη σύνθεση των νευροδιαβιβαστών, όσο και της μυελίνης [13].

### ***Κατανομή σιδήρου στον ανθρώπινο οργανισμό:***

Η συνολική ποσότητα του σιδήρου στον οργανισμό και η κατανομή του σ' αυτόν επηρεάζεται από ποικίλες παραμέτρους όπως η ηλικία, το φύλο του ατόμου, το στάδιο ανάπτυξης, η εγκυμοσύνη και η άσκηση [12]. Στο σώμα περιέχονται 3-5 γραμμάρια σιδήρου, εκ των οποίων το 1 γραμμάριο βρίσκεται αποθηκευμένο με τη μορφή φερριτίνης. Συγκεκριμένα, στους υγιείς ενήλικες άνδρες καθώς και στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, η συνολική ποσότητα σιδήρου είναι 3-4gr, ενώ στις ενήλικες γυναίκες, πριν την εμμηνόπαυση, είναι 2-3gr. Ο σίδηρος αυτός ταξινομείται σε 5 ευρύτερες κατηγορίες ως:

Σίδηρος της αιμοσφαιρίνης. Περίπου 65-70% του συνολικού σιδήρου, που αντιστοιχεί σε 2,5gr περίπου, αποτελεί συστατικό της αιμοσφαιρίνης στα κυκλοφορούντα ερυθρά αιμοσφαίρια. Ένα κυβικό εκατοστό συμπυκνωμένων ερυθρών περιέχει 1mg σιδήρου.

Αποθηκευμένος σίδηρος με τη μορφή φερριτίνης και αιμοσιδηρίνης. Περίπου 13% του σιδήρου είναι αποθηκευμένος με τη μορφή της φερριτίνης και 12% με τη μορφή της αιμοσιδηρίνης, στο μυελό των οστών, στο ήπαρ και στον σπλήνα, και αντιστοιχεί σε 800-1200mg.

Σίδηρος της μυοσφαιρίνης, που αποτελεί περίπου 6% του συνολικού σιδήρου και ανευρίσκεται στο μυϊκό σύστημα.

Σίδηρος μεταφερόμενος με τρανσφερρίνη στο πλάσμα, που αποτελεί το 0,1% του συνολικού σιδήρου και αντιστοιχεί σε 4mg περίπου.

Σίδηρος συνδεδεμένος σε άλλες αιμοπρωτεΐνες και φλαβοπρωτεΐνες, ο οποίος συνιστά συστατικό ποικίλων ενζύμων που συμμετέχουν σε καταλυτικές αντιδράσεις όπως: καταλάσες, μιτοχονδριακά κυτοχρώματα, συνθάση οξειδίου του αζώτου, γουανυλικήκυκλάση και άλλες [14].

Ειδικότερα, ο σίδηρος της αιμοσφαιρίνης των ερυθρών αιμοσφαιρίων, της μυοσφαιρίνης των μυών και των διαφόρων ενζύμων που προαναφέρθηκαν, αποτελούν το "λειτουργικό σίδηρο". Το 75-80% δηλαδή του συνολικού σιδήρου, μέσω του οποίου επιτυγχάνεται η μεταφορά του οξυγόνου που απαιτείται για την κυτταρική αναπνοή [15].Ο αποθηκευμένος σίδηρος με τη μορφή φερριτίνης και αιμοσιδηρίνης ονομάζεται και "αποθηκευτικός σίδηρος". Δεν είναι λειτουργικά απαραίτητος και αποθηκεύεται στο μυελό των οστών, στο ήπαρ και στον σπλήνα.Ενώ, ο σίδηρος μεταφερόμενος με τρανσφερρίνη στο πλάσμα αποτελεί το "μεταφορικό σίδηρο", όπου η τρανσφερρίνη μεταφέρει στους ιστούς τόσο το σίδηρο που απορροφήθηκε όσο και αυτόν που ανακυκλώνεται [16].

**Πίνακας 1:** Κατανομή του σιδήρου στον ανθρώπινο οργανισμό

|                              |         |                                        |
|------------------------------|---------|----------------------------------------|
| <b>Λειτουργικός σίδηρος</b>  | ~2900mg |                                        |
| Αιμοσφαιρίνη                 | 2400mg  | Μεταφορά οξυγόνου                      |
| Μυοσφαιρίνη                  | 360mg   | Ενδοκυτταρική μεταφορά οξυγόνου(μύες)  |
| Αιμικάέμζυμα                 | 160mg   | Κυτοχρώματα (ενεργειακός μεταβολισμός) |
| Μη αιμικά ένζυμα             |         | Σύμπλεγμα σιδήρου-θείου σε ένζυμα      |
| <b>Αποθηκευτικός σίδηρος</b> |         |                                        |
| Φερριτίνη                    | 1500mg  | Αποθήκευση σιδήρου                     |
| Αιμοσιδηρίνη                 |         |                                        |
| <b>Μεταφορικός σίδηρος</b>   |         |                                        |
| Τρανσφερρίνη                 | 3-8mg   | Μεταφορά σιδήρου                       |

Πηγή: [14]

**Συνιστώμενη διαιτητική πρόσληψη σιδήρου:**

Η εσωτερική ανακύκλωση του σιδήρου των γηρασμένων ερυθρών αιμοσφαιρίων, που απομακρύνονται από την κυκλοφορία, εξασφαλίζει 20-25mg σιδήρου την ημέρα, ο οποίος διατίθεται για τη σύνθεση της αίμης/αιμοσφαιρίνης των νέων ερυθρών. Οι επιπλέον ημερήσιες ανάγκες του οργανισμού σε σίδηρο εξαρτώνται από: την ηλικία του ατόμου, το φύλο και τη φυσιολογία της εκάστοτε κατάστασης του ατόμου, όπως εγκυμοσύνη, εμμηνορρυσία και θηλασμός [14]. Η συνήθης δυτικού τύπου διατροφή περιέχει 10-20mg σιδήρου την ημέρα, που προκύπτουν τόσο από με τη μορφή του αιμικού (κόκκινο κρέας) ή μη αιμικού σιδήρου (όσπρια, λαχανικά και δημητριακά). Οι υγιείς ενήλικες απορροφούν περίπου 10-15% του συνολικού σιδήρου της τροφής που αντιστοιχεί σε 1mg περίπου σιδήρου την ημέρα, ποσότητα επαρκής για να καλύψει μόνο τις φυσιολογικές καθημερινές απώλειες σιδήρου [17]. Όπως προαναφέρθηκε ωστόσο, η συνιστώμενη τιμή πρόσληψης σιδήρου κυμαίνεται σε διαφορετικά επίπεδα ανάλογα με τις ομάδες πληθυσμού και τις ιδιαιτερότητές της καθεμίας. Συγκεκριμένα, οι γυναίκες με έμμηνο ρύση αποβάλλουν 30-60ml αίματος κάθε μήνα που αντιστοιχεί σε 15-30mg σιδήρου, οπότε οι ημερήσιες ανάγκες σε σίδηρο αυξάνονται κατά 2mg. Στους εφήβους, τις γυναίκες με έμμηνο ρύση, τους αιμοδότες ακόμα και τους αθλητές υψηλών επιδόσεων οι ανάγκες σε σίδηρο μπορεί να αυξηθούν ως και 5mg την ημέρα. Κατά την κύηση οι ανάγκες σε σίδηρο αυξάνονται μέχρι και 7mg την ημέρα [17].

**Πίνακας 2 :** Συνιστώμενη διαιτητική πρόσληψη (RDA) και ανώτερα επιτρεπόμενα επίπεδα πρόσληψης (UL) σιδήρου για διάφορες ηλικιακές ομάδες

| Ηλικιακή ομάδα | RDA (mg/d) | UL (mg/d) |
|----------------|------------|-----------|
| 0-6 μηνών      | 0.27       | 40        |
| 7-12 μηνών     | 11         | 40        |
| 1-3 ετών       | 7          | 40        |
| 4-8 ετών       | 10         | 40        |
| Αρσενικό γένος |            |           |
| 9-13 ετών      | 8          | 40        |
| 14-18 ετών     | 11         | 45        |
| >18 ετών       | 8          | 45        |
| Θηλυκό γένος   |            |           |
| 9-13 ετών      | 8          | 40        |
| 14-18 ετών     | 15         | 45        |
| 19-50 ετών     | 18         | 45        |
| >50 ετών       | 8          | 45        |

Πηγή: [18]

**Βιοδιαθεσιμότητα σιδήρου των τροφών:**

Δύο μορφές σιδήρου υπάρχουν στα τρόφιμα: ο αιμικός και ο μη αιμικός σίδηρος. Αυτές οι δύο μορφές απορροφώνται από ξεχωριστές οδούς, αλλά μόλις εισέλθουν στα κύτταρα του βλεννογόνου του λεπτού εντέρου ακολουθούν την ίδια πορεία [19]. Ο αιμικός σίδηρος ή αλλιώς ο δισθενής σίδηρος, δεσμεύεται σε ένα δακτύλιο πορφυρίνης και προέρχεται κυρίως από την αιμοσφαιρίνη και μυοσφαιρίνη. Έτσι, οι κύριες πηγές πρόσληψης του, είναι το κόκκινο κρέας, τα εντόσθια (συκώτι, σπλήνα), το κοτόπουλο, τα θαλασσινά όπως μύδια, στρείδια, τόνος, σολομός. Ενώ ο μη-αιμικός, ο οποίος στο μεγαλύτερο ποσοστό εντοπίζεται ως τρισθενής σίδηρος, βρίσκεται κυρίως ως άλατα σιδήρου σε μια ευρεία ποικιλία τροφίμων φυτικής και ζωικής προέλευσης όπως ξηροί καρποί, λαχανικά, όσπρια, δημητριακά, αυγά και ενδεχομένως ως πρόσμειξη σιδήρου που εισήχθη κατά τη διάρκεια της προετοιμασίας, της αποθήκευσης και της μόλυνσης από το έδαφος [19].

Από τις δύο μορφές, ο αιμικός σίδηρος είναι πολύ πιο εύκολα απορροφήσιμος απ' ό,τι ο μη-αιμικός. Ειδικότερα, η απορρόφηση του αιμικού σιδήρου κυμαίνεται σε βαθμό της τάξης του 5-35%, ενώ του μη αιμικού 2-20% [20]. Η απορρόφηση του αιμικού σιδήρου εξαρτάται από την κατάσταση του σιδήρου του ατόμου, ενώ του μη-αιμικού σιδήρου εξαρτάται όχι μόνο από το επίπεδο του σιδήρου του ατόμου, αλλά και από το περιεχόμενο των τροποποιητικών παραγόντων απορρόφησης που καταναλώνονται κατά τη διάρκεια του ίδιου γεύματος. Συμπερασματικά, για οποιοδήποτε άτομο, όσο υψηλότερη είναι η περιεκτικότητα των γευμάτων σε μη αιμικό σίδηρο, τόσο χαμηλότερη είναι η απόδοση της απορρόφησης [21].

#### Αναστολείς της απορρόφησης σιδήρου

- φυτικό οξύ: Σε μία φυτικά βασισμένη διατροφή, αποτελεί τον κύριο αναστολέα της απορρόφησης του σιδήρου. Η αρνητική επίδραση του φυτικού οξέος στην απορρόφηση του σιδήρου έχειδειχθεί ότι είναι εξαρτώμενη από τη δόση και αρχίζει από πολύ χαμηλές συγκεντρώσεις 2-10 mg/γεύμα [22].
- πολυφαινόλες: Οι πολυφαινόλες εμφανίζονται σε διάφορες ποσότητες σε φυτικές τροφές και ποτά, όπως λαχανικά, φρούτα, ορισμένα δημητριακά, όσπρια, τσάι, καφές και κρασί. Η ανασταλτική δράση των πολυφαινολών στην απορρόφηση του σιδήρου έχει αποδειχθεί σύμφωνα με έρευνα από το μαύρο τσάι βοτάνων και τσαγιών. Σε συγκρίσιμες ποσότητες, οι πολυφαινόλες από το μαύρο τσάι είχαν δείξει ότι αναστέλλουν περισσότερο την απορρόφηση από τις πολυφαινόλες που περιέχονται σε αφεψήματα και κρασί [23]. Το γεγονός ότι η ποσότητα των πολυφαινολών, καθώς και ο τύπος επηρεάζουν την απορρόφηση του σιδήρου αποδείχθηκε επίσης σε μια μελέτη με μπαχαρικά. Το τσίλι, σε

αντίθεση με τον κουρκουμά, ανέστειλε την απορρόφηση του σιδήρου σε γυναίκες της Ταϊλάνδης, αν και ο κουρκουμάς περιείχε περισσότερες πολυφαινόλες από το τσίλι [24].

- ασβέστιο: Το ασβέστιο έχει αποδειχθεί ότι ασκεί αρνητική επίδραση στην απορρόφηση τόσο του μη-αιμικού όσο και του αιμικού σιδήρου, το οποίο το καθιστά διαφορετικό από άλλους αναστολείς που επηρεάζουν την απορρόφηση μόνο του μη-αιμικού σιδήρου. Αρχικά, η ανασταλτική επίδραση προτάθηκε ότι οφείλεται στη μεταφορά του σιδήρου διαμέσω της βασεοπλευρικής μεμβράνης από τα εντεροκύτταρα στο πλάσμα επειδή μειώνεται η απορρόφηση και των δύο μορφών του σιδήρου, αλλά πιο πρόσφατα, διαπιστώθηκε ότι η αναστολή λαμβάνει χώρα κατά τη διάρκεια της αρχικής εισόδου στα εντεροκύτταρα [25].
- πρωτεΐνες: Μολονότι, οι ζωικοί ιστοί ασκούν ενισχυτική επίδραση στην απορρόφηση μηαιμικού σιδήρου, ζωικές πρωτεΐνες, όπως πρωτεΐνες γάλακτος, πρωτεΐνες αυγού και η αλβουμίνη, έχει αποδειχθεί ότι αναστέλλουν την απορρόφηση του σιδήρου. Η καζεΐνη και ο ορός γάλακτος αναστέλλουν την απορρόφηση σιδήρου, όπως και η πρωτεΐνη σόγιας η οποία ασκεί την ίδια επίδραση. Το φυτικό οξύ αποτελεί τον κύριο αναστολέα σε προϊόντα απομόνωσης πρωτεΐνης σόγιας, αλλά ακόμα και μετά την πλήρη απομάκρυνση του, η αναστολή παρατηρείται γεγονός που υποδηλώνει ότι η πρωτεΐνη σόγιας οδηγεί σε ανάλογα αποτελέσματα [25].

Ενισχυτές της απορρόφησης σιδήρου:

- ασκορβικό οξύ (vitC): Αποτελεί τον κύριο ενισχυτή της απορρόφησης μη αιμικού σιδήρου με δοσοεξαρτώμενο αποτέλεσμα. Η δράση του αυτή αποδίδεται στην ικανότητα αφ' ενός να μετατρέπει τον τρισθενή σίδηρο σε δισθενή και αφ' ετέρου σε μεγάλο βαθμό στο σχηματισμό συμπλέγματος σιδήρου-ασκορβικού οξέος στο περιβάλλον του στομάχου, το οποίο εμποδίζει το σχηματισμό ενός συμπλόκου με φυτικό οξύ ή τανίνη. Το ασκορβικό οξύ είναι ο μόνος κύριος ενισχυτής απορρόφησης στη χορτοφαγική διατροφή και η απορρόφηση του σιδήρου από χορτοφάγους μπορεί να βελτιστοποιηθεί με την προσθήκη των λαχανικών που περιέχουν ασκορβικό οξύ όπως μπρόκολο, σκουροπράσινα πυκνόφυλλα λαχανικά, κόκκινες και πράσινες πιπεριές [19].

***Απώλειες σιδήρου από τον οργανισμό:***

Λόγω της χαμηλής διαλυτότητας του σιδήρου, η απέκκριση δεν αποτελεί ένα βασικό μηχανισμό διατήρησης της ομοιόστασης του. Συμπερασματικά, σε αντίθεση με τα περισσότερα ιχνοστοιχεία, των οποίων η ομοιόσταση επιτυγχάνεται μέσω απέκκρισης τους, ο κύριος μηχανισμός για τη διατήρηση των επιπέδων σιδήρου σε ολόκληρο το σώμα, είναι η ρύθμιση της ποσότητας του που απορροφάται, έτσι ώστε να προσεγγίζει τις απώλειες του [15]. Οι απώλειες σιδήρου μπορεί να ποικίλουν σημαντικά ανάλογα με το φύλο, την ηλικία και τη φυσιολογική κατάσταση του κάθε ατόμου. Υγιείς ενήλικες άνδρες και γυναίκες μετά την εμμηνόπαυση αποβάλλουν καθημερινά περίπου 1mg σιδήρου. Οι γυναίκες με έμμηνο ρύση αποβάλλουν 30-60ml αίματος κάθε μήνα, γεγονός που συνεπάγεται ότι η απώλεια σιδήρου είναι ελαφρώς υψηλότερη.

Ο σίδηρος χάνεται από το γαστρεντερικό σωλήνα, τους νεφρούς και το δέρμα. Η κύρια οδός είναι η γαστρεντερική και ανέρχεται σε 0,6 mg/d. Η απώλεια σιδήρου από τα κόπρανα προκύπτει από εξαγγειωμένα ερυθρά αιμοσφαίρια και χολικά προϊόντα διάσπασης της αίμης που απορροφώνται ελάχιστα. Απώλειες από την οδό του ουροποιητικού έχουν υπολογιστεί ότι ανέρχονται από 0,1 ως 0,3 mg/d. Τέλος, ο ιδρώτας των αθλητών που προπονούνται εντατικά και πολύωρα περιέχει μεγάλες ποσότητες σιδήρου. Κατά μέσον όρο, οι αθλητές χάνουν 0,21mg σιδήρου στο πρώτο λίτρο του εκκρινόμενου ιδρώτα και 0,13mg σε κάθε επόμενο λίτρο. Όταν η προπόνηση γίνεται σε ζεστό ή σε υγρό περιβάλλον, οι απώλειες σιδήρου είναι μεγαλύτερες [12, 26].

### ***Ομοιόσταση σιδήρου στον οργανισμό:***

#### **Απορρόφηση του σιδήρου :**

Ο σίδηρος των τροφών απορροφάται στο δωδεκαδάκτυλο και την εγγύς νήστιδα με τη μορφή του δισθενούς σιδήρου ( $\text{Fe}^{2+}$ ) [27]. Στις τροφές, ο σίδηρος απαντά κυρίως ως τριθενής ( $\text{Fe}^{3+}$ ) και λιγότερο (10-15%) ως δισθενής σίδηρος αίμης ( $\text{Fe}^{2+}$ ). Τροφή πλούσια σε κρέας (σίδηρος αίμης) και όξινο pH ευνοούν την απορρόφηση του σιδήρου. Αντίθετα το αλκαλικό pH εμποδίζει την απορρόφηση. Μόνο 10% του σιδήρου των τροφών απορροφάται καθημερινά και αντιστοιχεί σε 1mg σιδήρου [5]. Αρχικά, ο  $\text{Fe}^{3+}$  ανάγεται σε  $\text{Fe}^{2+}$ , μέσω του κυτοχρώματος b (αναγωγάσης του δωδεκαδακτύλου), και μεταφέρεται στα κύτταρα του εντερικού επιθηλίου με το μεταφορέα δισθενών μετάλλων (DMT1 ή DCT1). Στη συνέχεια, ο  $\text{Fe}^{2+}$  εξέρχεται στο πλάσμα ή αποθηκεύεται στα κύτταρα του εντερικού επιθηλίου με τη μορφή της φερριτίνης. Ο σίδηρος που αποθηκεύεται αποβάλλεται με την απόπτωση των κυττάρων του επιθηλίου. Πριν από την έξοδό του στο πλάσμα,

ο σίδηρος οξειδώνεται σε  $\text{Fe}^{3+}$  με τη δράση μιας ενδοοξειδάσης (σερουλοπλασμίνη στα μακροφάγα και ηφαιστίνη στα εντερικά κύτταρα) και εξέρχεται από τη μοναδική οδό εξόδου σιδήρου που διαθέτουν τα κύτταρα, τη φερροπορτίνη (υποδοχέα της εψιδίνης) [28]. Στο πλάσμα, ο  $\text{Fe}^{3+}$  συνδέεται με την τρανσφερρίνη και μεταφέρεται στα κύτταρα που τον χρειάζονται. Παράγοντες που ρυθμίζουν την απορρόφηση του σιδήρου από τα κύτταρα του εντέρου και την απελευθέρωσή του στο πλάσμα είναι: η πρωτεΐνη που κωδικοποιεί το γονίδιο HFE και η εψιδίνη. Η HFE μειώνει τη συγγένεια της τρανσφερρίνης με τον υποδοχέα της, ενώ η εψιδίνη όταν είναι αυξημένη παρεμποδίζει την έξοδο του σιδήρου από τα κύτταρα. Σε καταστάσεις σιδηροπενίας η έκφραση της HFE μειώνεται και τα επίπεδα της εψιδίνης ελαττώνονται [29, 30].

#### Μεταφορά του σιδήρου στην κυκλοφορία :

Ο σίδηρος στην οξειδωμένη μορφή του, όταν δηλαδή δεν είναι συνδεδεμένος με πρωτεΐνες μεταφοράς ή αποθήκευσης μπορεί να προκαλέσει κυτταρικές βλάβες εξαιτίας της ικανότητάς του να δεσμεύει ή να αποδίδει ηλεκτρόνια. Έτσι, μεταφέρεται στο πλάσμα με την τρισθενή του μορφή συνδεδεμένος με την τρανσφερρίνη (Tf) [29]. Το σύμπλεγμα  $\text{Fe}^{3+}$ /τρανσφερρίνης κατευθύνεται σε όργανα στόχους, όπως ερυθροβλάστες και πολλαπλασιαζόμενα κύτταρα, και συνδέεται με τους υποδοχείς τρανσφερρίνης (TfR) στην επιφάνεια των κυττάρων που διαθέτουν αυτούς τους υποδοχείς και χρειάζονται σίδηρο [31]. Η Tf αποτελεί την πλέον σημαντική και ειδική πρωτεΐνη μεταφοράς του σιδήρου στην κυκλοφορία. Συντίθεται στο ήπαρ και έχει χρόνο ημίσειας ζωής στο αίμα 8-12 ημέρες. Κάθε μόριο Tf μπορεί να μεταφέρει μέχρι δύο ιόντα  $\text{Fe}^{3+}$ . Μετά τη σύνδεση της Tf με τους υποδοχείς της, ακολουθεί ενδοκυττάρωση του συμπλέγματος τρανσφερρίνης και υποδοχέων τρανσφερρίνης ( $\text{Fe}^{3+}\text{Tf/TfR}$ ). Μέσα στο κύτταρο ο σίδηρος απελευθερώνεται λόγω του όξινου pH, ανάγεται σε δισθενή και χρησιμοποιείται ή αποθηκεύεται με τη μορφή της φερριτίνης, ενώ το σύμπλεγμα Tf/TfR επανέρχεται στην επιφάνεια του κυττάρου για να επαναχρησιμοποιηθεί [26, 32].

#### Αποθήκευση του σιδήρου

Ο σίδηρος αποθηκεύεται στο ήπαρ, στον σπλήνα και στο μυελό των οστών, με τη μορφή της φερριτίνης ή της αιμοσιδηρίνης (ημικρυσταλλική συμπυκνωμένη μορφή της φερριτίνης). Θεωρητικά, κάθε κύτταρο έχει την ικανότητα να αποθηκεύει τον πλεονάζοντα σίδηρο μέσω της σύνθεσης φερριτίνης [33]. Η φερριτίνη αποτελείται από ένα πρωτεϊνικό κέλυφος (αποφερριτίνη) 24 υποομάδων δύο τύπων, βαριών (H-Heavy) και ελαφρών (L-Light) και ένα πυρήνα που περιέχει κατά μέσο όρο 2.500 άτομα  $\text{Fe}^{3+}$ . Η φερριτίνη δημιουργεί σταθερά ολιγομερή μέσα στα κύτταρα

και όταν αυξηθεί σημαντικά τείνει να συμπυκνώνεται και να σχηματίζει στα λυσοσώματα, την άμορφη αιμοσιδηρίνη. Ο σίδηρος προάγει άμεσα τη σύνθεση της αποφερριτίνης στα ριβοσώματα [34]. Στην πλειονότητα των περιπτώσεων ένα αντιπροσωπευτικό κλάσμα της φερριτίνης που συντίθεται στα κύτταρα, απελευθερώνεται στο πλάσμα και αντανakλά την ποσότητα του αποθηκευμένου σιδήρου. Η συσχέτιση των αποθηκών σιδήρου με τα επίπεδα φερριτίνης του ορού είναι αξιόπιστη σε όλα τα στάδια της σιδηροπενίας, σε φυσιολογικές καταστάσεις και σε όλες σχεδόν τις μορφές υπερφόρτωσης με σίδηρο. Έτσι, 1ng/mL (μg/L) φερριτίνης του ορού αντιστοιχεί σε 10mg αποθηκευμένου σιδήρου [35].

### ***Εργαστηριακή εκτίμηση της επάρκειας σιδήρου στον οργανισμό:***

Η εκτίμηση της επάρκειας του σιδήρου στον οργανισμό στηρίζεται στη μελέτη των παρακάτω παραμέτρων, οι οποίες αναλύονται με τα πλεονεκτήματα και τους περιορισμούς τους.

- (1) Τα επίπεδα του σιδήρου στον ορό, ιστορικά, έχουν χρησιμοποιηθεί ως δείκτης επάρκειας σιδήρου στον οργανισμό [36]. Αν και είναι χαμηλά σε καταστάσεις ένδειας σιδήρου, παρουσιάζουν ημερήσιες διακυμάνσεις και επηρεάζονται από πολλές καταστάσεις όπως λοιμώξεις, φλεγμονές, κακοήθειες, αιμορραγία, χημειοθεραπεία, έμφραγμα μυοκαρδίου. Τα επίπεδα σιδήρου στον ορό θα πρέπει να μετρώνται σε συνδυασμό με άλλες παραμέτρους για την εκτίμηση της επάρκειας σιδήρου [37].
- (2) Η σιδηροδεσμευτική ικανότητα του ορού (TIBC) υπολογίζεται από τα επίπεδα του σιδήρου στον ορό και τη μη κορεσμένη τρανσφερρίνη στο αίμα [38]. Κορεσμός τρανσφερρίνης είναι ο λόγος σιδήρου του ορού προς TIBC. Στη σιδηροπενική αναιμία η TIBC είναι υψηλή και ο κορεσμός τρανσφερρίνης είναι συνήθως χαμηλότερος του 10%. Κορεσμός <16% θεωρείται ανεπαρκής για ερυθροποίηση [39].
- (3) Τα επίπεδα φερριτίνης του ορού αντανakλούν τις αποθήκες σιδήρου στον οργανισμό στην πλειονότητα των περιπτώσεων. Ελαττωμένα επίπεδα φερριτίνης ορού αντανakλούν σχεδόν πάντα ελαττωμένο αποθηκευμένο σίδηρο, εκτός από τις περιπτώσεις υποθυρεοειδισμού και της έλλειψης βιταμίνης C που μπορεί να οδηγήσουν σε ελαττωμένη σύνθεση φερριτίνης. Αύξηση των επιπέδων φερριτίνης μπορεί να παρατηρηθούν σε καταστάσεις όπως: η ρευματοειδής αρθρίτιδα, η χρόνια νεφρική νόσος, οι κακοήθειες, η νόσος του Gaucher, η ηπατίτιδα, το αιμοφαγοκυτταρικό σύνδρομο και η ενδοφλέβια χορήγηση σιδήρου. Στις

περιπτώσεις αυτές τα επίπεδα της φερριτίνης δεν αποτελούν αξιόπιστο δείκτη επάρκειας σιδήρου [40].

- (4) Οι υποδοχείς τρανσφερρίνης του ορού (TfR) μπορεί να μετρηθούν και διαπιστώνονται αυξημένοι στη σιδηροπενία, αλλά όχι στην αναιμία χρόνιας νόσου. Αντανακλούν συνολικά το επίπεδο ερυθροποίησης. Η εργαστηριακή μέθοδος μέτρησης των TfR έχει περιορισμούς και δεν έτυχε ευρείας εφαρμογής. Ωστόσο, προτείνεται ο λόγος των υποδοχέων τρανσφερρίνης του ορού προς το λογάριθμο των επιπέδων φερριτίνης του ορού (sTfR/ferritinindex) ως πλέον αξιόπιστος. Ο δείκτης αυτός αυξάνεται στη σιδηροπενία [36, 41].
- (5) Οι ερυθροκυτταρικοί δείκτες που αποκαλύπτονται με τους αυτόματους αναλυτές αίματος μπορεί να κατευθύνουν τη διάγνωση της σιδηροπενικής αναιμίας. Το εύρος κατανομής ερυθρών (RDW) είναι αυξημένο όταν ο βαθμός σιδηροπενίας είναι μέτριος προς σοβαρό και έχει εκδηλωθεί αναιμία. Στις περιπτώσεις αυτές, τόσο ο μέσος όγκος ερυθρών (MCV) όσο και η μέση ποσότητα αιμοσφαιρίνης ανά ερυθρό (MCH) είναι ελαττωμένα και αντανακλούν την υπόχρωμη και μικροκυτταρική ερυθροποίηση στο περιφερικό αίμα [38].
- (6) Νεότεροι δείκτες έχουν εισαχθεί στην κλινική πράξη για την εκτίμηση της σιδηροπενίας. Μεταξύ αυτών η μέτρηση της αιμοσφαιρίνης των δικτυοερυθροκυττάρων (Chr). Επιτρέπει την εκτίμηση σε πραγματικό χρόνο της ερυθροποίησης στον μυελό. Επίσης τα επίπεδα της εψιδίνης του ορού είναι ελαττωμένα στη σιδηροπενική αναιμία [42, 43].
- (7) Ψευδαργυρούχος πρωτοπορφυρίνη (ZPP) ερυθρών. Στη σιδηροπενία, ο ψευδάργυρος ενσωματώνεται στο δακτύλιο πρωτοπορφυρίνης αντί για σίδηρο και σχηματίζει τη ZPP. Η μέτρησή της, γνωστή ως ελεύθερη πρωτοπορφυρίνη ερυθρών, απαιτεί μια σταγόνα αίματος και αυξάνεται στη σιδηροπενία, στην υπερχολερυθριναιμία και σε αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς [43].
- (8) Χρώση για σίδηρο σε επίχρισμα μυελού. Με τη χρωστική Prussianblue ανιχνεύεται η παρουσία σιδήρου στα μακροφάγα και στους ερυθροβλάστες του μυελού. Αν και αποτελεί την εξέταση επιλογής για την τεκμηρίωση της σιδηροπενίας, εφαρμόζεται μόνον όταν η διάγνωση της σιδηροπενίας δε μπορεί να στηριχθεί σε άλλες μη επεμβατικές εξετάσεις [43]

### ***Τοξικότητα σιδήρου:***

Καθώς ο σίδηρος είναι απαραίτητος για θεμελιώδεις ζωτικές δραστηριότητες, η στέρηση του, απειλεί την επιβίωση των κυττάρων, καθιστώντας έτσι την ανεπάρκεια σιδήρου στον άνθρωπο, ένα πρόβλημα δημόσιας υγείας παγκοσμίως και τα συμπληρώματα σιδήρου, την επικρατέστερη θεραπευτική επιλογή. Από την άλλη πλευρά, ένας αριθμός νοσημάτων είναι παθογενετικά συνδεδεμένα με την υπερφόρτωση αποθηκών σιδήρου στο σώμα και η θεραπεία απομάκρυνσης του σιδήρου είναι μια αποτελεσματική στρατηγική σωτηρίας σε πολλές περιπτώσεις.

Είναι η σύνδεση οξυγόνου-σιδήρου, που θέτει τις βάσεις, κατά παράδοξο τρόπο, τόσο για τη ζωή όσο και το θάνατο σε ζωντανά κύτταρα. Στην πραγματικότητα, ο σίδηρος παίζει κεντρικό ρόλο σε πολλές κυτταρικές λειτουργίες, αλλά επίσης αποτελεί ένα δυνητικό καταλύτη για χημικές αντιδράσεις που περιλαμβάνουν το σχηματισμό ελευθέρων ριζών, το οξειδωτικό στρες και την κυτταρική βλάβη. Για να αποφευχθεί η τελευταία αυτή περίπτωση, τα κύτταρα έχουν αναπτύξει συστήματα για την προσαρμογή της ενδοκυτταρικής συγκέντρωσης σιδήρου σε επίπεδα που είναι επαρκή για μεταβολικές ανάγκες τους, αλλά κάτω από το όριο τοξικότητας [44].

Υπό φυσιολογικές συνθήκες, ο οργανισμός όταν διαθέτει υψηλές συγκεντρώσεις σιδήρου και επειδή δεν υπάρχει μηχανισμός αποβολής περίσσειας αυτού, απορροφά λιγότερη ποσότητα διαιτητικού σιδήρου. Ωστόσο, ορισμένες φορές δεν είναι δυνατή η αντιρρόπηση του φαινομένου και κατ' επέκταση η διατήρηση φυσιολογικών επιπέδων σιδήρου. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την πρόκληση παθολογικών καταστάσεων υπερφόρτωσης, που χαρακτηρίζονται ως σύνδρομα υπερφόρτωσης σιδήρου και η εναπόθεση του προκαλεί δυσλειτουργία οργάνων (ήπαρ, καρδιά, πάγκρεας, θυρεοειδής και κεντρικό νευρικό σύστημα) συμπεριλαμβανομένων του κυτταρικού θανάτου, ίνωσης και καρκινογένεσης [45]. Η εκτεταμένη βλάβη οργάνων οφείλεται στο οξειδωτικό στρες παρουσία περίσσειας σιδήρου. Το οξειδωτικό στρες προκαλείται μέσω της αντίδρασης Fenton, η οποία σχηματίζει ρίζες υδροξυλίου από υπεροξείδιο του υδρογόνου [46].

Τα σύνδρομα υπερφόρτωσης σιδήρου ταξινομούνται ως γενετικά ή δευτερογενή. Η κληρονομική αιμοχρωμάτωση είναι η πιο κοινή γενετική διαταραχή στις δυτικές χώρες και σύμφωνα με έρευνες 1 στους 250-300 ανθρώπους στις ΗΠΑ έχει γενετική προδιάθεση για να εμφανίσει κληρονομική αιμοχρωμάτωση [17]. Η κλινική εκδήλωση της είναι η συστηματική εναπόθεση σιδήρου κυρίως στο ήπαρ, την καρδιά, και τα ενδοκρινή όργανα. Αυτή η βλάβη των οργάνων θεωρείται ότι είναι ένα αποτέλεσμα των τραυματισμών του ιστού που προκαλείται από το οξειδωτικό στρες [47]. Το υπεύθυνο γονίδιο που προκαλεί αυτή τη διαταραχή εντοπίστηκε στο ανθρώπινο χρωμόσωμα 6 και

περίπου το 85% των ασθενών με κληρονομική αιμοχρωμάτωση είναι ομόζυγοι για την μετάλλαξη C282Y του γονιδίου HFE [48].

Όταν υπάρχει έλλειψη γενετικού υποβάθρου, η υπερφόρτωση σιδήρου παρατηρείται συνήθως ως δευτεροπαθής. Πιο συχνά εμφανίζεται σε ασθενείς που χρειάζονται μακροχρόνια μεταγγίσεις αίματος λόγω της ύπαρξης σοβαρής αναιμίας. Αυτή η κατάσταση περιλαμβάνει γενετικές διαταραχές όπως Μεσογειακή αναιμία, απλαστικές και δυσερυθροποιητικές αναιμίες και αναιμία ανθεκτική στη συμβατικές θεραπείες. Σε αυτούς τους ασθενείς, η αναποτελεσματική ερυθροποίηση και η συνεχής συσσώρευση εξωγενούς σιδήρου με μετάγγιση θεωρούνται υπεύθυνες για την υπερφόρτωση σιδήρου. Επιπλέον, υπάρχουν πολλές ασθένειες που φανερώνουν ήπια εναπόθεση σιδήρου ή απορύθμιση της κατανομής του σιδήρου στον οργανισμό. Τέτοιες είναι, η χρόνια ηπατίτιδα C, η αλκοολική ηπατική νόσος, η μη-αλκοολική στεατοηπατίτιδα [49]. Τέλος, άλλες αιτίες υπερφόρτωσης σιδήρου αποτελούν η οξεία υπερδοσολογία σε παιδιά, των οποίων οι ανάγκες είναι μικρότερες και η μακροχρόνια λήψη φαρμακολογικών δόσεων, που οδηγεί σε δευτεροπαθή αιμοχρωμάτωση [50].

**Πίνακας 3 :** Ταξινόμηση της υπερφόρτωσης σιδήρου σε τοξικό επίπεδο

| <u>Κληρονομική αιμοχρωμάτωση και σχετιζόμενες διαταραχές</u> |                                                                                   |
|--------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|
| Κληρονομική αιμοχρωμάτωση                                    | Τύπος 1: Γονίδιο <i>HFE</i>                                                       |
|                                                              | Τύπος 2: α)Γονίδιο <i>HJV</i><br>β)Γονίδιο <i>HAMP</i>                            |
|                                                              | Τύπος 3: <i>TfR2</i>                                                              |
|                                                              | Τύπος 4: Γονίδιο φερροπορτίνης <i>SLC40A1</i>                                     |
| Μετάλλαξη της φερριτίνης                                     | <i>FTH</i>                                                                        |
| Μετάλλαξη του <i>DMT1</i>                                    |                                                                                   |
| Μετάλλαξη της σερουλοπλασμίνης                               |                                                                                   |
| Υποτρανσφαιριναιμία                                          | Μετάλλαξη του γονιδίου της τρανσφερρίνης                                          |
| <u>Δευτεροπαθής υπερφόρτωση σιδήρου</u>                      |                                                                                   |
| Αναποτελεσματική ερυθροποίηση                                | Θαλασσαιμία, σιδηροβλαστική αναιμία, μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα                    |
| Μακροχρόνια χορήγηση σιδήρου                                 | Λήψη από το στόμα ή με ενδοφλέβια ένεση                                           |
| Μετάγγιση για μακροχρόνιες περιόδους                         |                                                                                   |
| Διαιτητική υπερφόρτωση σιδήρου                               |                                                                                   |
| Ηπατική δυσλειτουργία                                        | Αλκοολική ηπατική βλάβη, χρόνια ηπατίτιδα (τύπου C), μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα |

Πηγή: [45]

## ***Οι σημαντικότερες πρωτεΐνες που συμμετέχουν στο μεταβολισμό του σιδήρου:***

### Φερριτίνη

Το 1937 ο Laufberger κατόρθωσε να απομονώσει από τον σπλήνα αλόγου μία κρυσταλλώσιμη πρωτεΐνη σιδήρου, η οποία αποτελούνταν από σίδηρο ξηρού βάρους, σε ποσοστό που άγγιζε το 23 τοις εκατό. Μετέπειτα, μελέτες αποκάλυψαν λεπτομέρειες για τη σύσταση αυτής της ενδιαφέρουσας πρωτεΐνης, φυσιολογικός ρόλος της οποίας είναι η αποθήκευση σιδήρου και η πιθανή εμπλοκή της στη ρύθμιση του βλεννογόνου της απορρόφησης του σιδήρου. Εντός των τελευταίων χρόνων, η φερριτίνη έχει εμπλακεί σε έναν αριθμό άλλων δραστηριοτήτων [51].

Η φερριτίνη είναι μια μεγάλη σε μέγεθος πρωτεΐνη διαμέτρου 12 νανόμετρων με κοιλότητα 256 nm<sup>3</sup>. Αποτελεί μία εξαιρετικά διατηρημένη πρωτεΐνη δέσμησης σιδήρου. Είκοσι τέσσερις υπομονάδες της φερριτίνης διατάσσονται σε μία δέσμη, συγκροτούμενη από 4 έλικες οι οποίες συνδέονται με ιοντικό δεσμό (υδρογόνου-άλατος) για να σχηματίσουν το μόριο αποφερριτίνης. Κάθε μόριο αποφερριτίνης μπορεί να εγκλωβίσει μέχρι 4500 άτομα σιδήρου. Στα σπονδυλωτά, η κυτοσολική μορφή φερριτίνης αποτελείται από 2 υπομονάδες, που ονομάζονται H και L. Η έκφραση τους καθορίζεται από τη μεταγραφή διαφορετικών γονιδίων κατά τη διάρκεια της κυτταρικής διαφοροποίησης και ανάλογα με τον τύπο του ιστού και τη φυσιολογική κατάσταση του κυττάρου, η αναλογία των H έως L υπομονάδων μπορεί να ποικίλει ευρέως. Σε ιστούς όπως το ήπαρ και ο σπλήνας επικρατεί η L υπομονάδα, ενώ στην καρδιά και τους νεφρούς η H. Ο λόγος H/L δεν είναι σταθερός αλλά εύκολα τροποποιήσιμος σε φλεγμονώδεις και μολυσματικές συνθήκες, σε αναπτυξιακές μεταβάσεις, καθώς και άλλα ερεθίσματα [52].

Η κύρια λειτουργία του μορίου της φερριτίνης είναι η αποθήκευση του ενδοκυτταρικού σιδήρου. Ο σίδηρος της αίμης είναι απαραίτητος για τη μεταφορά, δέσμηση και απελευθέρωση του οξυγόνου. Η άμεση διαθεσιμότητα του σιδήρου για ενσωμάτωση του στην αίμη είναι απαραίτητη για την επιβίωση ολόκληρου του οργανισμού. Ο σίδηρος είναι επίσης απαραίτητος για την ορθή λειτουργία των ενζύμων που συμμετέχουν σε πολλές κρίσιμες κυτταρικές διεργασίες, συμπεριλαμβανομένου του κυτταρικού κύκλου, της αναγωγικής μετατροπής των ριβονουκλεοτιδίων σε δεοξυριβονουκλεοτίδια, της μεταφοράς ηλεκτρονίων. Εντούτοις, δωρίζει ηλεκτρόνια για την παραγωγή ριζών του υπεροξειδίου και μπορεί να συμμετέχει στην παραγωγή ριζών υδροξυλίου μέσω της αντίδρασης Fenton. Η τοξικότητα του σιδήρου, σε κυτταρικά συστήματα οφείλεται κατά μεγάλο μέρος στην ικανότητα του να συμμετέχει στην παραγωγή των εν λόγω δραστικών μορίων,

τα οποία μπορεί να βλάψουν άμεσα το DNA, λιπίδια, και πρωτεΐνες, οδηγώντας σε έντονη κυτταρική τοξικότητα. Σε οργανικό επίπεδο, το ισοζύγιο σιδήρου διατηρείται μέσω της φερριτίνης, η οποία δεσμεύει και κατ' επέκταση ρυθμίζει τον ενδοκυτταρικά ασταθή σίδηρο, διαδραματίζοντας καίριο ρόλο στη διατήρηση της ομοιόστασης του [53]. Η φερριτίνη έχει επίσης ενζυμικές ιδιότητες, μετατρέποντας το δισθενή σε τρισθενή σίδηρο, καθώς ο σίδηρος εισέρχεται και απορροφάται στον πυρήνα της. Χρήση ανασυνδυασμένου μορίου φερριτίνης απέδειξε ότι αυτή η λειτουργία είναι ένα εγγενές χαρακτηριστικό της υπομονάδας H [54].

Πρόσφατα, έχει αποδειχθεί ότι ρυθμιστικοί παράγοντες, εκτός αυτών που ρυθμίζουν τη ροή του σιδήρου, επηρεάζουν σημαντικά την κυτταρική φερριτίνη. Στην πραγματικότητα, η φερριτίνη μπορεί να θεωρηθεί όχι μόνο μέρος μιας ομάδας ρυθμιστικών πρωτεϊνών σιδήρου όπως η τρανσφερρίνη και ο υποδοχέας τρανσφερρίνης, αλλά και μέλος της οικογένειας πρωτεϊνών που ενορχηστρώνουν την κυτταρική άμυνα κατά του στρες και της φλεγμονής. Μικρές ποσότητες της φερριτίνης είναι παρούσες στον ανθρώπινο ορό και αυξάνονται σε συνθήκες υπερφόρτωσης σιδήρου και φλεγμονής. Έτσι, αφ' ενός η φερριτίνη διατηρεί το σίδηρο στη μη τοξική μορφή του, αλλά αφ' ετέρου τα επίπεδα του ενδοκυττάριου σιδήρου ρυθμίζουν τα κυτταρικά επίπεδα της φερριτίνης, προστατεύοντας τα κύτταρα από τις βλάβες που προκαλούνται από υπερβολική ποσότητα σιδήρου [53].

### Τρανσφερρίνη

Ο όρος τρανσφερρίνη αποτελείται από μια ομάδα μη αιμικών γλυκοπρωτεϊνών πρόσδεσης και μεταφοράς σιδήρου, οι οποίες είναι ευρέως κατανεμημένες στα φυσιολογικά υγρά και κύτταρα των σπονδυλωτών οργανισμών. Περιλαμβάνουν τις: (i) τρανσφερρίνη ορού (ii) λακτοφερρίνη, την πρωτεΐνη πρόσδεσης σιδήρου που εντοπίστηκε στο γάλα, αλλά επίσης και σε εκκρίσεις (δάκρυα, σάλιο) και κύτταρα (ουδετερόφιλα, λευκοκύτταρα) (iii) ωοτρανσφερρίνη. Οι πρωτεΐνες αυτές υπήρξαν αντικείμενο εντατικής έρευνας τα τελευταία χρόνια και ποικίλες έρευνες δημοσιεύτηκαν σχετικά με τις φυσικές, χημικές και βιολογικές ιδιότητές τους [62].

Η τρανσφερρίνη ορού στον άνθρωπο με χρόνο ημίσειας ζωής 8-10 μέρες είναι μια μονομερής γλυκοπρωτεΐνη με συντελεστή καθίζησης 5,1S και μοριακό βάρος περίπου 80000. Μολονότι, αποτελείται από μια αλυσίδα αμινοξέων, αυτή η αλυσίδα απαρτίζεται από δύο στενά παρόμοιες αλληλουχίες αμινοξέων, καθεμία από τις οποίες αντιπροσωπεύει το μισό μόριο και διαθέτει μία θέση έδρασης σιδήρου.

Το ήπαρ είναι γνωστό ότι αποτελεί την κύρια, αλλά όχι αποκλειστική θέση της σύνθεσης τρανσφερρίνης. Άλλες περιοχές παραγωγής είναι ο μαζικός αδένας, οι μύες, ο εγκέφαλος και τα λεμφοκύτταρα [63].

Η κύρια φυσιολογική λειτουργία της τρανσφερρίνης ορού είναι αναμφίβολα η μεταφορά σιδήρου μεταξύ των τόπων απορρόφησης (π.χ., κύτταρα του εντερικού βλεννογόνου), θέσεων χρησιμοποίησης (π.χ., ανώριμα ερυθροκύτταρα), θέσεων αποθήκευσης (π.χ. το ήπαρ) και τοποθεσιών αποδόμησης της αιμοσφαιρίνης. Με τον τρόπο αυτό, παίζει ζωτικό και κεντρικό ρόλο στο μεταβολισμό του σιδήρου. Η τρανσφερρίνη συνδέεται με δύο ιόντα  $\text{Fe}^{3+}$  παρουσία διττανθρακικών ιόντων για να σχηματίσουν ένα ροζ σύμπλοκο. Ωστόσο, ο συγκεκριμένος ρόλος δεν έχει διευκρινιστεί για την ωοτρανσφερρίνη και την λακτοφερρίνη. Στον ορό, η τρανσφερρίνη είναι κορεσμένη μόλις σε ποσοστό 30%, έτσι ώστε να έχει την ικανότητα να δεσμεύει περίσσεια σιδήρου συμβάλλοντας στον έλεγχο της συσσώρευση των τοξικών ποσοτήτων περίσσειας σιδήρου.

Υπό φυσιολογικές συνθήκες, ο σίδηρος είναι πολύ στενά συνδεδεμένος με την τρανσφερρίνη. Η σταθερά φαινομενική ισορροπία ( $K_a$ ) για την αντίδραση μεταξύ της τρανσφερρίνης και ενός ατόμου σιδήρου είναι τόσο υψηλή, έτσι ώστε θα χρειαστούν 10000 χρόνια για ένα άτομο σιδήρου, ώστε να διαχωριστεί αυθόρμητα από την τρανσφερρίνη στο αίμα. Καθίσταται συνεπώς προφανές, ότι ειδικοί μηχανισμοί πρέπει να ενεργοποιηθούν για την πραγματοποίηση της μεταφοράς του σιδήρου από το μόριο της τρανσφερρίνης σε ένα άλλο κύτταρο. Είναι πλέον γενικά αποδεκτό ότι το πρώτο στάδιο αυτής της παράδοσης του σιδήρου, περιλαμβάνει την πρόσδεση της τρανσφερρίνης σε ειδικούς υποδοχείς του σιδήρου στην κυτταρική μεμβράνη του κυττάρου δέκτη, διαδικασία εξαρτώμενη από το χρόνο, τη θερμοκρασία και την ενέργεια [64].

Οι υποδοχείς τρανσφερρίνης έχουν βρεθεί σε μια ποικιλία τύπων κυττάρων, συμπεριλαμβανομένων των ινοβλαστών, των λεμφοκυττάρων, του ιστού των νεφρών, των καρκινικών κυττάρων αλλά εντοπίζονται σε μεγαλύτερη ποσότητα σε ιστούς με έντονη πρόσληψη σιδήρου όπως ερυθροβλάστες, δικτυοερυθροκύτταρα και κύτταρα του πλακούντα. Έχουν μοριακό βάρος 170000-200000 και είναι συνδεδεμένοι με δισουλφιδικό δεσμό με μια υπομονάδα που αποτελείται με τη σειρά της από δύο πανομοιότυπες υπομονάδες. Σε κάθε μία από αυτές προσδένεται ένα μόριο τρανσφερρίνης [64].

## Επιδίνη

Η επιδίνη είναι ένα πεπτίδιο αποτελούμενο από 25 αμινοξέα που παράγεται στο ήπαρ, μετρήσιμο τόσο αίμα όσο και στα ούρα. Δρα ως ο κύριος ρυθμιστής του μεταβολισμού του σιδήρου στο σώμα. Εκφράζεται ως απάντηση σε έναν αριθμό φυσιολογικών αλλαγών στον οργανισμό, συμπεριλαμβανομένων φλεγμονής, υποξίας, ερυθροποιητικής δραστηριότητας και αυξημένων επιπέδων σιδήρου [55].

Ωστόσο, ο πρωταρχικός μεσολαβητής για μια αύξηση της παραγωγής και δραστηριότητας της επιδίνης είναι η κυτταροκίνη ιντερλευκίνη-6 (IL-6) ανεξάρτητα από την ερυθροποιητική δραστηριότητα του μυελού ή τα επίπεδα σιδήρου στο αίμα. Σύμφωνα με έρευνες, έχει αποδειχθεί, ότι τα υψηλότερα επίπεδα επιδίνης σημειώθηκαν 3 ώρες μετά την κορύφωση των επιπέδων IL-6 σε υγιή άτομα [56]. Παροδικές αυξήσεις στη δραστηριότητα της επιδίνης μπορεί να οδηγήσουν σε μία ταχεία μείωση των επιπέδων σιδήρου στο πλάσμα, η οποία με τη σειρά της μπορεί να διαταράξει τη σύνθεση της αιμοσφαιρίνης, που οδηγεί σε αναιμία [57].

Η επιδίνη ασκεί επιρροή στο μεταβολισμό του σιδήρου μέσω του ελέγχου της έκφρασης της φερροπορτίνης (FPN). Η φερροπορτίνη βρίσκεται στην επιφάνεια της μεμβράνης των εντεροκυττάρων του δωδεκαδάκτυλου και στην κυτταρική επιφάνεια των δικτυοενδοθηλιακώνμακροφάγων. Η FPN μεταφέρει τον τρισθενή σίδηρο στην τρανσφερρίνη του πλάσματος με τη βοήθεια της ηφαιστίνης στα εντεροκύτταρα και της σερουλοπλασμίνης στα μακροφάγα. Μια αποικοδόμηση των μεταφορέων FPN μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένη απορρόφηση διαιτητικού σιδήρου από το λεπτό έντερο και μειωμένη ικανότητα ανακύκλωσης σιδήρου από τα μακροφάγα [57].

Αντίθετα, σε καταστάσεις υποξίας και μειωμένων επιπέδων σιδήρου, η παραγωγή και συνεπώς η δραστηριότητα της επιδίνης καταστέλλεται με αποτέλεσμα τα μόρια φερροπορτίνης και η απορρόφηση σιδήρου να αυξάνονται [57].

Επίδραση της άσκησης στη δραστηριότητα της επιδίνης: Ως αποτέλεσμα της φλεγμονώδους φύσης της έντονης άσκησης και με δεδομένη την αύξηση της παραγωγής και της δραστηριότητας της επιδίνης υπό φλεγμονώδεις καταστάσεις, έχει προταθεί ότι η δραστηριότητα της επιδίνης μπορεί να είναι αυξημένη κατά την έντονη και πολύωρη φυσική δραστηριότητα, επηρεάζοντας το μεταβολισμό του σιδήρου των αθλητών. Για το σκοπό αυτό, μια σειρά από έρευνες δημοσιεύτηκαν

την τελευταία 10ετία για την περαιτέρω διερεύνηση της επιρροής της σωματικής δραστηριότητας στο μηχανισμό δράσης της επιδίνης [58].

**Πίνακας 4 :** Περίληψη δεδομένων πρόσφατων ερευνών που εξετάζουν τη δραστηριότητα της επιδίνης μετά την άσκηση

| Συγγραφέας           | Θέματα                                            | Πειραματικές συνθήκες                                                                                                                                                                          | Σημαντικές μεταβλητές                                                                                          | Αποτελέσματα                                                                         |
|----------------------|---------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| Roecker 2005<br>[59] | Μέτριας έντασης προπόνηση 14 γυναικών             | Μαραθώνιος 42.2 χλμ                                                                                                                                                                            | Επιδίνη πριν, αμέσως μετά, 24 ώρες και 72 ώρες μετά                                                            | Σημαντική αύξηση επιδίνης 24 ώρες μετά                                               |
| Peeling 2008<br>[58] | Μέτριας έντασης προπόνηση 6 ανδρών και 5 γυναικών | 60 λεπτά τρέξιμο (15 λεπτά στο 75% της VO2max ταχύτητα, 45 λεπτά στο 95% της VO2max ταχύτητα                                                                                                   | Επιδίνη, IL-6, CRP, σίδηρος ορού(SI) και φερριτίνη ορού(SF) πριν, αμέσως μετά, 3 ώρες, 6 ώρες και 24 ώρες μετά | Σημαντική αύξηση επιδίνης από 3 ως 24 ώρες μετά                                      |
| Peeling 2009<br>[60] | Υψηλής έντασης προπόνηση 10 ανδρών                | Δύο συνεχόμενοι ημιμαραθώνιοι 10 χλμ στο 75-80% της VO2max ταχύτητα σε (1) γρασίδι και (2) οδόστρωμα.                                                                                          | Επιδίνη, IL-6, SI, SF, Hb πριν, αμέσως μετά, 3 ώρες και 24 ώρες μετά                                           | Σημαντική αύξηση επιδίνης 3 ώρες μετά χωρίς διαφορά ανάμεσα σε γρασίδι και οδόστρωμα |
| Peeling 2009<br>[60] | Υψηλής έντασης προπόνηση 10 ανδρών                | 1) ένας ημιμαραθώνιος 10 χλμ στο 90% της VO2max ταχύτητα<br>2) δύο ημιμαραθώνιοι 5 χλμ στο 90% της VO2max ταχύτητα και ένας ημιμαραθώνιος 10 χλμ στο 90% της VO2max ταχύτητα, μετά από 12 ώρες | Επιδίνη, IL-6, SI, SF, Hb πριν, αμέσως μετά, 3 ώρες και 24 ώρες μετά                                           | Σημαντική αύξηση επιδίνης μετά από κάθε ημιμαραθώνιο, χωρίς σωρευτική αύξηση         |
| Troadee 2009<br>[61] | Απροπόνητοι άνδρες 14                             | 45 λεπτά ποδηλασίας στο 60% της καρδιακής συχνότητας και 45 λεπτά ξεκούρασης σε ακινησία                                                                                                       | Επιδίνη, IL-6, SI, SF, κινάση κρεατίνης (CK)                                                                   | Δεν παρατηρείται επιρροή της άσκησης στη δραστηριότητα επιδίνης                      |

## ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ ΤΟΥ ΣΙΔΗΡΟΥ ΚΑΙ ΑΣΚΗΣΗ

### *Ανεπάρκεια σιδήρου και άσκηση – Αθλητική αναιμία*

Ο σίδηρος αποτελεί ένα απαραίτητο μικροσυστατικό στοιχείο της διατροφής και είναι υπεύθυνος για ζωτικές λειτουργίες του ανθρώπινου οργανισμού όπως η μεταφορά οξυγόνου στους μύες και η παραγωγή ενέργειας στα μιτοχόνδρια. Αν και οι ιδιότητες αυτές του σιδήρου είναι κρίσιμης σημασίας για τη βέλτιστη αθλητική απόδοση, παραδόξως η ανεπάρκεια σιδήρου στους αθλητές αποτελεί ένα σύνηθες φαινόμενο, το οποίο ονομάζεται " αθλητική αναιμία " [58].

Η αθλητική αναιμία, ορίζεται ως μια κατάσταση η οποία παρατηρείται σε φαινομενικά υγιείς αθλητές, σε αναιμικούς, αλλά κυρίως σε αθλητές με χαμηλές φυσιολογικές αιματολογικές τιμές (ερυθρά αιμοσφαίρια, αιμοσφαιρίνη, αιματοκρίτης). Μπορεί να είναι εμφανής σε συνεχή βάση ή μόνο στο αρχικό στάδιο των προπονήσεων. Μια ξαφνική αύξηση της έντασης της προπόνησης, μπορεί να αποτελέσει παράγοντα εμφάνισης του συγκεκριμένου φαινομένου. Η αιτιολογία της, βασίζεται σε διάφορους παράγοντες, όπως η αιμοαραίωση, η γαστρεντερική αιμορραγία, η αιματοουρία, το οξειδωτικό στρες και η αιμόλυση.

Πολλές έρευνες έχουν δημοσιευθεί αναλύοντας το φαινόμενο της αθλητικής αναιμίας. Οι περισσότερες, κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι οφείλεται στην αύξηση του όγκου του πλάσματος, που συνεπάγεται αιμοαραίωση και όχι σε πραγματική μείωση των ερυθροκυττάρων. Ο όγκος του πλάσματος έχει διαπιστωθεί ότι κατά τη διάρκεια παρατεταμένης και έντονης άσκησης, αυξάνεται. Το γεγονός αυτό οδηγεί σε αιμοαραίωση, με αποτέλεσμα ο αριθμός των ερυθρών αιμοσφαιρίων να θεωρείται μικρότερος της πραγματικής του τιμής και η αιμοσφαιρίνη των αθλητών που κυμαίνεται σε χαμηλά φυσιολογικά επίπεδα, να υποεκτιμάται, θεωρώντας ότι προσεγγίζει τιμές αναιμίας [65].

Πρόσφατη έρευνα μελέτησε το μεταβολισμό του σιδήρου, με σκοπό τον προσδιορισμό πιθανών ανεπαρειών, σε 20 ελίτ αθλητές κωπηλασίας και 10 επαγγελματίες ποδοσφαιριστές στο τέλος μιας απαιτητικής χρονιάς, μετά την αποθεραπεία και κατά τη διάρκεια της προετοιμασίας της επόμενης χρονιάς. Η απόλυτη ανεπάρκεια σιδήρου (ID) ορίστηκε στα επίπεδα φερριτίνης < 30 μg/L, ενώ η λειτουργική ανεπάρκεια σιδήρου (ID) κυμαινόταν σε επίπεδα φερριτίνης 30-99 μg/L. Στο τέλος της χρονιάς, 27% όλων των αθλητών εμφάνισαν απόλυτη ID και 70% λειτουργική ID. Η απόλυτη ID δεν αποκαταστάθηκε πλήρως μετά την αποθεραπεία, ενώ παρατηρήθηκε σε κάθε χρονική στιγμή στο 14% των αθλητών. Αν και οι αθλητές με χαμηλές τιμές φερριτίνης, παρουσίασαν μια μικρή αύξηση κατά τη διάρκεια της αποθεραπείας, οι αυξήσεις αυτές παρέμειναν στα κατώτερα

φυσιολογικά επίπεδα. Παράλληλα, το 10% των αθλητών είχε ελαφρώς μειωμένες τιμές αιμοσφαιρίνης (ήπια αναιμία). Εν κατακλείδι, αν και η αποθεραπεία φαίνεται να οδηγεί σε βελτίωση των επιπέδων σιδήρου, ιδιαίτερα σε αθλητές με αρχικά χαμηλά επίπεδα φερριτίνης, αυτή η ανάκτηση δεν εξομαλύνει πλήρως τα μειωμένα επίπεδα σιδήρου. Ως εκ τούτου, η κατάσταση του προφίλ του σιδήρου θα πρέπει να παρακολουθείται προσεκτικά κατά τη διάρκεια των προπονήσεων και της αγωνιστικής περιόδου στους αθλητές υψηλού επιπέδου [66].

Μολονότι, οι θεωρίες και οι απόψεις που διαμορφώνονται σχετικά με την ανεπάρκεια σιδήρου και τις διαταραχές στις αιματολογικές τιμές που προκαλούνται από την άσκηση, είναι αντικρουόμενες, είναι ευρέως αποδεκτή η σημαντικότητα της τακτής παρακολούθησης των επιπέδων σιδήρου και της διατροφής των αθλητών. Η ανεπαρκής διαιτητική πρόσληψη σιδήρου αποτελεί μια από τις βασικότερες αιτίες έλλειψης αυτού. Είτε λόγω μειωμένης κατανάλωσης κάθε τροφής που περιέχει σίδηρο, είτε εξ' αιτίας της κατανάλωσης τροφίμων πλούσιων σε περιεκτικότητα μη αιμικού σιδήρου, ο οποίος απορροφάται πιο δύσκολα [20].

Σε άλλη μελέτη αναλύθηκαν αναδρομικά οι διατροφικές συνήθειες, το είδος προπόνησης και οι αιματολογικές εξετάσεις 193 ελίτ αθλητών (96 άνδρες, 97 γυναίκες) από 24 διαφορετικά αθλήματα. Οι περισσότερες αθλήτριες δεν κατόρθωσαν να φτάσουν την κατώτερη συνιστώμενη ημερήσια δόση για σίδηρο, μολονότι η πυκνότητα της διατροφικής πρόσληψης σιδήρου ήταν υψηλότερη από ό,τι στους άνδρες. Παράλληλα, εξάντληση των αποθεμάτων σιδήρου εμφανίστηκε στο 31% των αθλητών και στο 57% των αθλητριών. Τα χαμηλά επίπεδα φερριτίνης στις γυναίκες αποδόθηκαν στη μειωμένη διαιτητική πρόσληψη σιδήρου ενώ στους άνδρες, η εξάντληση των αποθεμάτων σιδήρου αποτέλεσε συνέπεια της σημαντικά υψηλότερης ενεργειακής δαπάνης [67].

Οι κυριότερες ηλικιακές ομάδες αθλητών, οι οποίες βρίσκονται σε υψηλό κίνδυνο εξάντλησης των αποθεμάτων σιδήρου είναι οι γυναίκες και οι έφηβοι. Ενδεχόμενη άγνοια του προβλήματος, μπορεί να οδηγήσει στην εμφάνιση σιδηροπενικής αναιμίας. Έρευνα ανάλυσης του μεταβολισμού του σιδήρου έδειξε ότι το 50% των αθλητριών που συμμετείχαν σε αυτή, διέθεταν ήδη εξαντλημένα αποθέματα σιδήρου, ποσοστό το οποίο άγγιξε το 71% στο τέλος των προπονήσεων που διεξήχθησαν στα πλαίσια της μελέτης [68].

Τέλος, η βιβλιογραφία, η οποία συσχετίζει την αθλητική αναιμία και την επίδρασή της στην ικανότητα απόδοσης, είναι περιορισμένη. Έρευνα που σύγκρινε την ικανότητα απόδοσης με τις αιματολογικές εξετάσεις δρομέων υπερμαραθωνίου, κατέγραψε μείωση των τιμών ερυθροκυττάρων και αιμοσφαιρίνης σε 12 αθλητές (ήπια αναιμία), χωρίς ωστόσο να επηρεάσει

σημαντικά τους χρόνους τους. Αντιθέτως, 4 εξ' αυτών κατόρθωσαν να σημειώσουν προσωπικά ρεκόρ. Τα αποτελέσματα αυτά, αποδεικνύουν ότι μια αύξηση της έντασης της προπόνησης, μπορεί να προκαλέσει αθλητική αναιμία, ένα είδος ψευδοαναιμίας που σε ήπιες περιπτώσεις δεν επηρεάζει αρνητικά την απόδοση των αθλητών [69].

Εν κατακλείδι, ο όρος "αθλητική αναιμία", είναι παραπλανητικός και δεν θα έπρεπε να χρησιμοποιείται. Διότι, πρόκειται για ένα είδος ψευδοαναιμίας με ψευδώς μειωμένες τιμές του προφίλ του σιδήρου, που οφείλονται στο φαινόμενο της αιμοαραίωσης. Παρόλα αυτά, δεν αποκλείεται το ενδεχόμενο συνύπαρξης της αθλητικής αναιμίας με τη σιδηροπενική αναιμία. Για το λόγο αυτό, θεωρείται επιτακτική, αφ' ενός η εφαρμογή συχνών αιματολογικών ελέγχων στους αθλητές ανωτάτου επιπέδου και αφ' ετέρου η χρήση διαγνωστικών κριτηρίων αναιμίας των πασχόντων (αναιμικών) πληθυσμών, προκειμένου να αποφευχθεί οποιαδήποτε ανεπάρκεια σιδήρου σχετίζεται με την έντονη σωματική άσκηση.

#### ***Παράγοντες στους οποίους οφείλεται η ανεπάρκεια σιδήρου στους αθλητές:***

Η ανεπάρκεια σιδήρου είναι ένα φαινόμενο που παρατηρείται ευρέως μετά από παρατεταμένη και έντονη άσκηση. Υπάρχουν αρκετοί παράγοντες που οδηγούν στην κατάσταση αυτή σε αθλητές, συμπεριλαμβανομένων:

- Αιμοαραίωση, η οποία ορίζεται ως η αύξηση του όγκου του πλάσματος που υπερβαίνει την αύξηση της συνολικής μάζας των ερυθρών κυττάρων. Έντονη και αυστηρή άσκηση παροδικά οδηγεί σε αιμοαραίωση, λόγω του αυξημένου όγκου του πλάσματος που καταλήγει σε μείωση των επιπέδων της αιμοσφαιρίνης (Hb) και του αιματοκρίτη (HCT).

Συχνά συγχέεται με την αναιμία, ωστόσο αυτή η παροδική απόκριση διορθώνεται σταδιακά μέχρι το τέλος της επακόλουθης άσκησης. Συσχετίζεται με τη διάρκεια, την ένταση και το είδος της αθλητικής δραστηριότητας [70, 71].

- Γαστρεντερική αιμορραγία, η οποία προκαλεί απώλεια σημαντικών ποσοτήτων σιδήρου. Κατά τη διάρκεια της έντονης σωματικής άσκησης, ποσοστό ως και 80% της αύξησης της καρδιακής παροχής, κατευθύνεται προς τους μύες, με σκοπό την κάλυψη των αυξημένων απαιτήσεων του μεταβολισμού, περιορίζοντας έτσι την κυκλοφορία του αίματος προς τα σπλαχνικά όργανα και το γαστρεντερικό σωλήνα. Μια τέτοια μείωση της ροής του αίματος οδηγεί αφ' ενός σε γαστρική ισχαιμία, η οποία προκαλεί συμπτώματα όπως κοιλιακός πόνος,

δυσφορία, ναυτία, έμετος και αφ' ετέρου σε γαστρεντερική απώλεια αίματος. Η γαστρεντερική ισχαιμία συνεπάγεται μείωση του παρεχόμενου οξυγόνου στα επιθηλιακά κύτταρα του γαστρεντερικού σωλήνα, η οποία οδηγεί σε αλλοίωση και αιμορραγία του βλεννογόνου.

Παράλληλα, απώλεια σιδήρου μέσω αιμορραγίας του γαστρεντερικού σωλήνα μπορεί να παρατηρηθεί λόγω του στρες και των παρενεργειών των φαρμάκων όπως αναλγητικά, αντιφλεγμονώδη και στεροειδείς ουσίες. Συμπερασματικά, η γαστρεντερική αιμορραγία μπορεί να οδηγήσει σε απώλεια σιδήρου και εμφάνιση αθλητικής αναιμίας κυρίως σε ελίτ αθλητές τρεξίματος και ειδικότερα μεγάλων αποστάσεων [71, 72].

- Οξειδωτικό στρες, αποτελεί μια πιθανή αιτία αιμόλυσης κυρίως στα αθλήματα τρεξίματος, στα ομαδικά αθλήματα με μπάλα και στην ποδηλασία. Λόγω της συνεχούς έκθεσής τους σε υψηλή ροή οξυγόνου, τα ερυθρά αιμοσφαίρια είναι εξαιρετικά ευάλωτα σε μια ενδεχόμενη οξειδωτική βλάβη.

Υπό φυσιολογικές συνθήκες, η ρίζα υπεροξειδίου παράγεται από την αυτοοξείδωση του μορίου της οξυαιμοσφαιρίνης σε μεθαιμοσφαιρίνη, μια διαδικασία που πραγματοποιείται στα ερυθροκύτταρα σε ποσοστό 3% ανά ημέρα. Ωστόσο, επειδή η παραγωγή του υπεροξειδίου είναι ανάλογη της ροής του οξυγόνου, το οξειδωτικό στρες μπορεί να αυξηθεί κατά τη διάρκεια έντονης και παρατεταμένης άσκησης, λόγω της αυξημένης αιματικής κυκλοφορίας. Το οξειδωτικό στρες εμπλέκεται στη φυσιολογική γήρανση των ερυθρών αιμοσφαιρίων και υπάρχουν πολυάριθμες αναφορές σε αύξηση της οξειδωτικής βλάβης μετά από έντονη άσκηση [71, 73].

- Ιδρώτας. Ο σίδηρος αποτελεί ένα φυσιολογικό συστατικό του ιδρώτα. Υπάρχουν δύο είδη απωλειών σιδήρου από το δέρμα. Απώλειες σιδήρου από τον ιδρώτα και απώλειες σιδήρου από απολεπισμένα επιθηλιακά κύτταρα. Η δεύτερη οδός είναι αρκετά σταθερή και ανεξάρτητη από την ποσότητα του ιδρώτα που θα χαθεί, ενώ η απώλεια σιδήρου από τον ιδρώτα μπορεί να ποικίλλει σημαντικά και είναι ανάλογη των περιβαλλοντικών (θερμοκρασία), φυσιολογικών (βάρος) και κινητικών (άσκηση) συνθηκών.

Η άσκηση προωθεί την αύξηση του ρυθμού εφίδρωσης, ως μηχανισμό που συμβάλλει στη θερμορύθμιση του σώματος. Το γεγονός αυτό, συνεπάγεται επιπρόσθετη απώλεια

σιδήρου από το σώμα. Ωστόσο, σύγχρονες έρευνες υποδηλώνουν ότι οι μεταβολές στην ποσότητα του ιδρώτα που χάνεται, έχει μόνο οριακή επίδραση στη διακύμανση των συνολικών απωλειών σιδήρου από τον οργανισμό. Συμπερασματικά, οι βασικές ανάγκες σε σίδηρο δε διαφοροποιούνται σε μεγάλο βαθμό από αλλαγές σε κλίμα (εύκρατο ή ζεστό), παρά μόνο σε συνθήκες εξαιρετικά επίπονης και συστηματικής σωματικής δραστηριότητας (ελίτ αθλητές), όπου αποτελούν παράγοντα ανεπάρκειας σιδήρου στους αθλητές, με μικρή ωστόσο επίδραση [71, 74].

- Αιμόλυση που προκύπτει από την επανειλημμένη κρούση του ποδιού με το έδαφος. Αποτελεί μια κατάσταση που αναπτύσσεται μέσω της καταστροφής ποσοστού των ερυθρών αιμοσφαιρίων στα πόδια, από τη συχνή κρούση σε σκληρές επιφάνειες. Στη σύγχρονη εποχή, η προπόνηση με γυμνά πόδια, θεωρείται ότι βελτιώνει την απόδοση και γίνεται ολοένα και πιο δημοφιλής μεταξύ των αθλητών. Ωστόσο, η συγκεκριμένη μέθοδος προπόνησης μπορεί να οξύνει τη συχνότητα των τραυματισμών που οδηγούν σε συμπίεση των ερυθροκυττάρων λόγω έντονης σύσπασης των μυών στα τριχοειδή αγγεία και κατ' επέκταση να προκαλέσει αιμόλυση.

Παράλληλα, χαρακτηριστικά αθλητικών επιφανειών όπως η τραχύτητα, η ανωμαλία, η τριβή, η έλξη και η μειωμένη ικανότητα απορρόφησης των κρούσεων συνδέονται με την εμφάνιση της αιμόλυσης. Οι προκαλούμενοι τραυματισμοί από το έδαφος παρατηρούνται κυρίως σε σκληρές αθλητικές επιφάνειες (άσφαλτος, παρκέ) σε σύγκριση με πιο μαλακές επιφάνειες (γρασίδι). Έρευνες έχουν αποδείξει ότι η μέγιστη επιβάρυνση στα πέλματα κατά τη διάρκεια του τρεξίματος σε γρασίδι είναι πολύ μικρότερη από ότι στην άσφαλο.

Ωστόσο, οι εν λόγω δυνάμεις αντίδρασης που ασκούνται από το έδαφος, μπορεί να αυξηθούν σημαντικά σε διαδεδομένες μαλακές αθλητικές επιφάνειες όπως το γρασίδι και η άμμος. Λόγω της τραχύτητας και της ανωμαλίας των συγκεκριμένων επιφανειών, μπορεί να προκληθούν από κάθε βήμα ποικίλες και άνισα κατανεμημένες πιέσεις και δυνάμεις κρούσης στα πόδια, τους αστραγάλους, τα πέλματα και ως συνέπεια μεγαλύτερη καταστροφή ερυθρών αιμοσφαιρίων, δηλαδή αιμόλυση. Το γεγονός αυτό οδηγεί στο συμπέρασμα ότι, οι αθλητές και οι προπονητές οφείλουν να γνωρίζουν αυτό το πιθανό πρόβλημα και να εφιστήσουν την προσοχή τους στην επιλογή της κατάλληλης αθλητικής επιφάνειας με στόχο τη μείωση της σοβαρότητας της αιμόλυσης [71, 75].

Τέλος, πολύ μεγάλο ενδιαφέρον έχουν τα αποτελέσματα μιας έρευνας, σύμφωνα με την οποία το είδος του αθλητικού υποδήματος μπορεί να αποτελέσει έναν επιβαρυντικό παράγοντα ρήξης ερυθροκυττάρων. Βρέθηκε ότι το επίπεδο των δικτυοερυθροκυττάρων ήταν 29% υψηλότερο σε δρομείς με σκληρή σόλα παπουτσιών, μετά από μια συνεδρία προπονήσεων τρεξίματος, συνολικής απόστασης 429 χιλιομέτρων σε 18 μέρες σε σύγκριση με μια αντίστοιχη ομάδα αθλητών, οι οποίοι διένυσαν την ίδια απόσταση με μαλακή σόλα παπουτσιών [73].

Συμπερασματικά, η αιμόλυση που προκύπτει από την επανειλημμένη κρούση του ποδιού με το έδαφος είναι σύμφωνη με τα στοιχεία έρευνας που αποδεικνύουν ότι οι αθλητές που συμμετέχουν σε άλλα αθλήματα αλληλεπίδρασης ποδιού εδάφους, όπως το μπάσκετ και το τένις έχουν χαμηλότερα αποθέματα σιδήρου από τους ποδηλάτες και τους κωπηλάτες [76].

- Αιματοουρία, η οποία ορίζεται ως η κατάσταση, κατά την οποία ο αθλητής αποβάλλει ούρα που περιέχουν αίμα. Η αιματοουρία μπορεί να είναι μακροσκοπική, όταν τα ούρα είναι εμφανώς κόκκινα, ή μικροσκοπική, όταν η παρουσία του αίματος αποκαλύπτεται μόνο μικροσκοπικά δηλαδή στη μικροσκοπική γενική εξέταση των ούρων στην οποία ανευρίσκονται περισσότερα από 3 ερυθρά αιμοσφαίρια κατά οπτικό πεδίο. Η παρουσία αιμοσφαιρίνης στα ούρα, οδηγεί σε σημαντική ποσότητα απώλειας σιδήρου. Μπορεί να αποτελέσει συνέπεια της έντονης άσκησης κυρίως σε κορυφαίους αθλητές-δρομείς μεγάλων αποστάσεων και έχει βρεθεί ότι οφείλεται σε ερεθισμό και αλλοίωση του ενδοθηλίου της ουροδόχου κύστης [71, 77].
- Διαταραχή της οσμωτικής ομοιόστασης, αποτελεί ένα πιθανό παράγοντα αιμόλυσης επαγόμενης από την άσκηση. Οι αλλαγές στην πυκνότητα και τον όγκο των ερυθροκυττάρων που οφείλονται στην άσκηση, καθιστούν τα κύτταρα πιο επιρρεπή σε μεμβρανικές βλάβες και αλλοιώσεις, με συνέπεια μια πιθανή αιμόλυση, ιδιαίτερα κατά τη διέλευσή τους μέσα από τη μικροκυκλοφορία όπου υφίστανται μια συνεχή διόγκωση και συρρίκνωση [71, 73].

### ***Άσκηση-φλεγμονή και η επίδραση της επιδίνης στο μεταβολισμό του σιδήρου***

Σύγχρονες μελέτες για το μεταβολισμό του σιδήρου έχουν διαμορφώσει μια νέα θεωρία σύμφωνα με την οποία, η επιδίνη αποτελεί σημαντικό διαμεσολαβητή για την έλλειψη σιδήρου

στους αθλητές, μετά από παρατεταμένη άσκηση. Ο ενδεχόμενος αυτός μηχανισμός, έχει διεγείρει το ενδιαφέρον της επιστημονικής κοινότητας και αποτέλεσε εφαλτήριο για τη διεξαγωγή πολυάριθμων ερευνών με σκοπό τη διερεύνηση του συγκεκριμένου φαινομένου [58, 71].

Η εψιδίνη είναι ένα πεπτίδιο που παράγεται στο ήπαρ. Ασκεί επιρροή στο μεταβολισμό του σιδήρου μέσω του ελέγχου της έκφρασης της φερροπορτίνης (FPN). Η φερροπορτίνη βρίσκεται στην επιφάνεια της μεμβράνης των εντεροκυττάρων του δωδεκαδάκτυλου και στην κυτταρική επιφάνεια των δικτυοενδοθηλιακών μακροφάγων. Η FPN μεταφέρει τον τρισθενή σίδηρο στην τρανσφερρίνη του πλάσματος με τη βοήθεια της ηφαιστίνης στα εντεροκύτταρα και της σερουλοπλασμίνης στα μακροφάγα. Μια αποικοδόμηση των μεταφορέων FPN μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένη απορρόφηση διαιτητικού σιδήρου από το λεπτό έντερο και μειωμένη ικανότητα ανακύκλωσης σιδήρου από τα μακροφάγα [57].

Αυξήσεις στα επίπεδα της εψιδίνης εμφανίζονται ως ομοιοστατική απόκριση σε έναν αριθμό φυσιολογικών αλλαγών στο σώμα, συμπεριλαμβανομένων φλεγμονής (φλεγμονώδης κυτταροκίνη ιντερλευκίνη-6 IL-6) και αυξημένων επιπέδων σιδήρου. Το γεγονός αυτό επιβεβαιώνεται από τα ευρήματα μελετών, σύμφωνα με τις οποίες παρατηρείται αύξηση των επιπέδων εψιδίνης μετά από άσκηση, ως απάντηση σε άνοδο των επιπέδων φλεγμονωδών κυτταροκινών και σιδήρου στον ορό. Συγκεκριμένα, τα επίπεδα της εψιδίνης φτάνουν τη μέγιστη τιμή τους 3-6 ώρες μετά την άσκηση, όπως διαπιστώθηκε από έρευνα στην οποία χορηγήθηκαν με ένεση λιποπολυσακχαρίτες σε υγιή άτομα, ώστε να προκληθεί οξεία φλεγμονή και προσδιορίστηκε η κορύφωση των επιπέδων εψιδίνης [78].

Αντίστοιχη έρευνα που αξιολόγησε το χρονοδιάγραμμα των επιπέδων εψιδίνης κατά τη διάρκεια του πρώτου 24ώρου μετά την άσκηση, δημοσίευσε ανάλογα αποτελέσματα. Συγκεκριμένα, έδειξε ότι η άσκηση προκαλεί σημαντική αύξηση των επιπέδων εψιδίνης στις 3, 6 και 24 ώρες ανάκαμψης, συγκριτικά με τις τιμές πριν την άσκηση. Καταλήγοντας στο συμπέρασμα ότι, η κορύφωση των επιπέδων της ορμόνης εντοπίζεται 3 ώρες με την άσκηση [60].

Εκ πρώτης όψεως, μια τέτοια απόκριση εμφανίζεται προστατευτική για μια πιθανή οξειδωτική βλάβη ιστών. Ωστόσο, επειδή το χρονικό διάστημα υπερέκκρισης της εψιδίνης συμπίπτει με την περίοδο κατά την οποία οι ελίτ αθλητές καταναλώνουν τα γεύματα αποκατάστασης, έχει προταθεί ότι τα αυξημένα επίπεδα εψιδίνης μετά την άσκηση, μπορεί να αποτελέσουν παράγοντα που συμβάλλει στην εμφάνιση του υψηλού επιπολασμού των αθλητών που διαγιγνώσκονται συχνά με

έλλειψη σιδήρου. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι τα γεύματα αποκατάστασης, περιέχουν την πλειοψηφία της διαιτητικής πρόσληψης σιδήρου [57, 60, 70].

Μελέτη που δημοσιεύτηκε πρόσφατα, για τη διερεύνηση της επιρροής της άσκησης στη δραστηριότητα της εψιδίνης, έδειξε ότι τα επίπεδα εψιδίνης ήταν αυξημένα κατά τη διάρκεια των πρώτων 24 ωρών μετά την άσκηση σε σύγκριση με τις τιμές πριν την άσκηση. Συγχρόνως, παρατηρήθηκε αισθητή υποχώρηση κοντά στις αρχικές τιμές μετά από 72 ώρες ανάκαμψης. Ειδικότερα, συλλέχθηκαν τα δείγματα ούρων 14 αθλητριών μαραθωνίου πριν, αμέσως μετά, 24 ώρες και 72 ώρες μετά τον αγώνα. Τα αποτελέσματα των εξετάσεων των περισσότερων αθλητριών έδειξαν αύξηση των επιπέδων εψιδίνης, ενώ η διατήρηση των επιπέδων της ορμόνης των υπόλοιπων εθελοντριών, σε σταθερές τιμές καθ' όλη τη διάρκεια του πειράματος, αποδόθηκε στην ένταση της προπόνησης πριν τον αγώνα και στις διατροφικές επιλογές. Συμπερασματικά, εγείρεται το ερώτημα της πιθανής διαφοροποίησης της έκκρισης της εψιδίνης μεταξύ αθλητών με μειωμένα και φυσιολογικά επίπεδα σιδήρου [59].

#### ***Αθλήματα στα οποία παρατηρείται το φαινόμενο της αθλητικής αναιμίας***

Η εξάντληση των αποθεμάτων σιδήρου είναι ένα φαινόμενο που παρατηρείται πιο συχνά στους ελίτ αθλητές, σε σχέση με το γενικό πληθυσμό και μπορεί να επηρεάσει την ικανότητα απόδοσης. Ωστόσο, μόνο λίγες πληροφορίες είναι διαθέσιμες σχετικά με το ποσοστό εμφάνισης των διαταραχών στην κατάσταση του σιδήρου, μεταξύ των διαφορετικών αθλημάτων και της επίδρασης στις αιματολογικές τιμές των αθλητών (ερυθρά αιμοσφαίρια, αιμοσφαιρίνη, αιματοκρίτης).

Μια από τις σημαντικότερες αιτίες της αθλητικής αναιμίας είναι η αιμόλυση που προκύπτει από την επανειλημμένη κρούση του ποδιού με το έδαφος. Το γεγονός αυτό συνεπάγεται ότι τα αθλήματα με τον υψηλότερο επιπολασμό ανεπάρκειας σιδήρου είναι αθλήματα αντοχής, ομαδικά αθλήματα με μπάλα καθώς και αθλήματα μάχης – πολεμικές τέχνες στα οποία οι πιέσεις, η τριβή και η αλληλεπίδραση με σκληρές και ανώμαλες αθλητικές επιφάνειες είναι συνεχείς, τόσο με παπούτσια όσο και με γυμνά πόδια. Αντιθέτως, αθλητές ποδηλασίας και κωπηλασίας, όπου οι δυνάμεις κρούσης στα πόδια είναι μικρότερες, εμφανίζουν πιο βελτιωμένο προφίλ σιδήρου [73, 79].

Πρόσφατη έρευνα η οποία αναλύει τις διαφορές των αιματολογικών εξετάσεων μεταξύ ελίτ αθλητών 24 διαφορετικών αθλημάτων, επιβεβαιώνει τις ανωτέρω θεωρίες.

**Πίνακας 5:** Αιματολογικές εξετάσεις και επιπολασμός των μη φυσιολογικών τιμών ανά φύλο και άθλημα [67]

| Άνδρες αθλητές      |                          |                         |                      |                           |
|---------------------|--------------------------|-------------------------|----------------------|---------------------------|
|                     | Αθλήματα με μπάλα (n=27) | Αθλήματα αντοχής (n=32) | Αθλήματα μάχης (n=8) | Αθλήματα με ρακέτα (n=10) |
| <u>Φερριτίνη</u>    |                          |                         |                      |                           |
| Μέσος όρος          | 60.3 ± 37.2              | 49.9 ± 33.2             | 33.9 ± 24.3          | 48.2 ± 30.3               |
| <35μg/L             | 7 (26%)                  | 13 (41%)                | 4 (50%)              | 4 (40%)                   |
| <12μg/L             | 2 (7%)                   | 0                       | 2 (25%)              | 0                         |
| <u>Αιμοσφαιρίνη</u> |                          |                         |                      |                           |
| Μέσος όρος          | 14.8 ± 1.4               | 14.6 ± 0.6              | 13.7 ± 1.8           | 15 ± 1                    |
| <13g/dL             | 3 (11%)                  | 1 (3%)                  | 2 (25%)              | 0                         |
| <u>Αιματοκρίτης</u> |                          |                         |                      |                           |
| Μέσος όρος          | 43 ± 3.1                 | 42 ± 1.7                | 40.5 ± 4             | 43 ± 2.1                  |
| <40%                | 4 (15%)                  | 3 (9%)                  | 3 (37%)              | 0                         |

**Πίνακας 6**

| Άνδρες αθλητές      |                           |                     |                                   |
|---------------------|---------------------------|---------------------|-----------------------------------|
|                     | Χειμερινά αθλήματα (n=10) | Άλλα αθλήματα (n=9) | Σύνολο και των δυο πινάκων (n=96) |
| <u>Φερριτίνη</u>    |                           |                     |                                   |
| Μέσος όρος          | 73.2 ± 48                 | 67.6 ± 41.7         | 55.4 ± 36.7                       |
| <35μg/L             | 1 (10%)                   | 1 (11%)             | 30 (31%)                          |
| <12μg/L             | 0                         | 0                   | 4 (4%)                            |
| <u>Αιμοσφαιρίνη</u> |                           |                     |                                   |
| Μέσος όρος          | 14.7 ± 1                  | 14.8 ± 0.8          | 14.7 ± 1.1                        |
| <13g/dL             | 1 (10%)                   | 0                   | 7 (7%)                            |
| <u>Αιματοκρίτης</u> |                           |                     |                                   |
| Μέσος όρος          | 41.9 ± 3                  | 42.7 ± 2.1          | 42.3 ± 2.6                        |
| <40%                | 2 (20%)                   | 1 (11%)             | 13 (13%)                          |

**Πίνακας 7**

| Γυναίκες αθλήτριες  |                   |                          |                         |                      |
|---------------------|-------------------|--------------------------|-------------------------|----------------------|
|                     | Γυμναστική (n=11) | Αθλήματα με μπάλα (n=25) | Αθλήματα αντοχής (n=22) | Αθλήματα μάχης (n=9) |
| <u>Φερριτίνη</u>    |                   |                          |                         |                      |
| Μέσος όρος          | 29.2 ± 13.4       | 35.4 ± 19.4              | 41.2 ± 31.3             | 34.9 ± 21.2          |
| <35μg/L             | 8 (73%)           | 14 (56%)                 | 12 (54%)                | 5 (56%)              |
| <12μg/L             | 1 (9%)            | 1 (4%)                   | 1 (4%)                  | 1 (11%)              |
| <u>Αιμοσφαιρίνη</u> |                   |                          |                         |                      |
| Μέσος όρος          | 13.5 ± 0.7        | 13.1 ± 0.9               | 13.2 ± 0.9              | 12.9 ± 0.5           |
| <12g/dL             | 0                 | 4 (16%)                  | 1 (15%)                 | 0                    |
| <u>Αιματοκρίτης</u> |                   |                          |                         |                      |
| Μέσος όρος          | 39.6 ± 2          | 38.6 ± 2.4               | 38.4 ± 2.5              | 38.4 ± 2.1           |
| <36%                | 1 (9%)            | 3 (12%)                  | 5 (22%)                 | 1 (11%)              |

**Πίνακας 8**

| Γυναίκες αθλήτριες  |                              |                             |                      |                                      |
|---------------------|------------------------------|-----------------------------|----------------------|--------------------------------------|
|                     | Αθλήματα με ρακέτα<br>(n=13) | Χειμερινά αθλήματα<br>(n=6) | Άλλα αθλήματα (n=11) | Σύνολο και των δυο<br>πινάκων (n=97) |
| <u>Φερριτίνη</u>    |                              |                             |                      |                                      |
| Μέσος όρος          | 34.1 ± 17.4                  | 47.6 ± 26.2                 | 25.3 ± 12.4          | 35.4 ± 22.1                          |
| <35μg/L             | 7 (54%)                      | 3 (50%)                     | 8 (72%)              | 57 (59%)                             |
| <12μg/L             | 1 (8%)                       | 0                           | 2 (18%)              | 7 (7%)                               |
| <u>Αιμοσφαιρίνη</u> |                              |                             |                      |                                      |
| Μέσος όρος          | 12.8 ± 0.7                   | 14.1 ± 0.8                  | 13.2 ± 1.1           | 13.2 ± 0.9                           |
| <12g/dL             | 0                            | 0                           | 1 (9%)               | 6 (6%)                               |
| <u>Αιματοκρίτης</u> |                              |                             |                      |                                      |
| Μέσος όρος          | 37.5 ± 2.1                   | 40.8 ± 1.7                  | 38.4 ± 2.9           | 38.6 ± 2.4                           |
| <36%                | 4 (31%)                      | 0                           | 1 (9%)               | 15 (15%)                             |

Συγκεκριμένα, βρέθηκε ότι οι συγκεντρώσεις φερριτίνης ορού είναι υψηλότερες στους άνδρες σε σχέση με τις γυναίκες. Χαμηλές τιμές φερριτίνης (<35μg/L), οι οποίες είναι ενδεικτικές της εξάντλησης του σιδήρου, παρατηρήθηκαν περισσότερο στις γυναίκες (59%) από ό, τι στους άνδρες (31%). Οι χαμηλότερες τιμές φερριτίνης εντοπίστηκαν στους άνδρες αθλητές στα αθλήματα πάλης, αντοχής και με ρακέτα. Ενώ στις αθλήτριες, στη γυμναστική, στα αθλήματα με μπάλα και στα αθλήματα πάλης και αντοχής. Τα ευρήματα αυτά, επιβεβαιώνουν τις προηγούμενες θεωρίες [67].

### ***Συμπληρώματα σιδήρου της διατροφής***

Τα συμπληρώματα διατροφής είναι ειδικά προϊόντα-σκευάσματα τα οποία περιέχουν μεμονωμένα ή συνδυαζόμενα συστατικά και ουσίες, που στη «φυσική τους μορφή», εμπεριέχονται σε διάφορες τροφές ή φυτά. Τα προϊόντα αυτά, αφού υποστούν την κατάλληλη επεξεργασία για να πάρουν την τελική τους μορφή, με την οποία διατίθενται στην κατανάλωση, χρησιμοποιούνται για τη συμπλήρωση της διατροφής, εφόσον οι ανάγκες του συγκεκριμένου ατόμου είναι μεγαλύτερες από αυτές που μπορεί να καλύψει μία «φυσιολογική» διατροφή.

Ο σίδηρος αποτελεί ένα υψίστης σημασίας ιχνοστοιχείο που εμπλέκεται σε ζωτικές για τον οργανισμό λειτουργίες, όπως η μεταφορά και η χρήση του οξυγόνου για την παραγωγή ενέργειας, ο οξειδωτικός μεταβολισμός, ενώ παράλληλα έχει επικρατήσει η πεποίθηση ότι βελτιώνει την αθλητική απόδοση.

Οι φυσιολογικές μεταβολές που προκαλούνται από την άσκηση, οδηγούν σε μείωση των συγκεντρώσεων αιμοσφαιρίνης και φερριτίνης, μιμούμενες καταστάσεις αναιμίας. Η αύξηση της

διαιτητικής πρόσληψης και η χρήση συμπληρωμάτων σιδήρου είναι ο μόνος τρόπος για να αναπληρωθούν οι απώλειες αυτού. Γι' αυτό το λόγο, η χορήγηση συμπληρωμάτων σιδήρου, συνήθως μέσω της στοματικής οδού, χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της ανεπάρκειας σιδήρου σε ελίτ αθλητές.

Ωστόσο, παρά την ευρεία χορήγηση συμπληρωμάτων, η ανεπάρκεια του συγκεκριμένου μικροσυστατικού εξακολουθεί να αποτελεί πρόβλημα ανάμεσα στους αθλητές υψηλών επιδόσεων. Έτσι, προκύπτει το ερώτημα, αν η χρήση συμπληρωμάτων σιδήρου, αφ' ενός αυξάνει τα επίπεδα του στον οργανισμό και αφ' ετέρου βελτιώνει την αθλητική απόδοση.

Τα από του στόματος συμπληρώματα Fe είναι διαθέσιμα στο εμπόριο ως άλατα σιδήρου και συμπληρώματα αίμης. Από τα άλατα, τα πιο διαδεδομένα είναι το θειικό, το φουμαρικό και το γλυκονικό. Όλα τα σιδηρούχα άλατα έχουν συγκρίσιμα ποσοστά απορρόφησης, ενώ παράλληλα υπάρχει πιθανότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων παρενεργειών του γαστρεντερικού συστήματος όπως δυσκοιλιότητα, ναυτία, έμετος, διάρροια και μελανόχρωμες κενώσεις.

Οι απόψεις των επιστημόνων και τα αποτελέσματα των ερευνών αναφορικά με την αποτελεσματικότητα της χορήγησης συμπληρωμάτων σιδήρου στους αθλητές είναι διφορούμενες [12, 80].

Σύμφωνα με τις περισσότερες μελέτες, η ενδοφλέβια ή από του στόματος χορήγηση συμπληρωμάτων σιδήρου, σε μη αναιμικούς αθλητές, μειώνει το αίσθημα της κόπωσης και βελτιώνει τη διάθεση τους για προπόνηση, χωρίς ταυτόχρονη βελτίωση της απόδοσής τους. Αυτά τα αποτελέσματα, υποδεικνύουν μια πιθανή ψυχοσωματική θετική επιρροή των συμπληρωμάτων σιδήρου, στα συναισθήματα της διάθεσης και της κόπωσης των μη αναιμικών αθλητών. Ενώ, σε σιδηροπενικούς αθλητές, η πλειοψηφία των μελετών δείχνει ότι αφ' ενός η χορήγηση συμπληρωμάτων βελτιώνει τα επίπεδα σιδήρου στον οργανισμό και αφ' ετέρου δεν ασκεί ευεργετική επίδραση στην αθλητική τους απόδοση [81, 82].

Οι περισσότερες έρευνες λόγω του μεγαλύτερου ποσοστού εμφάνισης της συγκεκριμένης κατάστασης, έχουν επικεντρωθεί στην μελέτη της επίδρασης της χορήγησης συμπληρωμάτων σιδήρου, με σκοπό την αντιμετώπιση της ανεπάρκειας αυτού και όχι στις πιθανές παρενέργειες της ανεξέλεγκτης χορήγησης σιδήρου που μπορεί να οδηγήσει σε τοξικότητα.

" Η υπερφόρτωση σιδήρου " είναι ένας όρος που χρησιμοποιείται για να περιγράψει την υπερβολική αύξηση των επιπέδων Fe στον οργανισμό, με ή χωρίς οργανική δυσλειτουργία. Πρόσληψη περίσσειας Fe μέσω διαιτητικών πηγών ή συμπληρωμάτων, ταξινομείται ως δευτεροπαθής υπερφόρτωση Fe, σε αντίθεση με την πρωτοπαθή ανωμαλία στη ρύθμιση της ισορροπίας Fe (π.χ. κληρονομική αιμοχρωμάτωση). Υψηλές δόσεις σιδήρου κυρίως μέσω της μορφής συμπληρωμάτων, περιλαμβάνουν συνέπειες όπως οργανικές και κυτταρικές βλάβες που οφείλονται στο οξειδωτικό στρες και το σχηματισμό των ελεύθερων ριζών [80].

## **ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

### **ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ**

Σκοπός της μελέτης είναι η εξέταση και η παρουσίαση της επίδρασης έντονης άσκησης, η οποία προσομοιάζει έναν αγώνα ποδοσφαίρου, στο μεταβολισμό του σιδήρου και της φερριτίνης υγιών αθλητών – εθελοντών.

### **ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ**

#### **Ερευνητικό πρωτόκολλο παρέμβασης**

Το δείγμα της έρευνας αποτέλεσαν νέοι ενήλικες αθλητές ποδοσφαίρου ( $n=19$ ), ενεργά μέλη ποδοσφαιρικών ομάδων ερασιτεχνικών κατηγοριών του νομού Αττικής.

Οι προϋποθέσεις για την συμμετοχή τους στην μελέτη ήταν:

- i Να μην αντιμετωπίζουν κάποιο ορθοπεδικό πρόβλημα, τραυματισμό, κάποια ασθένεια, λοίμωξη, ή φλεγμονή τις δύο τελευταίες εβδομάδες πριν την έναρξη της έρευνας,
- ii Να συμμετέχουν κανονικά στις καθημερινές τους προπονήσεις

Επίσης, από όλους τους δοκιμαζόμενους ζητήθηκε κατά την διάρκεια της συμμετοχής τους στην έρευνα, να αποφύγουν να χρησιμοποιήσουν οποιοδήποτε αντιφλεγμονώδες ή αναλγητικό φάρμακο. Επιπλέον, σε όλους τους συμμετέχοντες δόθηκαν οδηγίες σχετικά με την διατήρηση των διατροφικών τους συνήθειών κατά το χρονικό διάστημα της συμμετοχής τους στην έρευνα.

Οι εθελοντές που ήρθαν στο εργαστήριο την πρώτη φορά υποβλήθηκαν σε αξιολόγηση:

1. ανθρωπομετρικών χαρακτηριστικών
2. σύστασης σώματος
3. μέγιστης πρόσληψης οξυγόνου
4. μέγιστης ισομετρικής δύναμης (ΜΙΔ).

Μια εβδομάδα μετά τις προκαταρκτικές μετρήσεις οι εθελοντές ήρθαν στο εργαστήριο για δεύτερη φορά κατά την οποία:

1. Παραλήφθηκε αίμα για βιοχημικές και αιματολογικές εξετάσεις

2. Σάλιο για βιοχημικές εξετάσεις
3. Έγινε μέτρηση της ΜΙΑ
4. Έγινε μέτρηση της σύστασης σώματος με απορροφησιμετρία διπλοενεργειακών φωτονίων (DualEnergy X-Ray Absorptiometry, DXA)

Μετά τις μετρήσεις αυτές οι δοκιμαζόμενοι υποβλήθηκαν στη δοκιμασία (Loughborough Intermittent Shuttle Test, LIST), η οποία προσομοιάζει έναν αγώνα ποδοσφαίρου και ακόλουθα υποβλήθηκαν σε αξιολόγηση της ΜΙΑ και σε αιματολογική εξέταση σε 3 μεταγενέστερες χρονικές στιγμές:

1. Στις 2 ώρες
2. Στις 24 ώρες
3. Στις 72 ώρες

**Πίνακας 9 :** Μέσος όρος και τυπική απόκλιση ανθρωπομετρικών, αιματολογικών, προπονητικών και βιοχημικών χαρακτηριστικών των αθλητών

| ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ                                 | ΜΕΣΟΣ ΟΡΟΣ ± ΤΥΠΙΚΗ ΑΠΟΚΛΙΣΗ |
|------------------------------------------------|------------------------------|
| <u>Ανθρωπομετρικά</u>                          |                              |
| Ηλικία (έτη)                                   | 21,1 ± 2,97                  |
| Δείκτης μάζας σώματος (kg/m <sup>2</sup> )     | 23,4 ± 1,72                  |
| <u>Αιματολογικά</u>                            |                              |
| Λευκά αιμοσφαίρια (WBC) (10 <sup>3</sup> /μL)  | 5,9 ± 1,23                   |
| Ερυθρά αιμοσφαίρια (RBC) (10 <sup>3</sup> /μL) | 5,15 ± 0,53                  |
| Αιμοσφαιρίνη (Hb) (g/dL)                       | 15,05 ± 1,28                 |
| Αιματοκρίτης (Ht) (%)                          | 45,17 ± 3,86                 |
| Μέσος όρος ερυθρών (MCV)                       | 80,14 ± 9,69                 |
| Μέση περιεκτικότητα αιμοσφαιρίνης (MCH)        | 29,58 ± 4,13                 |
| Μέση συγκέντρωση αιμοσφαιρίνης (MCHC)          | 36,89 ± 1,45                 |
| Αιμοπετάλια (PLT) (10 <sup>3</sup> /μL)        | 220,72 ± 32,17               |
| <u>Προπονητικά</u>                             |                              |
| VO <sub>2</sub> MAX                            | 52,3 ± 2,16                  |
| <u>Βιοχημικά</u>                               |                              |
| Κρεατινική κινάση (CK)                         | 191,29 ± 102,93              |
| C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP)                     | 0,89 ± 1,36                  |
| Ιντερλευκίνη-6 (IL-6)                          | 0,76 ± 0,42                  |

### Πρωτόκολλο Loughborough Intermittent Shuttle Test (LIST)

Οι δοκιμαζόμενοι τρέχουν ανάμεσα σε 2 γραμμές οι οποίες απέχουν μεταξύ τους 20m. Η ταχύτητα του δοκιμαζόμενου αλλάζει συνεχώς και αντιστοιχεί σε συγκεκριμένα ποσοστά της VO<sub>2</sub>max των

αθλητών και οι οποίες υπαγορεύονται από ηχητικό σήμα από ειδικά διαμορφωμένο πρόγραμμα υπολογιστή. Πιο συγκεκριμένα οι περίοδοι άσκησης έχουν ως εξής:

1. 3 x 20 m περπάτημα
2. 1 x 20 m σπριντ (μέγιστη ταχύτητα)
3. 4 sec αποκατάσταση
4. 3 x 20 m σε ταχύτητα που αντιστοιχεί στο 55% VO<sub>2</sub>max
5. 3 x 20 m σε ταχύτητα που αντιστοιχεί στο 95% VO<sub>2</sub>max

Αυτό το μοτίβο ακολουθείται για διαστήματα 15min τα οποία ακολουθούνται από αντίστοιχα 3λεπτα διαστήματα ανάπαυσης. Η συνολική χρονική διάρκεια του τεστ ήταν 90min. Το πρωτόκολλο LIST έγινε σε παρακείμενα του Χαροκοπείου Πανεπιστημίου γήπεδα ποδοσφαίρου.

## **Μέθοδοι και εργαλεία εκτίμησης των αποτελεσμάτων**

### **Ανθρωπομετρία**

Το σωματικό βάρος των εθελοντών μετρήθηκε με τα εσώρουχα και χωρίς υποδήματα, σε ηλεκτρονικό ζυγό ακριβείας (Seca, Αμβούργο, Γερμανία) και με ακρίβεια 0,1kg. Το ύψος μετρήθηκε με τη χρήση εντοιχισμένου αναστημόμετρου (Seca, Αμβούργο, Γερμανία) και με ακρίβεια 0,5cm. Οι μετρήσεις αυτές έγιναν εις διπλούν. Επίσης υπολογίστηκε ο μέσος όρος του βάρους και του ύψους κάθε εθελοντή, από όπου και στη συνέχεια υπολογίστηκε ο ΔΜΣ ως το πηλίκο του βάρους (σε kg) προς το τετράγωνο του ύψους (σε m).

### **Σύσταση σώματος**

Η σύσταση του σώματος σε άλιπη και λιπώδη μάζα προσδιορίστηκε περίπου 1 εβδομάδα πριν από την έναρξη της μελέτης για κάθε εθελοντή ξεχωριστά, με τη μέθοδο της απορροφησιομετρίας ακτινών X διπλής ενέργειας (dual-energy X-rayabsorptiometry, DXA) χρησιμοποιώντας τον σαρωτή σώματος (model DPX, LunarCorp., Madison, WI, softwareversion 3.6), ο οποίος βρίσκεται στο Τμήμα Επιστήμης Διαιτολογίας-Διατροφής του Χαροκοπείου Πανεπιστημίου.

### **Υπολογισμός Μέγιστης Πρόσληψης Οξυγόνου**

Η μέγιστη πρόσληψη οξυγόνου των εθελοντών αξιολογήθηκε με τεστ αυξανόμενης έντασης σε δαπεδοεργόμετρο. Μετά από προθέρμανση λίγων λεπτών, ο κάθε δοκιμαζόμενος ακολούθησε ένα πρωτόκολλο αυξανόμενης έντασης και παράλληλα μετρήθηκε η πρόσληψη οξυγόνου (Sensormedics, Vmax229, YorbaLinda CA), η μέγιστη καρδιακή του συχνότητα καθώς και η καρδιακή του συχνότητα σε κάθε στάδιο.

## **Προσδιορισμός μυϊκής δύναμης**

Η μέτρηση της μέγιστης ισομετρικής ροπής, πραγματοποιήθηκε με την βοήθεια του ισομετρικού δυναμόμετρου (BIODEX).

## **Αντίληψη καθυστερημένου μυϊκού πόνου**

Για την αξιολόγηση του καθυστερημένου μυϊκού πόνου χρησιμοποιήθηκε μία οπτική αναλογική κλίμακα (VisualAnalogScale – VAS) (υποκειμενικής αξιολόγησης του πόνου) 10 σημείων, η οποία συνίσταται από μία ευθεία γραμμή μήκους 10 εκατοστών όπου, η μία της άκρη αντιστοιχεί στην ένδειξη «καθόλου πόνος» και η άλλη της στην ένδειξη «ανυπόφορος πόνος»

## **Αιμοληψίες**

Όλες οι αιμοληψίες έγιναν σε ειδικά διαμορφωμένο χώρο του Εργαστηρίου Διατροφής και Κλινικής Διαιτολογίας από έμπειρο προσωπικό που ανήκει στο ίδιο εργαστήριο παρουσία γιατρού. Πριν από κάθε αιμοληψία προηγήθηκε ένα 12ώρο νηστείας.

Σε κάθε αιμοληψία ελήφθησαν συνολικά 23 mL αίματος. Από αυτά τα 10 mL χρησιμοποιήθηκαν για την απομόνωση ορού (vacutainers ορού), τα 2 mL για τη γενική αίματος (vacutainers με αντιπηκτικό EDTA), τα 6 mL για απομόνωση πλάσματος και ερυθροκυττάρων (vacutainers με αντιπηκτικό EDTA) και τα υπόλοιπα 5 mL για την απομόνωση λευκοκυττάρων.

## **Απομόνωση ορού και πλάσματος από το αίμα**

### Όργανα

Φυγόκεντρος (Avanti 30 centrifuge, Beckman)

### Αναλυτική πορεία

Δέκα (10) mL αίματος λήφθηκαν σε σωλήνες αιμοληψίας κενού των 10 mL και αφέθηκαν σε θερμοκρασία δωματίου για 30 min. Στη συνέχεια φυγοκεντρήθηκαν στα 1500 x g για 10 min σε θερμοκρασία 20 °C και παραλήφθηκε το υπερκείμενο, που αποτελεί τον ορό. Το υπερκείμενο μοιράστηκε σε σωλήνες τύπου eppendorfs και φυλάχθηκε στους - 80 °C.

Για την παραλαβή του πλάσματος έξι (6) mL αίματος λήφθηκαν σε σωλήνες αιμοληψίας κενού με αντιπηκτικό EDTA. Οι σωλήνες φυγοκεντρήθηκαν στα 1500 x g για 10 min σε θερμοκρασία 20 °C και παραλήφθηκε το υπερκείμενο, που αποτελεί τον πλάσμα. Το υπερκείμενο μοιράστηκε σε σωλήνες τύπου eppendorfs και φυλάχθηκε στους - 80 °C.

## **Στατιστική ανάλυση**

Η κανονικότητα των συνεχών μεταβλητών εξετάστηκε με εφαρμογή του ελέγχου Kolmogorov-Smirnov. Όλες οι συνεχείς μεταβλητές παρουσιάζονται ως μέσος όρος  $\pm$  SD (standard deviation, τυπική απόκλιση). Οι συσχετίσεις μεταξύ των συνεχών μεταβλητών έγιναν με τη χρήση του συντελεστή συσχέτισης Pearson r. Για τη μελέτη της επίδρασης του χρόνου της παρέμβασης, καθώς και του είδους της παρέμβασης στις μεταβολές των μετρούμενων παραμέτρων χρησιμοποιήθηκε η απλή συσχετισμένη ανάλυση διακύμανσης για επαναλαμβανόμενες μετρήσεις. Εξαιτίας των πολλαπλών συγκρίσεων χρησιμοποιήθηκε η διόρθωση κατά Bonferroni, προκειμένου να γίνει διόρθωση του σφάλματος τύπου I ώστε να προσεγγίζει το επίπεδο σημαντικότητας που έχει οριστεί για τους στατιστικούς ελέγχους αυτής της μελέτης. Όλες οι αναφερόμενες τιμές πιθανοτήτων (p) βασίζονται σε αμφίπλευρους ελέγχους και συγκρίνονται στο επίπεδο σημαντικότητας του 5%. Για όλους τους στατιστικούς υπολογισμούς χρησιμοποιήθηκε το πρόγραμμα SPSS έκδοση 18.0 (Statistical Package for social sciences, SPSS Inc., Chicago, Illinois, U.S.A.).

### **Προσδιορισμός σιδήρου στον ορό**

Η διαδικασία προσδιορισμού του σιδήρου στον ορό πραγματοποιήθηκε με φωτομετρική μέθοδο μέσω χρωματομετρικής ανάλυσης στον αυτόματο βιοχημικό αναλυτή ACE CLINICAL CHEMISTRY ANALYZER (Schiapparelibiosystems, Inc., New Jersey). Ο σίδηρος του ορού είναι δεσμευμένος στην τρανσφερρίνη και απελευθερώνεται σε όξινες συνθήκες. Αυτό επιτυγχάνεται με τη χρήση ασκορβικού οξέος. Το σύμπλοκο τρανσφερρίνης – σιδήρου αποδιατάσσεται σε αποτρανσφερρίνη και  $\text{Fe}^{3+}$ . Ο τρισθενής σίδηρος που έχει απελευθερωθεί, ανάγεται με τη βοήθεια του ασκορβικού οξέος σε δισθενή. Στη συνέχεια, με την προσθήκη χρωμογόνου προκύπτει ένα μπλε σύμπλοκο, το οποίο φωτομετρείται και η ένταση του μπλε χρώματος είναι ανάλογη της συγκέντρωσης του σιδήρου. Τέλος, η προαναφερθείσα διαδικασία πραγματοποιήθηκε σύμφωνα με το πρωτόκολλο του κατασκευαστή.

### **Προσδιορισμός φερριτίνης στον ορό**

Η διαδικασία προσδιορισμού της φερριτίνης στον ορό πραγματοποιήθηκε με τη μέθοδο της ανοσοενζυμικής φθορισμομετρίας στον αυτόματο αναλυτή AIA 600II της εταιρίας Tosoh Corporation. Δηλαδή με ένα συνδυασμό ανοσοενζυμικού προσδιορισμού και φθορισμού. Η μέθοδος αυτή αποτελείται από 2 στάδια. Στο πρώτο στάδιο, γίνεται χρήση του ανοσοενζυμικού προσδιορισμού στέρεης φάσης τύπου " sandwich ", όπου τα μόρια φερριτίνης του δείγματος αφ' ενός συνδέονται με τα αντισώματα-1 (μονόκλωνα αντισώματα κατά της φερριτίνης), τα οποία είναι καθηλωμένα σε μαγνητικά σφαιρίδια και αφ' ετέρου συνδέονται με τα αντισώματα-2 (μονόκλωνα αντισώματα φερριτίνης), τα οποία είναι συζευγμένα με αλκαλική φωσφατάση. Τα δείγματα

επωάζονται στους 37°C για χρονικό διάστημα 10 λεπτών, ενώ με τη σύνδεση της φερριτίνης με τα αντισώματα 1 και 2 και προκειμένου να απομακρυνθούν τα μόρια φερριτίνης που δε συνδέθηκαν, πραγματοποιείται έκπλυση των σφαιριδίων. Στη συνέχεια, στο δεύτερο στάδιο, γίνεται προσθήκη 4-MUP, το οποίο είναι ρυθμιστικό διάλυμα και με τη δράση της αλκαλικής φωσφατάσης που είναι συνδεδεμένη με τα αντισώματα-2, προκύπτει ένα φθορίζον παράγωγο του 4-MUP, το 4-MU. Ο αναλυτής AIA 600II χρησιμοποιεί δύο διαφορετικά μήκη κύματος (405nm και 452nm). Πραγματοποιεί 6 μετρήσεις της έντασης της φθορίζουσας ακτινοβολίας μετά την προσθήκη του 4-MUP και για χρονικό διάστημα 5 λεπτών. Η ένταση της φθορίζουσας ακτινοβολίας είναι ανάλογη της ποσότητας του 4-MU που σχηματίζεται, το οποίο αντίστοιχα εξαρτάται από την δραστηριότητα και την ποσότητα της αλκαλικής φωσφατάσης που είναι συνδεδεμένη με τα αντισώματα 2. Η ποσότητα του ενζύμου είναι ανάλογη του αριθμού μορίων φερριτίνης του δείγματος.

## ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Ο αριθμός των αθλητών που συμμετείχαν στο πείραμα όπως έχει ήδη αναφερθεί ανέρχεται στους 19. Στο πρώτο στάδιο, δηλαδή πριν την άσκηση, η συγκέντρωση του σιδήρου ορού υπολογίστηκε και στους 19 αθλητές. Ο μέσος όρος των μετρήσεων κυμαίνεται στο  $69,13 \pm 38,1$  mg/dL. Το κατώτερο επίπεδο σιδήρου που βρέθηκε μεταξύ των αθλητών ήταν 17 mg/dL, ενώ το ανώτερο 164 mg/dL. Οι φυσιολογικές τιμές σιδήρου που έχουν οριστεί στο πείραμα κυμαίνονται ανάμεσα σε 40 - 135 mg/dL. Το γεγονός αυτό συνεπάγεται ότι 15 αθλητές έχουν φυσιολογικά επίπεδα σιδήρου, ένας αθλητής έχει τιμές σιδήρου ανώτερες του φυσιολογικού και τρεις παρουσιάζουν ανεπάρκεια σιδήρου.

Στο δεύτερο στάδιο, αμέσως μετά την άσκηση, η συγκέντρωση σιδήρου στον ορό μετρήθηκε σε 17 από τους 19 αθλητές. Ο μέσος όρος των μετρήσεων αυξήθηκε στο  $94,88 \pm 42,84$  mg/dL. Το κατώτερο επίπεδο σιδήρου που εντοπίστηκε ήταν ξανά 17 mg/dL και αντίστοιχα το ανώτερο 184 mg/dL. Σε σύγκριση με τα αποτελέσματα του πρώτου σταδίου, στους 13 αθλητές (76,5%), παρουσιάστηκε αύξηση των τιμών του σιδήρου, τρεις εκ των οποίων εμφανίστηκαν με τιμές υψηλότερες του φυσιολογικού ορίου, ενώ ένας αθλητής παρά την αύξηση των επιπέδων, δεν κατόρθωσε να φτάσει τις φυσιολογικές τιμές, παραμένοντας με ανεπάρκεια σιδήρου. Στους υπόλοιπους τέσσερις αθλητές (23,5%), μειώθηκε η συγκέντρωση του Fe. Συγκεκριμένα, οι δύο εξ' αυτών εξακολούθησαν να έχουν φυσιολογικές τιμές, ο ένας εμφανίστηκε με ακόμη μεγαλύτερη ανεπάρκεια σιδήρου και ο τελευταίος απέκτησε φυσιολογικά από υψηλά εκτός ορίων επίπεδα.

Στο τρίτο στάδιο, 24 ώρες μετά την άσκηση, η συγκέντρωση σιδήρου στον ορό αξιολογήθηκε σε 17 αθλητές. Ο μέσος όρος των μετρήσεων παρουσιάστηκε ξανά αυξημένος αλλά σε μικρότερο βαθμό σε σχέση με το δεύτερο στάδιο και κυμαινόταν στο  $84,75 \pm 40,63$  mg/dL. Το κατώτερο επίπεδο σιδήρου ήταν 15 mg/dL και το υψηλότερο 141 mg/dL. Συγκρίνοντας τα αποτελέσματα του τρίτου με το πρώτο στάδιο, στους 10 αθλητές (58,8%), η συγκέντρωση του σιδήρου αυξήθηκε. Μόνο ένας από αυτούς άγγιξε οριακά υψηλές τιμές, ενώ οι υπόλοιποι παρέμειναν σε φυσιολογικά επίπεδα. Στους υπόλοιπους 7 (41,2%), η συγκέντρωση σιδήρου μειώθηκε, με τέσσερις από αυτούς να εμφανίζουν τιμές εντός των φυσιολογικών ορίων και τρεις αθλητές να έχουν ακόμη χαμηλότερα των φυσιολογικών επίπεδα. Συγκρίνοντας τα αποτελέσματα του τρίτου με το δεύτερο στάδιο, στους πέντε αθλητές παρουσιάστηκε αύξηση των επιπέδων σιδήρου αλλά όλοι παρέμειναν εντός των φυσιολογικών τιμών. Σε 10 αθλητές (58,8%), η συγκέντρωση του σιδήρου μειώθηκε με μόνο δύο εξ' αυτών να έχουν τιμή χαμηλότερη των φυσιολογικών ορίων, ενώ οι υπόλοιποι βρίσκονταν εντός των φυσιολογικών ορίων. Τέλος, ένας αθλητής διατήρησε σταθερά τα επίπεδα σιδήρου και συγκεκριμένα, χαμηλότερα των φυσιολογικών ορίων.

Παρατηρώντας τους μέσους όρους των επιπέδων σιδήρου στις 3 χρονικές στιγμές, διαπιστώνουμε ότι υπάρχει αύξηση από το πρώτο στάδιο ( $69,13 \pm 38,1$  mg/dL) στο δεύτερο ( $94,88 \pm 42,84$  mg/dL) και στη συνέχεια μια μικρή μείωση ( $84,75 \pm 40,63$  mg/dL), ωστόσο η τιμή υπερβαίνει την αρχική. Σύμφωνα με το  $p$  – value, μόνο η συσχέτιση του πρώτου με το δεύτερο στάδιο είναι στατιστικά σημαντική, αφού  $a = 0,02 < p = 0,05$ .

Στο πρώτο στάδιο, δηλαδή πριν την άσκηση, η συγκέντρωση της φερριτίνης ορού υπολογίστηκε στους 16 από τους 19 αθλητές. Ο μέσος όρος των μετρήσεων κυμαίνεται στο  $44,05 \pm 20,91$  ng/mL. Το κατώτερο επίπεδο φερριτίνης που βρέθηκε μεταξύ των αθλητών ήταν 8,5 ng/mL, ενώ το ανώτερο 76,9 ng/mL. Οι φυσιολογικές τιμές φερριτίνης που έχουν οριστεί στο πείραμα κυμαίνονται ανάμεσα σε 25 - 380 ng/mL. Το γεγονός αυτό συνεπάγεται ότι 12 αθλητές έχουν φυσιολογικά επίπεδα και τέσσερις χαμηλότερα των φυσιολογικών.

Στο δεύτερο στάδιο, αμέσως μετά την άσκηση, η συγκέντρωση φερριτίνης στον ορό μετρήθηκε σε 17 από τους 19 αθλητές. Ο μέσος όρος των μετρήσεων αυξήθηκε στο  $49,76 \pm 27,4$  ng/mL. Το κατώτερο επίπεδο φερριτίνης που εντοπίστηκε ήταν 9,8 ng/mL και αντίστοιχα το ανώτερο 97,6 ng/mL. Σε σύγκριση με τα αποτελέσματα του πρώτου σταδίου, στους 10 αθλητές (58,8%), παρουσιάστηκε αύξηση των τιμών της φερριτίνης, ένας εκ των οποίων εμφανίστηκε με τιμές χαμηλότερες του φυσιολογικού ορίου, ενώ οι υπόλοιποι βρίσκονταν εντός των φυσιολογικών ορίων. Σε τέσσερις αθλητές (23,5%), μειώθηκε η συγκέντρωση της φερριτίνης. Συγκεκριμένα, οι τρεις εξ'

αυτών εξακολούθησαν να έχουν φυσιολογικές τιμές, ενώ ένας εμφανίστηκε με ακόμη χαμηλότερα των φυσιολογικών επίπεδα. Τέλος, λόγω έλλειψης δεδομένων δεν εξάγεται συμπέρασμα για τρεις αθλητές.

Στο τρίτο στάδιο, 24 ώρες μετά την άσκηση, η συγκέντρωση φερριτίνης στον ορό αξιολογήθηκε σε 17 αθλητές. Ο μέσος όρος των μετρήσεων παρουσιάστηκε ξανά αυξημένος  $52,02 \pm 26,71$  ng/mL. Το κατώτερο επίπεδο φερριτίνης ήταν 9,6 ng/mL και το υψηλότερο 95,7 ng/mL. Συγκρίνοντας τα αποτελέσματα του τρίτου με το πρώτο στάδιο, στους 10 αθλητές (58,8%), η συγκέντρωση της φερριτίνης αυξήθηκε. Μόνο ένας από αυτούς παρέμεινε σε τιμές χαμηλότερες των φυσιολογικών και οι υπόλοιποι βρίσκονταν εντός των φυσιολογικών ορίων. Σε τέσσερις αθλητές (23,5%), η συγκέντρωση φερριτίνης μειώθηκε, με τρεις από αυτούς να εμφανίζουν τιμές εντός των φυσιολογικών ορίων και έναν αθλητή να έχει ακόμη χαμηλότερα των φυσιολογικών επίπεδα. Τέλος, λόγω έλλειψης δεδομένων δεν εξάγεται συμπέρασμα για τρεις αθλητές. Συγκρίνοντας τα αποτελέσματα του τρίτου με το δεύτερο στάδιο, στους εννέα αθλητές παρουσιάστηκε αύξηση των επιπέδων φερριτίνης, από τους οποίους επτά παρέμειναν εντός των φυσιολογικών τιμών και δύο έχουν μικρότερες τιμές από αυτές των κατώτερων φυσιολογικών. Σε επτά αθλητές (41,1%), η συγκέντρωση της φερριτίνης μειώθηκε με μόνο έναν εξ' αυτών να έχει τιμή χαμηλότερη των φυσιολογικών ορίων, ενώ οι υπόλοιποι βρίσκονταν εντός των φυσιολογικών ορίων. Τέλος, λόγω έλλειψης δεδομένων δεν εξάγεται συμπέρασμα για έναν αθλητή.

Παρατηρώντας τους μέσους όρους των επιπέδων φερριτίνης στις 3 χρονικές στιγμές, διαπιστώνουμε ότι ελαφρώς αυξάνεται από το πρώτο στάδιο ( $44,05 \pm 20,91$  ng/mL) στο δεύτερο ( $49,76 \pm 27,4$  ng/mL) και στη συνέχεια εξακολουθεί να αυξάνεται στο τρίτο στάδιο ( $52,02 \pm 26,71$  ng/mL). Σύμφωνα με το  $p$  – value, μόνο η συσχέτιση του πρώτου με το τρίτο στάδιο είναι στατιστικά σημαντική, αφού  $a = 0,03 < p = 0,05$ .

**Πίνακας 10:** Μέσος όρος και τυπική απόκλιση των συγκεντρώσεων σιδήρου και φερριτίνης στον ορό των αθλητών κατά τη διάρκεια του πειράματος

|                   | Στάδιο 1 <sup>ο</sup><br>$t_0$<br>πριν την άσκηση | Στάδιο 2 <sup>ο</sup><br>$t_1$<br>αμέσως<br>μετά την άσκηση | Στάδιο 3 <sup>ο</sup><br>$t_2$<br>24 ώρες μετά την<br>άσκηση | P - value              | Φυσιολογικές τιμές |
|-------------------|---------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|------------------------|--------------------|
| Σίδηρος (mg/dL)   | $69,13 \pm 38,1$                                  | $94,88 \pm 42,84$                                           | $84,75 \pm 40,63$                                            | $0,02^1/0,19^2/0,24^3$ | 41 – 132           |
| Φερριτίνη (ng/mL) | $44,05 \pm 20,91$                                 | $49,76 \pm 27,4$                                            | $52,02 \pm 26,71$                                            | $0,08^1/0,03^2/0,43^3$ | 25 – 380           |

1 Το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας της συσχέτισης των τιμών των  $t_0$  και  $t_1$

2 Το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας της συσχέτισης των τιμών των  $t_0$  και  $t_2$

3 Το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας της συσχέτισης των τιμών των  $t_1$  και  $t_2$

**Πίνακας 11 :** Μέσος όρος και τυπική απόκλιση του ποσοστού των μεταβολών στις συγκεντρώσεις σιδήρου και φερριτίνης στον ορό των αθλητών κατά τη διάρκεια του πειράματος

|                   | Στάδιο 1 <sup>ο</sup><br>t <sub>0</sub><br>πριν την άσκηση | Στάδιο 2 <sup>ο</sup><br>t <sub>1</sub><br>αμέσως<br>μετά την άσκηση | Στάδιο 3 <sup>ο</sup><br>t <sub>2</sub><br>24 ώρες μετά την<br>άσκηση | P –value                                                |
|-------------------|------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|
| Σίδηρος (mg/dL)   | 100                                                        | 153,83 ± 75,9                                                        | 132,06 ± 67,9                                                         | 0,02 <sup>1</sup> /0,19 <sup>2</sup> /0,24 <sup>3</sup> |
| Φερριτίνη (ng/mL) | 100                                                        | 112,55 ± 25                                                          | 118,85 ± 24,8                                                         | 0,08 <sup>1</sup> /0,03 <sup>2</sup> /0,43 <sup>3</sup> |

1 Το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας της συσχέτισης των τιμών των t<sub>0</sub> και t<sub>1</sub>

2 Το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας της συσχέτισης των τιμών των t<sub>0</sub> και t<sub>2</sub>

3 Το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας της συσχέτισης των τιμών των t<sub>1</sub> και t<sub>2</sub>

## ΣΥΖΗΤΗΣΗ – ΣΧΟΛΙΑΣΜΟΣ

Ένα φαινόμενο αρκετά συχνό σε επαγγελματίες αθλητές που ακολουθούν έντονα προπονητικά προγράμματα με μικρούς χρόνους αποκατάστασης, όπως είναι οι ποδοσφαιριστές, αποτελεί η ασκησιογενής μυϊκή βλάβη (AMB), μια κατάσταση παρόμοια με φλεγμονή. Το πρωτόκολλο LIST, το οποίο εφαρμόστηκε στη συγκεκριμένη έρευνα, προσομοιάζει έναν αγώνα ποδοσφαίρου, προκαλώντας μεγάλη καταπόνηση στον οργανισμό με αποτέλεσμα να δημιουργείται φλεγμονή.

Τα ευρήματα της συγκεκριμένης μελέτης παρουσίασαν αρχική αύξηση των επιπέδων σιδήρου αμέσως μετά την ολοκλήρωση του πρωτοκόλλου. Ενώ 24 ώρες αργότερα, οι τιμές σιδήρου είχαν υποχωρήσει, παραμένοντας ωστόσο υψηλότερες από τις αρχικές πριν την άσκηση. Η επικρατέστερη υπόθεση για την πορεία των τιμών σιδήρου μετά τις 24 ώρες είναι η περαιτέρω μείωση κάτω από τις αρχικές, θεωρία που ενισχύεται και από τα αποτελέσματα πρόσφατης μελέτης (2012), σύμφωνα με την οποία, επαγγελματίες ποδοσφαιριστές εμφανίζουν σε μεγάλο ποσοστό ανεπάρκεια σιδήρου μετά από μια απαιτητική χρονιά [66].

Το ποδόσφαιρο αποτελεί ένα άθλημα αντοχής και τρεξίματος. Στα συγκεκριμένα αθλήματα, η επανειλημμένη κρούση του ποδιού με το έδαφος, μπορεί να προκαλέσει αιμόλυση. Αποτελεί μια κατάσταση, η οποία αναπτύσσεται μέσω της καταστροφής ποσοστού ερυθρών αιμοσφαιρίων και απελευθέρωσης αιμοσφαιρίνης. Επειδή, το 65-70% του συνολικού σιδήρου, που αντιστοιχεί σε ~2,5g, εντοπίζεται στην αιμοσφαιρίνη, η αιμόλυση οδηγεί σε αρχική αύξηση των επιπέδων σιδήρου στον ορό, αλλά ταυτόχρονα μπορεί να συμβάλλει στη μείωση της συγκέντρωσης του σιδήρου, 24 ώρες μετά την ολοκλήρωση του πρωτοκόλλου. Οι εν λόγω δυνάμεις αντίδρασης που ασκούνται από το έδαφος παρ' όλο που θεωρούνται ισχυρότερες σε σκληρές επιφάνειες, μπορεί να αυξηθούν σημαντικά σε διαδεδομένες μαλακές επιφάνειες όπως το γρασίδι. Λόγω της ανωμαλίας της

επιφάνειας αυτής, μπορεί να προκληθούν ποικίλες και άνισα κατανεμημένες πιέσεις και ως συνέπεια μεγαλύτερη ρήξη ερυθρών αιμοσφαιρίων [71, 75].

Επιπρόσθετα, η παρατεταμένη άσκηση συνοδεύεται από μυϊκό τραυματισμό, καταστροφή μυϊκών κυττάρων και απελευθέρωση μυοσφαιρίνης. Ο σίδηρος της μυοσφαιρίνης αποτελεί το 6% του συνολικού σιδήρου. Το φαινόμενο αυτό, αιτιολογεί δηλαδή, την αρχική αύξηση της συγκέντρωσης σιδήρου στον ορό αλλά και τη μετέπειτα μείωση του, διότι η μυοσφαιρίνη απεκκρίνεται από τους νεφρούς.

Εκτός αυτών, αιτίες της πτώσης των επιπέδων σιδήρου στις 24 ώρες, αποτελούν η γαστρεντερική αιμορραγία και η αιματουρία, ως συνέπειες της άσκησης. Αφ' ενός, επειδή η γαστρεντερική ισχαιμία που οφείλεται στην έντονη σωματική άσκηση οδηγεί σε αλλοίωση και αιμορραγία του εντερικού βλεννογόνου [71, 72] και αφ' ετέρου λόγω ερεθισμού του ενδοθηλίου της ουροδόχου κύστης που συνεπάγεται απώλεια ερυθρών αιμοσφαιρίων και κατ' επέκταση αιμοσφαιρίνης.

Τέλος, αν και στα πλαίσια της συγκεκριμένης μελέτης δεν ερευνήθηκαν οι τιμές της, η εψιδίνη θεωρείται επίσης ένας σημαντικός διαμεσολαβητής για τη μείωση των επιπέδων σιδήρου μετά την άσκηση. Αποτελεί ένα πεπτίδιο, που ασκεί επιρροή στο μεταβολισμό του σιδήρου, μέσω του ελέγχου της έκφρασης της φερροπορτίνης (FPN). Μια αποικοδόμηση των μεταφορέων της FPN μπορεί να οδηγήσει σε μείωση της απορρόφησης του διαιτητικού σιδήρου και μειωμένη ικανότητα ανακύκλωσης σιδήρου από τα μακροφάγα. Αύξηση στα επίπεδα εψιδίνης παρατηρείται σε καταστάσεις φλεγμονής και αυξημένων επιπέδων σιδήρου. Το γεγονός αυτό επιβεβαιώνεται από τα ευρήματα μελετών, σύμφωνα με τις οποίες παρατηρείται αύξηση των επιπέδων εψιδίνης μετά από άσκηση, ως απάντηση σε άνοδο των επιπέδων φλεγμονωδών κυτταροκινών και σιδήρου στον ορό [60].

Η φερριτίνη αναγνωρίζεται ως μια από τις σημαντικότερες πρωτεΐνες που συμμετέχουν στο μεταβολισμό του σιδήρου. Ο κύριος ρόλος της, είναι η αποθήκευση του σιδήρου, ενώ εντός των τελευταίων χρόνων έχει εμπλακεί σε έναν αριθμό άλλων δραστηριοτήτων. Συγκεκριμένα, παρατηρήθηκε ότι αυξάνεται σε συνθήκες υπερφόρτωσης σιδήρου και φλεγμονής. Αποτελεί μια πρωτεΐνη οξείας φάσης και τα επίπεδα της αυξάνονται σε οξείες φλεγμονώδεις καταστάσεις.

Παρατηρώντας τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης, διαπιστώνουμε ότι τα επίπεδα φερριτίνης ελαφρώς αυξάνονται αμέσως μετά την ολοκλήρωση του πρωτοκόλλου και εξακολουθούν να παρουσιάζουν αύξηση 24 ώρες μετά. Η πορεία αυτή είναι αναμενόμενη διότι, η έντονη και

παρατεταμένη άσκηση αποτελεί στρεσογόνο παράγοντα που έχει ως αποτέλεσμα τον τραυματισμό των κυτταρικών μεμβρανών και την απελευθέρωση φλεγμονωδών παραγόντων και πρωτεϊνών οξειάς φάσης. Λαμβάνοντας παράλληλα υπόψη, ορισμένα δεδομένα της έρευνας που παρουσιάζουν θετική και στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ της αύξησης των επιπέδων φερριτίνης και δεικτών μυϊκού τραυματισμού – φλεγμονής, όπως η κρεατινικήκινάση (CK) και τα TBARS, μπορούμε να δικαιολογήσουμε τα αυξημένα επίπεδα φερριτίνης στον ορό διότι ως πρωτεΐνη οξειάς φάσης αυξήθηκε ως απόκριση στην ασκησιογενή φλεγμονή.

Συμπερασματικά, σύμφωνα με τις παραπάνω αναλύσεις αλλά και με προηγούμενες μελέτες, αντιλαμβανόμαστε ότι καταστάσεις επίπονης άσκησης που ωθούν τον οργανισμό σε ακραίες συνθήκες, μπορεί να οδηγήσουν σε κρίσιμες και στατιστικά σημαντικά μεταβολές τόσο των επιπέδων σιδήρου όσο και των επιπέδων φερριτίνης. Ωστόσο, υπάρχουν μεγάλα περιθώρια βελτίωσης και διεύρυνσης των πεδίων έρευνας, με στόχο την αποσαφήνιση και κατανόηση του συγκεκριμένου φαινομένου. Όπως η συσχέτιση των μεταβολών με περισσότερα ανθρωπομετρικά, προπονητικά, βιοχημικά και αιματολογικά χαρακτηριστικά, η ακριβής μέτρηση και διαλεύκανση του ρόλου περισσότερων σημαντικών πρωτεϊνών του σιδήρου και κυρίως της εινιδίνης, η διεύρυνση του δείγματος των αθλητών προκειμένου να διαμορφώσουμε μια ολοκληρωμένη και εμπεριστατωμένη εικόνα για την αντίδραση του οργανισμού σ' αυτές τις συνθήκες.

## **BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**

1. Grandjean, A.C., *Diets of elite athletes: has the discipline of sports nutrition made an impact?*J Nutr, 1997.**127**(5 Suppl): p. 874S-877S.
2. HA., H., *Nutrition and physical performance. The diet of Greek athletes.*Proc Nutr Soc., 1966.**25**(2): p. 87-90.
3. Economos, C.D., S.S. Bortz, and M.E. Nelson, *Nutritional practices of elite athletes. Practical recommendations.*Sports Med, 1993.**16**(6): p. 381-99.
4. JB, N., *A brief history of iron metabolism.*Biology and Medicine, 1991.**4**(1): p. 1-6.
5. Sheftel AD, M.A., Ponka P., *The long history of iron in the Universe and in health and disease.*BiochimicaetBiophysicaActa (BBA), 2012. **1820**(3): p. 161-87.
6. E., B., *History of iron in medicine.*Blood Cells Mol Dis, 2002.**29**(3): p. 297-308.
7. V, B., *[Vincenzo Menghini and the discovery of iron in the blood]*. Bull Sci Med, 1958. **130**(2): p. 202-5.
8. Laufberger, *Sur la cristallisation de la ferritine.* Bull. Soc. Chim. Biol., 1937.
9. R. A. McCance, E.M.W., *The absorption and excretion of iron following oral and intravenous administration.* J Physiol., 1938. **94**(1): p. 148-154.
10. Bärtsch P, M.H., Friedmann B, *Pseudo-anemia caused by sports.*TherUmsch., 1998. **55**(4): p. 251-255.
11. Viteri, F.E.a.B.T., *Calorie intake and physical work among farmers in Guatemala. Effect of food supplementation and its place in the health programs.*BolOficinaSanitPanam., 1975. **78**(1): p. 58-74.
12. Nielsen, P. and D. Nachtigall, *Iron supplementation in athletes. Current recommendations.*Sports Med, 1998.**26**(4): p. 207-16.
13. Schaer DJ, B.P., Alayash AI, Belcher JD, Vercellotti GM., *Hemolysis and free hemoglobin revisited: exploring hemoglobin and heme scavengers as a novel class of therapeutic proteins.*Blood., 2013. **121**(8): p. 1276-84.
14. Nolan VG, A.A., Baldwin C, Wang L, Ma Q, Wyszynski DF, Farrell JJ, Sebastiani P, Farrer LA, Steinberg MH, *Sickle cell leg ulcers: associations with haemolysis and SNPs in Klotho, TEK and genes of the TGF-beta/BMP pathway.* Br J Haematol., 2006. **133**(5): p. 570-8.
15. Beard, J.L., *Iron biology in immune function, muscle metabolism and neuronal functioning.*J Nutr, 2001.**131**(2S-2): p. 568S-579S; discussion 580S.
16. Finch, C.A. and H. Huebers, *Perspectives in iron metabolism.* N Engl J Med, 1982. **306**(25): p. 1520-8.
17. Herbert, V., *Recommended dietary intakes (RDI) of iron in humans.*AmJClinNutr, 1987. **45**(4): p. 679-86.
18. Zampelas, A., *Διατροφή στα στάδια της ζωής.* 2003: Εκδόσεις Πασχαλίδη.
19. Hurrell, R. and I. Egli, *Iron bioavailability and dietary reference values.*Am J ClinNutr, 2010. **91**(5): p. 1461S-1467S.
20. Beard, J. and B. Tobin, *Iron status and exercise.*Am J ClinNutr, 2000. **72**(2 Suppl): p. 594S-7S.
21. Yip R., B.B., Russell RM, *Present knowledge in nutrition.*ILSI Press, 2001.**311**.
22. Hallberg, L., M. Brune, and L. Rossander, *Iron absorption in man: ascorbic acid and dose-dependent inhibition by phytate.*Am J ClinNutr, 1989. **49**(1): p. 140-4.
23. Hurrell, R.F., M. Reddy, and J.D. Cook, *Inhibition of non-haem iron absorption in man by polyphenolic-containing beverages.*Br J Nutr, 1999.**81**(4): p. 289-95.
24. Tuntipopipat, S., et al., *Chili, but not turmeric, inhibits iron absorption in young women from an iron-fortified composite meal.*J Nutr, 2006.**136**(12): p. 2970-4.
25. Hallberg, L., et al., *Inhibition of haem-iron absorption in man by calcium.*Br J Nutr, 1993.**69**(2): p. 533-40.
26. Adams, E.B., *Nutritional anaemias.* Br J ClinPract, 1968. **22**(12): p. 501-4.

27. Andrews, N.C., *Iron metabolism: iron deficiency and iron overload*. Annu Rev Genomics Hum Genet, 2000.1: p. 75-98.
28. McKie, A.T., et al., *An iron-regulated ferric reductase associated with the absorption of dietary iron*. Science, 2001.291(5509): p. 1755-9.
29. F, B.-A., *Transferrins: molecular mechanisms of iron transport and disorders*. Preface. BiochimBiophysActa., 2012. 1820(3): p. 157-8.
30. Wessling-Resnick, M., *Iron imports. III. Transfer of iron from the mucosa into circulation*. Am J PhysiolGastrointest Liver Physiol, 2006. 290(1): p. G1-6.
31. 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.
32. Papanikolaou, G. and K. Pantopoulos, *Iron metabolism and toxicity*. ToxicolApplPharmacol, 2005. 202(2): p. 199-211.
33. McKie, A.T., et al., *A novel duodenal iron-regulated transporter, IREG1, implicated in the basolateral transfer of iron to the circulation*. Mol Cell, 2000.5(2): p. 299-309.
34. Donovan, A., et al., *The iron exporter ferroportin/Slc40a1 is essential for iron homeostasis*. Cell Metab, 2005.1(3): p. 191-200.
35. Hentze, M.W., M.U. Muckenthaler, and N.C. Andrews, *Balancing acts: molecular control of mammalian iron metabolism*. Cell, 2004.117(3): p. 285-97.
36. Organization, W.H., *The prevalence of anaemia in women: a tabulation of available information*. WHO/MCH/MSM/92.2, 1992.
37. (CDC), C.f.D.C., *CDC criteria for anemia in children and childbearing-aged women*. MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 1989.38(22): p. 400-4.
38. Sifakis, S. and G. Pharmakides, *Anemia in pregnancy*. Ann N Y AcadSci, 2000.900: p. 125-36.
39. Organization, W.H., *Iron deficiency anaemia: assessment, prevention, and control*. WHO/NHD/01.3., 2001.
40. Lanzkron, S., et al., *Systematic review: Hydroxyurea for the treatment of adults with sickle cell disease*. Ann Intern Med, 2008.148(12): p. 939-55.
41. Milman, N., *Iron and pregnancy--a delicate balance*. Ann Hematol, 2006. 85(9): p. 559-65.
42. Fletcher, J. and P.E. Suter, *The transport of iron by the human placenta*. ClinSci, 1969. 36(2): p. 209-20.
43. Kadyrov, M., et al., *Increased fetoplacental angiogenesis during first trimester in anaemic women*. Lancet, 1998.352(9142): p. 1747-9.
44. Pietrangelo, A., *Mechanism of iron toxicity*. AdvExp Med Biol, 2002.509: p. 19-43.
45. Kohgo, Y., et al., *Body iron metabolism and pathophysiology of iron overload*. Int J Hematol, 2008. 88(1): p. 7-15.
46. Crichton, R.R., et al., *Molecular and cellular mechanisms of iron homeostasis and toxicity in mammalian cells*. J InorgBiochem, 2002. 91(1): p. 9-18.
47. Yen, A.W., T.L. Fancher, and C.L. Bowlus, *Revisiting hereditary hemochromatosis: current concepts and progress*. Am J Med, 2006. 119(5): p. 391-9.
48. Pietrangelo, A., *Hereditary hemochromatosis--a new look at an old disease*. N Engl J Med, 2004. 350(23): p. 2383-97.
49. Andrews, N.C., *Disorders of iron metabolism*. N Engl J Med, 1999. 341(26): p. 1986-95.
50. Mann, K.V., et al., *Management of acute iron overdose*. Clin Pharm, 1989. 8(6): p. 428-40.
51. Granick, S., *Structure and physiological functions of ferritin*. Physiol Rev, 1951.31(4): p. 489-511.
52. Torti, F.M. and S.V. Torti, *Regulation of ferritin genes and protein*. Blood, 2002.99(10): p. 3505-16.
53. Theil, E.C., *Ferritin: at the crossroads of iron and oxygen metabolism*. J Nutr, 2003.133(5 Suppl 1): p. 1549S-53S.
54. Joshi, J.G. and M. Clauberg, *Ferritin: an iron storage protein with diverse functions*. Biofactors, 1988.1(3): p. 207-12.

55. Krause A, N.S., Mägert HJ, Schulz A, Forssmann WG, Schulz-Knappe P, Adermann K., *LEAP-1, a novel highly disulfide-bonded human peptide, exhibits antimicrobial activity.* FEBS Lett., 2000. **480**(2-3): p. 147-50.
56. Nemeth, E., et al., *IL-6 mediates hypoferrremia of inflammation by inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin.* J Clin Invest, 2004. **113**(9): p. 1271-6.
57. Peeling, P., *Exercise as a mediator of hepcidin activity in athletes.* Eur J ApplPhysiol, 2010. **110**(5): p. 877-83.
58. Peeling, P., et al., *Athletic induced iron deficiency: new insights into the role of inflammation, cytokines and hormones.* Eur J ApplPhysiol, 2008. **103**(4): p. 381-91.
59. Roecker, L., et al., *Iron-regulatory protein hepcidin is increased in female athletes after a marathon.* Eur J ApplPhysiol, 2005. **95**(5-6): p. 569-71.
60. Peeling, P., et al., *Training surface and intensity: inflammation, hemolysis, and hepcidin expression.* Med Sci Sports Exerc, 2009. **41**(5): p. 1138-45.
61. Troadec, M.B., et al., *Daily regulation of serum and urinary hepcidin is not influenced by submaximal cycling exercise in humans with normal iron metabolism.* Eur J ApplPhysiol, 2009. **106**(3): p. 435-43.
62. CHUNG, M.C.-M., *Structure and function of transferrin.* Biochemical education, 2010. **12**(4).
63. MacGillivray, R.T., et al., *The primary structure of human serum transferrin. The structures of seven cyanogen bromide fragments and the assembly of the complete structure.* J BiolChem, 1983. **258**(6): p. 3543-53.
64. Bailey, S., et al., *Molecular structure of serum transferrin at 3.3-A resolution.* Biochemistry, 1988. **27**(15): p. 5804-12.
65. Carlson, D.L. and R.H. Mawdsley, *Sports anemia: a review of the literature.* Am J Sports Med, 1986. **14**(2): p. 109-12.
66. 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.
67. Koehler, K., et al., *Iron status in elite young athletes: gender-dependent influences of diet and exercise.* Eur J ApplPhysiol, 2012. **112**(2): p. 513-23.
68. Auersperger, I., et al., *Exercise-induced changes in iron status and hepcidin response in female runners.* PLoS One, 2013. **8**(3): p. e58090.
69. Dressendorfer RH, W.C., Amsterdam EA., *Development of offpseudoanemia in marathon runners during a 20-day road race.* JAMA., 1981. **246**(11): p. 1215-8.
70. Peeling, P., et al., *Iron status and the acute post-exercise hepcidin response in athletes.* PLoS One, 2014. **9**(3): p. e93002.
71. Chiu, Y.H., et al., *Early changes of the anemia phenomenon in male 100-km ultramarathoners.* J Chin Med Assoc, 2015. **78**(2): p. 108-13.
72. Otte JA, O.E., Geelkerken RH, Groeneveld AB, Kolkman JJ., *Exercise induces gastric ischemia in healthy volunteers: a tonometry study.* J ApplPhysiol 2001. **91**(2): p. 866-71.
73. Telford RD, S.G., Hahn AG, Cunningham RB, Bryant C, Smith JA., *Footstrike is the major cause of hemolysis during running.* J ApplPhysiol 2003. **94**(1): p. 38-42.
74. M Brune, B.M., H Persson, and L Hallberg, *Iron losses in sweat.* Am J ClinNutr, 1986. **43**: p. 438-443.
75. Janakiraman K, S.S., Sandhu JS., *Intravascular haemolysis during prolonged running on asphalt and natural grass in long and middle distance runners.* J Sports Sci., 2011. **29**(12): p. 1287-92.
76. Telford, R.D. and R.B. Cunningham, *Sex, sport, and body-size dependency of hematology in highly trained athletes.* Med Sci Sports Exerc, 1991. **23**(7): p. 788-94.
77. McInnis, M.D., et al., *The effect of exercise intensity on hematuria in healthy male runners.* Eur J ApplPhysiolOccupPhysiol, 1998. **79**(1): p. 99-105.
78. 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.

79. Karamizrak, S.O., et al., *Evaluation of iron metabolism indices and their relation with physical work capacity in athletes*. Br J Sports Med, 1996.**30**(1): p. 15-9.
80. DellaValle, D.M., *Iron supplementation for female athletes: effects on iron status and performance outcomes*. Curr Sports Med Rep, 2013. **12**(4): p. 234-9.
81. Woods, A., et al., *Four weeks of IV iron supplementation reduces perceived fatigue and mood disturbance in distance runners*. PLoS One, 2014.**9**(9): p. e108042.
82. Eichner, E.R., *Sports anemia, iron supplements, and blood doping*. Med Sci Sports Exerc, 1992.**24**(9 Suppl): p. S315-8.