



ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ ΑΓΩΓΗΣ

ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ-ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ

ΠΤΥΧΙΑΚΗ ΜΕΛΕΤΗ

**Η ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΑΣΚΗΣΗΣ ΣΤΟ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟ ΤΟΥ ΣΙΔΗΡΟΥ ΣΕ ΑΘΛΗΤΕΣ
ΤΟΥ ΥΠΕΡΜΑΡΑΘΩΝΙΟΥ "ΣΠΑΡΤΑΘΛΟΝ"**

Περεντής Παναγιώτης Αθανάσιος

Επιβλέπουσα καθηγήτρια: Σκενδέρη Αικατερίνη

Μέλη επιτροπής: Νομικός Τζώρτζης, Παπανικολάου Γεώργιος

Αθήνα, 2016

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Ολοκληρώνοντας την πτυχιακή μου μελέτη θα ήθελα να πω ένα μεγάλο ευχαριστώ στην επιβλέπουσα καθηγήτρια μου, κ. Σκενδέρη Αικατερίνη, για την πολύτιμη βοήθεια και στήριξη τόσο για τη συγγραφή της εργασίας, όσο και για τις εργαστηριακές αναλύσεις.

Επίσης, θα ήθελα να ευχαριστήσω τα μέλη της επιτροπής, τον κ. Νομικό Τζώρτζη για τη σημαντική βοήθεια στις εργαστηριακές αναλύσεις και τον κ. Παπανικολάου Γεώργιο για όλες τις γνώσεις που μου παρείχε σε όλη τη διάρκεια των σπουδών μου.

Τέλος, ένα πολύ μεγάλο ευχαριστώ θα ήθελα να δώσω στην οικογένεια μου και όσα άτομα είναι δίπλα μου, που με βοήθησαν και με στήριξαν στο να τελειώσω τις σπουδές μου και να πραγματοποιήσω τους στόχους μου.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Σκοπός: Ο σκοπός αυτής της μελέτης είναι η εξέταση και η παρουσίαση της επίδρασης της συμμετοχής στον υπερμαραθώνιο "Σπάρταθλον", στον μεταβολισμό του σιδήρου και της φερριτίνης αθλητών-εθελοντών.

Μεθοδολογία: Το δείγμα της μελέτης αποτελείται από 41 άνδρες υπερμαραθωνοδρόμους αθλητές. Οι αθλητές ολοκλήρωσαν τον αγώνα "Σπάρταθλον" με διαδρομή από την Αθήνα έως τη Σπάρτη (Ελλάδα). Δείγματα αίματος λήφθηκαν πριν την έναρξη του αγώνα (t_0), αμέσως μετά την ολοκλήρωση του (t_1), και 24 ώρες μετά την ολοκλήρωση (t_2).

Αποτελέσματα: Στη στατιστική ανάλυση των δεδομένων της μελέτης, βρέθηκε στατιστικά σημαντική μεταβολή των επιπέδων σιδήρου 24 ώρες μετά την ολοκλήρωση του αγώνα, σε σχέση τόσο με τα αρχικά επίπεδα όσο και με τα επίπεδα αμέσως μετά τη λήξη. Επίσης, παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική μεταβολή των επιπέδων της φερριτίνης αμέσως μετά την ολοκλήρωση του αγώνα και 24 ώρες μετά, σε σχέση με τα αρχικά επίπεδα. Δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των αρχικών επιπέδων σιδήρου και αυτών μετά τον αγώνα, όσο και μεταξύ των επιπέδων φερριτίνης μετά τη λήξη του αγώνα και 24 ώρες μετά.

Συμπεράσματα: Ακραίες συνθήκες άσκησης, όπως είναι η συμμετοχή σε έναν υπερμαραθώνιο, μπορεί να οδηγήσουν σε στατιστικά σημαντικές μεταβολές τόσο των επιπέδων σιδήρου, όσο και των επιπέδων της φερριτίνης.

ABSTRACT

Purpose: The purpose of this study is to investigate and present the effect of participation in ultramarathon "Spartathlon", in the metabolism of iron and ferritin of athletes-volunteers.

Methods: The study sample consists of 41 male ultramarathoners. The athletes completed the "Spartathlon" race, running from Athens to Sparta (Greece). Blood samples were taken pre-race (t0), immediately post-race (t1), and 24 hours post-race(t2).

Results: The analysis of data from the study, found a statistically significant changes in iron levels between 24 hours after race's finish and pre-race /post-race levels. Moreover, statistically significant changes were observed between ferritin levels post-race / 24 hours then and the pre-race levels. There were not observed any statistical significant differences between iron's level pre and post race, or between post race and 24 hours then ferritin's level.

Conclusions: Extreme exercise conditions, such as running an ultramarathon, can lead to statistically significant changes in both iron and ferritin levels.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΘΕΩΡΗΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	5
1. ΥΠΕΡΜΑΡΑΘΩΝΙΟΙ-ΣΠΑΡΤΑΘΛΟΝ	5
1.1. ΓΕΝΙΚΑ ΓΙΑ ΤΟΥΣ ΥΠΕΡΜΑΡΑΘΩΝΙΟΥΣ	5
1.2. ΙΣΤΟΡΙΑ ΤΟΥ ΣΠΑΡΤΑΘΛΟΥ	6
2. ΣΙΔΗΡΟΣ – ΓΕΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ	9
2.1. ΠΕΡΙ ΣΙΔΗΡΟΥ	9
2.2. Ο ΣΙΔΗΡΟΣ ΣΤΟ ΑΝΘΡΩΠΙΝΟ ΣΩΜΑ	11
2.3. ΑΠΩΛΕΙΕΣ ΣΙΔΗΡΟΥ	12
2.4. ΠΕΨΗ, ΑΠΟΡΡΟΦΗΣΗ ΚΑΙ ΜΕΤΑΦΟΡΑ ΣΙΔΗΡΟΥ	13
2.5. ΑΠΟΘΗΚΕΥΣΗ ΣΙΔΗΡΟΥ	18
2.6. ΣΥΝΙΣΤΩΜΕΝΗ ΠΡΟΣΛΗΨΗ ΚΑΙ ΠΗΓΕΣ ΣΙΔΗΡΟΥ	19
2.7. ΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑ ΣΙΔΗΡΟΥ	20
2.8. ΕΛΛΕΙΨΗ ΣΙΔΗΡΟΥ-ΑΝΑΙΜΙΑ	21
2.9. ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΗ ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΕΠΙΠΕΔΩΝ ΣΙΔΗΡΟΥ	23
2.10. ΟΜΟΙΟΣΤΑΣΗ ΣΙΔΗΡΟΥ ΚΑΙ ΕΨΙΔΙΝΗ	24
3. ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ ΣΙΔΗΡΟΥ ΚΑΙ ΑΣΚΗΣΗ	25
3.1. ΕΛΛΕΙΨΗ ΣΙΔΗΡΟΥ ΚΑΙ ΑΣΚΗΣΗ-ΑΘΛΗΤΙΚΗ ΑΝΑΙΜΙΑ	25
3.2. ΑΙΤΙΕΣ ΑΠΩΛΕΙΩΝ ΣΙΔΗΡΟΥ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΑΣΚΗΣΗ	27
3.3. Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΕΨΙΔΙΝΗΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΦΛΕΓΜΟΝΗΣ ΣΤΟ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟ ΤΟΥ ΣΙΔΗΡΟΥ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΑΣΚΗΣΗ	31
3.4. ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΑ ΣΙΔΗΡΟΥ ΣΕ ΑΘΛΗΤΕΣ	36
3.5. ΥΠΕΡΜΑΡΑΘΩΝΙΟΙ ΚΑΙ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ ΣΙΔΗΡΟΥ	38
ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	40
1. ΣΚΟΠΟΣ	40
2. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ	40
3. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	43
4. ΣΥΖΗΤΗΣΗ-ΣΧΟΛΙΑΣΜΟΣ	45
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	48

ΘΕΩΡΗΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. ΥΠΕΡΜΑΡΑΘΩΝΙΟΙ-ΣΠΑΡΤΑΘΛΟΝ

1.1. ΓΕΝΙΚΑ ΓΙΑ ΤΟΥΣ ΥΠΕΡΜΑΡΑΘΩΝΙΟΥΣ

Οι υπερμαραθώνιοι, στις μέρες μας, είναι ένα πολύ συνηθισμένο αγώνισμα υπεραντοχής και πραγματοποιούνται σε πολλά μέρη ανά τον κόσμο. Υπάρχουν πολλοί οργανωμένοι, επαγγελματίες αθλητές που ασχολούνται με το άθλημα. Ιστορικά, τα πρώτα αγωνίσματα φαίνεται να είχαν ξεκινήσει να γίνονται στην Αμερική πριν από περίπου 150 χρόνια, ως αγώνες περπατήματος. Το έτος 1867 ο Αμερικάνος Edward Payson περπάτησε μέσα σε 25 μέρες από το Πόρτλαντ έως το Σικάγο. Επίσης, είχε επιτυχώς περπατήσει 100 μίλια σε λιγότερο από 23 ώρες και 500 μίλια σε λιγότερο από 6 ημέρες. Σύντομα και άλλοι παρασύρθηκαν και επιχείρησαν να καλύψουν ανάλογες αποστάσεις. Λίγο αργότερα δημιουργήθηκε μια σειρά οργανωμένων αγώνων, διάρκειας 6 ημερών που ονομάστηκε 'The long distance Championship of the world', που περιελάμβαναν τρέξιμο/περπάτημα και άρχισαν να προσελκύουν πλήθως θεατών και να έχουν σημαντικά έπαθλα για τους νικητές.

Η δημοτικότητα των υπερμαραθωνίων, όμως, έμεινε σε χαμηλά επίπεδα έως το 1921, όταν και επανήλθε. Στη Νότια Αφρική, ξεκίνησε ο γνωστός και ως 'μαραθώνιος των συντρόφων' στην μνήμη των πεσόντων Νοτιοαφρικανών στρατιωτών κατά τη διάρκεια του Α' Παγκοσμίου Πολέμου. Στην πρώτη διοργάνωση συμμετείχαν 34 δρομείς. Αποτελείται από μία διαδρομή 90 χλμ (Pietermaritzburg-Durban) και έχει πολύ μεγάλη συμμετοχή έως και σήμερα, προσελκύοντας πάνω από 13000 άτομα κάθε χρόνο. Το 1950 ξεκίνησε ο υπερμαραθώνιος Λονδίνο-Μπρίτον και μετά το 1970 ήταν η περίοδος που πραγματικά άρχισε το παγκόσμιο ενδιαφέρον για τους υπερμαραθώνιους να μεγαλώνει (1)(2).

Στις μέρες μας πραγματοποιούνται εκατοντάδες υπερμαραθώνιοι σε ετήσια βάση, σε διάφορα μέρη του κόσμου. Μερικοί από τους πιο δημοφιλείς αλλά και απαιτητικούς υπερμαραθώνιους παγκοσμίως είναι: ο Μαραθώνιος de Sables που αποτελείται από 154 μίλια στην έρημο, ο Jungle Ultra που περιέχει διαδρομή 143 μιλίων στην έρημο του Περού, ο μαραθώνιος Badwater 135 μιλίων, το Σπάρταθλον και ο Iditarod Invitational που

περιλαμβάνει 1000 μίλια στην τούνδρα της Αλάσκας (3).

Είναι δεδομένο πλέον πως οι υπερμαραθώνιοι έχουν μεγάλη απήχηση. Όλο και περισσότεροι δρομείς θέλουν και τολμούν να δοκιμάσουν τα ψυχικά και σωματικά τους όρια πραγματοποιώντας τέτοιες διαδρομές, με το επίπεδο να ανεβαίνει συνεχώς. Όπως είναι λογικό, αυξάνεται και το ενδιαφέρον επιστημόνων και ερευνητών υγείας για αυτούς τους αθλητές, και για θέματα όπως η βελτίωση της απόδοσης, η σωστή αποκατάσταση μετά από έναν αγώνα, η πρόληψη τραυματισμών και προβλημάτων υγείας που μπορεί να προκύψουν από τέτοιες καταστάσεις, οι διατροφικές τους απαιτήσεις κ.ά.

1.2. ΙΣΤΟΡΙΑ ΤΟΥ ΣΠΑΡΤΑΘΛΟΥ

Το 1982 επιχειρήθηκε για πρώτη φορά να πραγματοποιηθεί η διαδρομή Μαραθώνας-Σπάρτη μέσα σε 36 ώρες, όπως την είχε διανύσει ο αρχαίος Έλληνας Φειδιππίδης. Αποδείχθηκε ότι είναι δυνατόν να επιτευχθεί και έτσι πραγματοποιήθηκε για πρώτη φορά το Σπάρταθλον (1).

Η ιδέα για τη διεξαγωγή του αγωνίσματος του Σπάρταθλου έχει τις ρίζες της στην αρχαία ελληνική ιστορία. Το 490 π.Χ. πραγματοποιήθηκε η μάχη του Μαραθώνα, μια από τις μεγαλύτερες μάχες του αρχαίου κόσμου μεταξύ των Αθηναίων και των Περσών. Η νίκη των Αθηναίων συνέβαλε τα μέγιστα στην απώθηση των Περσών και τη νίκη των Ελλήνων ενάντια στην περσική εισβολή. Σε αυτή τη μάχη λοιπόν οφείλεται η ιδέα του Σπάρταθλου.

Κατά τη διάρκεια της μάχης, ένας Αθηναίος αγγελιοφόρος, ο Φειδιππίδης, στάλθηκε στη Λακωνία της Πελοποννήσου για να ειδοποιήσει τους Σπαρτιάτες για την Περσική εισβολή και να ζητήσει βοήθεια για την απομάκρυνση του κινδύνου από τον ελληνικό χώρο. Σύμφωνα με τον αρχαίο Έλληνα ιστορικό Ηρόδοτο, ο Φειδιππίδης κατέφθασε στην Σπάρτη μόλις μία μέρα μετά από την αναχώρησή του.

Η ιδέα για την αναβίωση αυτού του άθλου μέσω ενός αγωνίσματος, ανήκε στον Άγγλο πτέραρχο John Foden, φιλέλληνα και λάτρη της αρχαίας ελληνικής ιστορίας. Θέλησε να διαπιστώσει εάν είναι δυνατόν, ένας άνθρωπος να καλύψει τη διαδρομή Αθήνα-Σπάρτη (όπως είχε κάνει ο Φειδιππίδης) μέσα σε 36 ώρες. Όντας και ο ίδιος δρομέας μεγάλων αποστάσεων αποφάσισε να το δοκιμάσει μαζί με άλλους τέσσερις συναδέλφους του. Το φθινόπωρο του 1982 δοκίμασαν να το πραγματοποιήσουν, ακολουθώντας τη διαδρομή όσο πιο πιστά γινόταν στην περιγραφή του Ηρόδοτου. Κατάφερε να φθάσει στη Σπάρτη μετά από 36 ώρες τρεξίματος (8-9 Οκτωβρίου) ενώ άλλοι δύο από την ομάδα του

κατάφεραν επίσης να ολοκληρώσουν τη διαδρομή, ο John Scholten σε 35 ώρες και ο John McCarthy σε κάτι λιγότερο από 40 ώρες. Απέδειξαν ότι ο Ηρόδοτος είχε δίκιο και αυτός ο άθλος, που μέχρι τότε ακουγόταν σαν θρύλος, μπορούσε να πραγματοποιηθεί. Μετά την επιτυχία τους, ο Foden σκέφτηκε την καθιέρωση ενός αγωνίσματος, όπου μεγάλοι δρομείς απ' όλο τον κόσμο θα έρχονται στην Ελλάδα για να τρέξουν αυτή τη διαδρομή.

Το πρώτο διεθνές Σπάρταθλον πραγματοποιήθηκε το 1983 με συμμετοχές 45 αθλητών από 11 χώρες, συμπεριλαμβανομένης και της Ελλάδας. Μόλις ένα έτος μετά, και με βάση την επιτυχία που είχε η πρώτη διεξαγωγή, δημιουργήθηκε η "Διεθνής Ομοσπονδία Σπάρταθλου" (I.S.A.). Από τότε, ο αγώνας διοργανώνεται κάθε Σεπτέμβρη, ίδια εποχή με την πραγματοποίηση της πρώτης διαδρομής από το Φειδιππίδη. Ακολουθώντας το ολυμπιακό ιδεώδες και την παράδοση από την αρχαία ελληνική ιστορία, το Σπάρταθλον είναι πλέον ένα από τα μεγαλύτερα αγωνίσματα υπεραντοχής παγκοσμίως. Αθλητές από όλο τον κόσμο καταφθάνουν ετησίως, για να πάρουν μέρος σε αυτόν τον αγώνα και να τιμήσουν με τον τρόπο τους την ιστορία του.

Το Σπάρταθλον θεωρείται από τα δυσκολότερα αγωνίσματα στον κόσμο. Η διαδρομή περιλαμβάνει δύσβατους δρόμους και λασπώδη χωμάτινα μονοπάτια, αμπελώνες και ελαιώνες και απότομες πλαγιές. Το δυσκολότερο κομμάτι είναι η ανάβαση 1200 μέτρων και η κάθοδος του Παρθενίου όρους. Αυτό είναι ένα βουνό γεμάτο με βράχια και θάμνους, όπου λέγεται ότι ο Φειδιππίδης συνάντησε το θεό Πάνα. Εξακολουθεί να μην υπάρχει μονοπάτι πάνω στο βουνό, που σαρώνεται από ισχυρούς ανέμους, ενώ η θερμοκρασία μπορεί να είναι κάτω από 4°C. Η ανάβαση πραγματοποιείται με τη βοήθεια αναβοσβηνόμενων χρωματιστών φώτων και αποτελεί μία πρόκληση για την ανθρώπινη αντοχή και ψυχική δύναμη. Το σημείο της κορυφής του βουνού είναι το πλέον εξαντλητικό και οι δρομείς διασχίζουν έναν δρόμο που μία ανηφορίζει και μία κατηφορίζει πάνω σε λόφους, πριν αρχίσει η κάθοδος προς τη Σπάρτη. Ακόμα και κορυφαίοι αθλητές που έρχονται να αγωνιστούν είναι πιθανό να αρχίσουν να έχουν παραισθήσεις σε αυτό το σημείο. Συνεχίζουν με ό,τι απόθεμα ενέργειας τους έχει μείνει, έχοντας πάψει να αντιλαμβάνονται πολλά πράγματα, προσηλωμένοι στην πορεία προς το άγαλμα του Λεωνίδα στη Σπάρτη και τον τερματισμό.

Στις περισσότερες περιπτώσεις, περίπου το ένα τρίτο των αθλητών που ξεκινούν από την Αθήνα καταφέρνουν να ολοκληρώσουν όλη την πορεία μέχρι τη Σπάρτη. Στόχος των συμμετεχόντων είναι η κάλυψη της διαδρομής εντός του χρονικού ορίου των 36 ωρών. Η

κύρια φιλοδοξία είναι η κατάρριψη προηγούμενων ρεκόρ, γενικών αλλά και προσωπικών για κάθε αθλητή που συμμετέχει ξανά και ξανά. Οι αθλητές που καταφέρνουν να φτάσουν στη Σπάρτη συνήθως δεν έχουν λόγια για να περιγράψουν τα συναισθήματα που νοιώθουν. Το Σπάρταθλον είναι μια απερίγραπτη προσωπική εμπειρία, την οποία οι αθλητές ονειρεύονται για χρόνια να ζήσουν, αναβιώνοντας τον άθλο του αρχαίου αγγελιοφόρου, παίρνοντας το ρόλο ενός σύγχρονου Φειδιππίδη. Απαιτούνται ολόκληρα χρόνια προπόνησης, για να μπορεί τελικά κάποιος να έχει τη φυσική κατάσταση για να μπορεί να αντέξει το σώμα του, αλλά και να έχει τα ψυχικά αποθέματα για να ανταποκριθεί στις απαιτήσεις και τις δυσκολίες αυτού του αγώνα (4).

Οι απαιτήσεις της διαδρομής είναι μεγάλες ενώ συχνά μπορεί να υπάρξουν δυσμενείς καιρικές συνθήκες. Για την υποστήριξη των αθλητών, κάθε 3-5χλμ υπάρχουν σταθμοί ανεφοδιασμού τροφίμων, υγρών και προσωπικών ειδών. Υπάρχει αστυνομική και ιατρική επίβλεψη του αγώνα από ιατρούς, φυσικοθεραπευτές και οχήματα έκτακτης ανάγκης διαθέσιμα καθ' όλη τη διάρκεια της διοργάνωσης.

Υπάρχουν 75 σημεία ελέγχου (checkpoints), από όπου οι αθλητές πρέπει να περνούν εντός συγκεκριμένου χρονικού ορίου. Σε περίπτωση, που κάποιος αθλητής δεν προλάβει, ακυρώνεται από τον αγώνα. Στον ακόλουθο πίνακα φαίνεται η διαδρομή του αγώνα χωρισμένη σε τμήματα, κάτι που βοηθά τους αθλητές να σχεδιάσουν τη στρατηγική τους και τον ρυθμό που θα ακολουθήσουν έως τον τερματισμό (4).

Πίνακας 1: Checkpoints του αγώνα του Σπάρταθλου (4)

Race Section	Check Point No	Distance From Athens	Final Point Closes	Distance for Sector	Max Time
ATHENS TO CORINTH	0 - 22	81 KM	16:30 FRIDAY	81 KM	9:30 HOURS
CORINTH TO NEMEA	22-35	124 KM	23:00 FRIDAY	43 KM	6:30 HOURS
NEMEA TO LYRKIA	35-43	148,4 KM	03:30 SATURDAY	24,5 KM	4:00 HOURS
LYRKIA TO NESTANI	43 -52	172 KM	07:30 SATURDAY	23,5 KM	4:30 HOURS
NESTANI TO TEGEA	52-60	195 KM	11:00 SATURDAY	23 KM	3:30 HOURS
TEGEA TO SPARTA	60-75	245,3 KM	19:00 SATURDAY	50,3 KM	8:00 HOURS

2. ΣΙΔΗΡΟΣ – ΓΕΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

2.1. ΠΕΡΙ ΣΙΔΗΡΟΥ

Ο σίδηρος είναι το πιο άφθονο χημικό στοιχείο στον πλανήτη Γη, σχηματίζοντας ένα μεγάλο μέρος του εξωτερικού και του εσωτερικού πυρήνα της Γης, ενώ αποτελεί το τέταρτο κατά σειρά πιο άφθονο στοιχείο του φλοιού της. Η ζωή στη Γη εκτιμάται ότι άρχισε πριν από περίπου 3,5 δισεκατομμύρια χρόνια όταν στην ατμόσφαιρα δεν υπήρχε σχεδόν καθόλου οξυγόνο. Ένας βασικότατος παράγοντας στον οποίο οφείλεται η δυνατότητα ανάπτυξης ζωής σε αυτές τις συνθήκες ήταν η μεταφορά ηλεκτρονίων από ορυκτές πηγές (κυρίως δισθενούς σιδήρου, σουλφιδίου και υδρογόνου) σε αποδέκτες ηλεκτρονίων οδηγώντας στην καθήλωση των οξειδίων του άνθρακα, που εξαντλούσαν την κλίση οξειδοαναγωγής και ταυτόχρονα δημιουργούσαν οργανικές ενώσεις. Σύμφωνα με τον Günter Wächtershäuser, βασικό υποστηρικτή της θεωρίας του κόσμου του σιδήρου-θείου, αυτή η πρώιμη βιοχημεία αφορούσε περιοχές με ορυκτές επιφάνειες, κοντά σε βαθιές υδροθερμικές αναβλύσεις. Η θεωρία αυτή προϋποθέτει ότι, μια πρώιμη μορφή μεταβολισμού υπήρχε ήδη και ότι θα μπορούσαν να παραχθούν όλο και πιο σύνθετες ενώσεις (5).

Αρκετά δισεκατομμύρια χρόνια μετά, φτάσαμε στην εξελιγμένη μορφή του Homo Sapiens. Υπάρχουν καταγραφές ότι στην Εποχή του Σιδήρου (1200-1000 π.Χ.) οι Ασσύριοι και κάποιοι Μεσογειακοί λαοί, άρχισαν να χρησιμοποιούν το σίδηρο για φαρμακευτικούς σκοπούς. Φαντάζει αδιανόητο ότι οι "σοφοί" της εποχής είχαν ήδη παρατηρήσει κάποιες απ' τις χρησιμότητες του σιδήρου σε κάποιες ασθένειες, μια και η συνειδητοποίηση της βιολογικής αξίας του σιδήρου ήρθε πολύ μετά. Το έτος 1713, ανακαλύφθηκε η ύπαρξη αυτού του μετάλλου στο σώμα από τους Lemmery και Geofgroy. Αναφορά θα μπορούσε να γίνει και στον γιατρό Nicholas Monarde, ο οποίος τον 16ο αιώνα χρησιμοποιούσε σίδηρο για μια σειρά παθήσεων όπως η ουρική αρθρίτιδα, η ακμή και η αλωπεκία, που σήμερα γνωρίζουμε ότι δεν σχετίζονται με την ομοιοστάση του σιδήρου (6) (7).

Τον 18ο αιώνα ο μεγάλος χημικός Lavoisier ανακάλυψε πως η αλληλεπίδραση μορίων

σιδήρου και οξυγόνου μπορεί να οδηγήσει στη δημιουργία τοξικών ριζών, αλλά οι οργανισμοί έχουν καταφέρει να δημιουργήσουν μια σειρά μηχανισμών αντιμετώπισής τους, χρησιμοποιώντας παράλληλα την αντίδραση των δύο αυτών στοιχείων προς όφελος τους (5).

Ο Vincenzo Menghini ήταν ο πρώτος που διαπίστωσε ότι, η ποσότητα του σιδήρου στο αίμα συγκεντρώνεται στα ερυθρά αιμοσφαίρια. Η ανακάλυψη αυτή κοινοποιήθηκε στην Ακαδημία των Επιστημών του Ινστιτούτου της Μπολόνια στις 21 Απριλίου, 1746. Αυτός και οι συνάδελφοι του, Ercole Lelli και Giandomenico Campedelli, εξέτασαν δείγματα αίματος από θηλαστικά, πουλιά, ψάρια και άνθρωπο. Αφού χώρισαν τα διάφορα τμήματα και τα παρατήρησαν με το μικροσκόπιο, τα αποξήραναν, τα έκαψαν και αναζήτησαν την ύπαρξη σιδήρου χρησιμοποιώντας ένα απλό μαχαίρι με μαγνητική λεπίδα. Έτσι ταυτοποίησαν την ύπαρξη του σιδήρου (8). Αναφορά, επίσης, πρέπει να γίνει και για τη νόσο "χλώρωση", μια ασθένεια των θηλυκών εφήβων μέχρι περίπου τη 2η δεκαετία του περασμένου αιώνα, με συμπτώματα όπως κεφαλαλγία, απώλεια όρεξης και έντονη κόπωση. Ο σίδηρος χρησιμοποιούνταν ευρέως για τη θεραπεία της, χωρίς όμως να είχε αποδειχθεί κάποια θεωρία πίσω απ' αυτή τη χρήση. Σήμερα γνωρίζουμε ότι, μία από τις αιτίες της νόσου ήταν η έλλειψη σιδήρου (9).

Κατά τη διάρκεια του 20ου αιώνα, έγιναν τα μεγαλύτερα βήματα για την ανακάλυψη της ομοιότητας και των λειτουργιών του σιδήρου στον ανθρώπινο οργανισμό. Στη δεκαετία του 20' ταυτοποιήθηκε ότι ο σίδηρος βρίσκεται στο πλάσμα του ανθρώπινου αίματος, αντίθετα με τις μέχρι τότε αντιλήψεις ότι, δείγματα σιδήρου που είχαν βρεθεί στο αίμα προέρχονταν από την αιμοσφαιρίνη ή την αιμόλυση. Το 1937 ο Τσέχος φυσιολόγος Vilém Laufberger, ανακάλυψε την φερριτίνη. Το 1945, οι Holmberg και Laurell ανακάλυψαν τη σιδηροδεσμευτική πρωτεΐνη πλάσματος (Tf) (5). Δεκαετίες μετά, πραγματοποιήθηκαν κάποιες σημαντικές μελέτες που αφορούσαν στη ρύθμιση της απορρόφησης του σιδήρου. Φάνηκε πως κατά την αναιμία, προερχόμενη από αιμοραγία ή αιμολυτικούς παράγοντες, η απορρόφηση του σιδήρου αυξάνεται σημαντικά (10). Το ίδιο συνέβαινε σε περιπτώσεις υποξίας ή έλλειψης σιδήρου, ενώ σε περίπτωση πολυκυτταραιμίας βρέθηκε πως καταστέλεται η απορρόφηση, όπως και κατά την παρεντερική φόρτιση με σίδηρο (11).

Όλα τα παραπάνω δείχνουν τη χρησιμότητα του σιδήρου στη ζωή του ανθρώπου. Είναι ένα στοιχείο που, όπως έχει φανεί είχε κινήσει το ενδιαφέρον όσων ασχολούνταν με την υγεία από την αρχαιότητα. Έναν αιώνα πριν, άρχισαν να γίνονται μεγάλες ανακαλύψεις για το ρόλο και τις λειτουργίες του σιδήρου στον ανθρώπινο οργανισμό. Πλέον

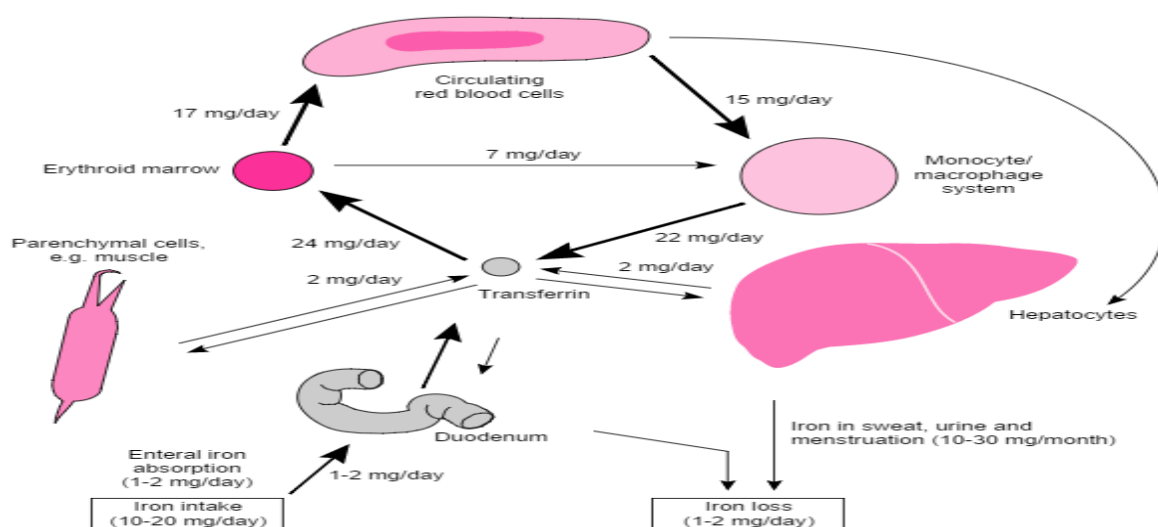
γνωρίζουμε πολλά γύρω από την ομοιόσταση, τη μεταφορά, την πρόσληψη σιδήρου, καθώς και την περιεκτικότητα όλων των τροφίμων σε αυτόν. Πολλές είναι και οι γνωστές συνέπειες έλλειψης ή υπερπλήρωσης σιδήρου στην ανθρώπινη υγεία. Τα παραπάνω, όπως και ο ρόλος του σιδήρου κατά την άσκηση θα αναλυθούν στη συνέχεια.

2.2. Ο ΣΙΔΗΡΟΣ ΣΤΟ ΑΝΘΡΩΠΙΝΟ ΣΩΜΑ

Το σώμα ενός μέσου ατόμου περιέχει μεταξύ 3-5 g σιδήρου ή 38 mg/kg σωματικού βάρους για τις γυναίκες ή 50 mg/kg σωματικού βάρους για τους άνδρες. Ο περισσότερος σίδηρος στο ανθρώπινο σώμα βρίσκεται στις πρωτεΐνες αιμοσφαιρίνη και μυοσφαιρίνη. Πιο συγκεκριμένα, περίπου το 65% του σιδήρου βρίσκεται στην αιμοσφαιρίνη και κοντά στο 10% βρίσκεται στη μυοσφαιρίνη, αντίστοιχα. Επίσης, ένα μέρος του σιδήρου (1-5% συνολικά) αποτελεί συστατικό ενζύμων και βιολογικών συστημάτων (όπως της μεταφοράς ηλεκτρονίων στα μιτοχόνδρια), ενώ ο υπόλοιπος σωματικός σίδηρος βρίσκεται στο αίμα ή είναι αποθηκευμένος. Ο σίδηρος αποθηκεύεται στο ανθρώπινο σώμα με τη μορφή της φερριτίνης και της αιμοσιδηρίνης στο ήπαρ, στον μυελό των οστών και στους μύες και μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την ερυθροποίηση, όταν χρειάζεται. Τέλος, πολύ μικρή ποσότητα (0,1-0,2%) υπάρχει στην τρανσφερίνη, την εξωκυτταρική μεταφορική πρωτεΐνη. Άλλοι παράγοντες που επηρεάζουν την ποσότητα σιδήρου στον ανθρώπινο σώμα πέρα από το σωματικό βάρος αποτελούν η ηλικία, το στάδιο ανάπτυξης, το φύλο και ένα πλήθος άλλων καταστάσεων (12, 13).

Το παρακάτω σχήμα συνοψίζει την κατανομή και το ισοζύγιο του σιδήρου στον οργανισμό.(12)

Σχήμα 1: Ισοζύγιο του σιδήρου στον ανθρώπινο οργανισμό



Ο Σίδηρος είναι ένα στοιχείο μετάπτωσης που μπορεί να βρίσκεται στις οξειδωμένες μορφές που κυμαίνονται από -2 έως +6. Σε βιολογικά συστήματα, όπως του ανθρώπινου οργανισμού, συναντάμε κυρίως τις καταστάσεις +2, +3 και πιο σπάνια τη +4 (14).

Η αλληλομετατροπή των καταστάσεων οξείδωσης του σιδήρου αποτελεί όχι μόνο ένα μηχανισμό μέσω του οποίου ο σίδηρος συμμετέχει στη μεταφορά ηλεκτρονίων, αλλά και ένα μηχανισμό με τον οποίο, ο σίδηρος μπορεί να δεσμεύσει αντιστρεπτά διάφορους υποκαταστάτες. Ο σίδηρος μπορεί να συνδεθεί με πολλούς υποκαταστάτες (κυρίως οξυγόνο, άζωτο και θείο) λόγω των κενών "d τροχιακών" του. Αυτή η ικανότητα του σιδήρου τον κάνει να έχει τόσο σημαντικό ρόλο για τον ανθρώπινο οργανισμό, καθώς δρα ως καταλύτης διαφόρων μεταβολικών αντιδράσεων, αλλά και ως δεσμευτής ελευθέρων ριζών (14).

Επιπλέον, ο σίδηρος έχει σημαντικό ρόλο και σε κάποιες άλλες λειτουργίες στο ανθρώπινο σώμα. Συντελεί στη σωστή λειτουργία του ανασοποιητικού συστήματος, στη σωματική και διανοητική ανάπτυξη, αλλά και στην σωστή ανάπτυξη του εμβρύου κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης (14, 15).

2.3. ΑΠΩΛΕΙΕΣ ΣΙΔΗΡΟΥ

Ο σίδηρος αποβάλλεται από το ανθρώπινο σώμα κυρίως από τρία διαφορετικά σημεία: το γαστρεντερικό σωλήνα, το δέρμα και τους νεφρούς. Σημαντικός παράγοντας απώλειας σιδήρου, αποτελεί επίσης η έμμηνος ρύση στις γυναίκες. Οι ημερήσιες απώλειες σιδήρου ενός μέσου ενήλικου άνδρα (με φυσιολογικά αποθέματα σιδήρου) υπολογίζονται περίπου 0,9-1 mg/ημέρα (12-14mg/kg σωματικού βάρους). Διαφορές στην απώλεια μπορεί να υπάρξουν λόγω διαφορετικού φύλου, φυλής και ηλικίας (16, 17).

Από τη συνολική ποσότητα σιδήρου που χάνεται καθημερινά από έναν ανθρώπινο οργανισμό, η περισσότερη χάνεται από το γαστρεντερικό σωλήνα. Περίπου 0,6 mg σιδήρου χάνονται με αυτό τον τρόπο, περίπου 0,45 mg οφείλονται σε φυσιολογική μικροσκοπική απώλεια αίματος, ενώ 0,15 mg σε απώλειες στη χολή. Σίδηρος χάνεται επίσης από το δέρμα (0,2-0,3 mg) λόγω απώλειας νεκρών επιφανειακών κυττάρων. (18) Η απώλεια σιδήρου στα ούρα εκτιμάται περίπου 0,05 mg/ημέρα σε φυσιολογικές συνθήκες, αλλά μπορεί να αυξηθεί σημαντικά σε περιπτώσεις αιμόλυσης. (19) Τέλος, μια

μικρή ποσότητα σιδήρου υπάρχει στον ανθρώπινο ιδρώτα (6-12μg/L) και οι απώλειες επηρεάζονται από διάφορους παράγοντες όπως η θερμοκρασία και η φυσική δραστηριότητα (20).

Σημαντική διαφορά στη μέση ημερήσια απώλεια σιδήρου παρατηρείται στις προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, εξαιτίας της απώλειας αίματος κατά την έμμηνο ρύση. Η μέση απώλεια ανέρχεται σε 1,3-1,4 mg/ημέρα ενώ σε κάποιες περιπτώσεις φθάνει ακόμα μεγαλύτερα επίπεδα. Κατά τον καταμήνιο κύκλο, χάνονται περίπου 35-80 mL αίματος το οποίο έχει περιεκτικότητα σε σίδηρο 0,5 mg/100 mL. Έτσι, χάνονται πάνω από 17,5 mg σιδήρου ανά έμμηνο ρύση (21).

2.4. ΠΕΨΗ, ΑΠΟΡΡΟΦΗΣΗ ΚΑΙ ΜΕΤΑΦΟΡΑ ΣΙΔΗΡΟΥ

Πέψη και απορρόφηση του σιδήρου

Ο σίδηρος που λαμβάνεται από τα τρόφιμα, συναντάται σε δύο μορφές: τον αιμικό και τον μη αιμικό σίδηρο. Ο αιμικός ή δισθενής (Fe^{2+}) σίδηρος προέρχεται κυρίως από την αιμοσφαιρίνη και τη μυοσφαιρίνη, οπότε βρίσκεται στο κρέας και τα ψάρια. Ο μη αιμικός ή τρισθενής σίδηρος (Fe^{3+}) υπάρχει στα φυτικά προϊόντα, στο γάλα και τα αυγά. Τα δύο είδη σιδήρου διαφέρουν σε κάποια σημεία όσον αφορά την πέψη και την απορρόφησή τους. Ο αιμικός σίδηρος εκτιμάται ότι αντιστοιχεί στο 10-15% του συνολικού σιδήρου που λαμβάνει ένα μέσο άτομο (για άτομα που καταναλώνουν κανονικά κρέας), αλλά μπορεί τελικά να συνεισφέρει σε ποσοστό άνω του 40% στον συνολικά απορροφούμενο σίδηρο, λόγω της μεγαλύτερης απορρόφησής του (22). Ο μη αιμικός σίδηρος αποτελεί αρκετά μεγαλύτερο μέρος του συνολικού σιδήρου που λαμβάνεται από τη διατροφή, αλλά απορροφάται πολύ λιγότερο σε σχέση με τον αιμικό (23).

Η διαδικασία της απορρόφησης του αιμικού σιδήρου ξεκινά από την υδρόλυση του από το πρωτεϊνικό τμήμα, δηλαδή τη σφαιρίνη. Αυτή η διαδικασία πραγματοποιείται στο στομάχι και στο λεπτό έντερο από πρωτεάσες. Ο αιμικός σίδηρος παραμένει διαλυτός στο λεπτό έντερο, λόγω αποικοδόμησης της σφαιρίνης και του αλκαλικού pH. Η διαδικασία της απορρόφησης έχει τη μέγιστη αποτελεσματικότητα στο δωδεκαδάκτυλο του λεπτού εντέρου. Εκεί γίνεται υδρόλυση της αίμης από το σίδηρο, μέσω του ενζύμου της οξυγονάσης της αίμης, σε ανόργανο, δισθενή σίδηρο και πρωτοπορφυρίνη. Ο σίδηρος

που έχει απελευθερωθεί, μπορεί πλέον να χρησιμοποιηθεί απ' τα κύτταρα του εντερικού βλεννογόνου ή να μεταφερθεί για χρήση σε άλλους ιστούς (16, 22).

Ο μη αιμικός σίδηρος βρίσκεται συνδεδεμένος με συστατικά των τροφίμων. Διάφορα ένζυμα, όπως η πρωτεάση πεψίνη και το υδροχλωρικό οξύ, συντελούν στην απελευθέρωση του σιδήρου από αυτά τα συστατικά. Το μεγαλύτερο ποσοστό του απελευθερωμένου μη αιμικού σιδήρου έχει τη μορφή τρισθενούς σιδήρου. Στο περιβάλλον με χαμηλό pH, που επικρατεί στο στομάχι, αρκετή ποσότητα του τρισθενούς σιδήρου ανάγεται σε δισθενή, ενώ ο υπόλοιπος παραμένει σε διαλυτή μορφή. Ο δισθενής σίδηρος, όμως, που περνά στο λεπτό έντερο μπορεί να οξειδωθεί εκ νέου σε τρισθενή σίδηρο, λόγω του αλκαλικού περιβάλλοντος. Στην ψηκτροειδή παρυφή των εντεροκυττάρων στο δωδεκαδάκτυλο, με τη βοήθεια του κυτοχρώματος b, ανάγεται επιπλέον ποσότητα τρισθενούς σιδήρου σε δισθενή (24).

Ο σίδηρος στη δισθενή του μορφή, απορροφάται πλέον από τα βλεννογόνα κύτταρα της ψηκτροειδούς παρυφής, αφού συνδεθεί με διάφορους πρωτεϊνικούς μεταφορείς, που υπάρχουν σε αυτά τα κύτταρα. Τέτοιοι μεταφορείς είναι οι πρωτεΐνες DCT1 και DMT1. Είναι πιθανό, η σύνθεση των δύο αυτών μεταφορέων να επηρεάζεται από την κατάσταση των αποθηκών σιδήρου στον οργανισμό (25). Ο σίδηρος στα εντερικά κύτταρα μπορεί να αποθηκευτεί με τη μορφή της φερριτίνης και να αποβληθεί με την απόπτωση των κυττάρων, ή να εξέλθει στο πλάσμα. Ο σίδηρος πριν εξέλθει στο πλάσμα, οξειδώνεται εκ νέου στην τρισθενή μορφή με τη βοήθεια ενδοοξειδασών (24, 26).

Επειδή η ποσότητα σιδήρου που αποβάλλεται καθημερινά από τον οργανισμό δεν μπορεί να είναι απόλυτα ρυθμισμένη, η ποσότητα που τελικά θα απορροφηθεί αποτελεί μια κρίσιμη ελεγχόμενη διαδικασία. Σε κανονικές συνθήκες, ένα μέσο άτομο απορροφά τελικά περίπου 1-2g σιδήρου ανά ημέρα (ίσως μόλις το 10-15% αυτού που λαμβάνει συνολικά). Με αυτόν τον τρόπο, αντισταθμίζονται απώλειες που μπορεί να υπάρξουν από: καταστροφή εντερικών επιθηλιακών κυττάρων, απολέπιση του δέρματος, απώλεια ούρων, αίματος ή ιδρώτα (27). Σε περιπτώσεις όπου οι ανάγκες του οργανισμού σε σίδηρο είναι αυξημένες, όπως στην εγκυμοσύνη ή όταν απαιτείται αύξηση της ερυθροποίησης, η απορρόφηση του σιδήρου ενισχύεται. Αντιθέτως, σε περιπτώσεις μεγάλης πρόσληψης σιδήρου, η απορρόφηση μπορεί να μειωθεί. Παρόλα αυτά, επειδή δεν υπάρχει ένα ενεργό σύστημα απέκκρισης του περιττού σιδήρου, σε περιπτώσεις υπερπρόσληψης ή όταν η διαδικασία απορρόφησης σιδήρου είναι ελαττωματική ή παρακάμπτεται (μεταγγίσεις αίματος), μπορεί να γίνει υπερφόρτωση του οργανισμού σε

σίδηρο (16, 27). Στη συνέχεια θα αναλυθούν κάποιοι βασικοί παράγοντες και συστατικά που επηρεάζουν την απορρόφηση του σιδήρου.

Παράγοντες που αναστέλλουν την απορρόφηση σιδήρου.

Τα φυτικά ή το φυτικό οξύ: Είναι άφθονα σε χορτοφαγικές δίαιτες και μειώνουν την απορρόφηση μετάλλων όπως ο σίδηρος, το ασβέστιο και ο ψευδάργυρος. Δημιουργούν σύμπλοκα με τα μέταλλα τα οποία απορροφούνται ελάχιστα (28). Πολλές διαδικασίες επεξεργασίας τροφίμων όπως η ζύμωση ή η θέρμανση φαίνεται να μειώνουν σε σημαντικό βαθμό την παρουσία φυτικών σε αυτά. Η ιδανική αναλογία φυτικού οξέος/σιδήρου σε τρόφιμα για βέλτιστη απορρόφηση αυτού, εκτιμάται στο 0,4-1/1 (29, 30).

Οι πολυφαινόλες: Είναι ουσίες που βρίσκονται σε φυτικές τροφές, ενώ υπάρχουν σε αφθονία στο τσάι και τον καφέ, καθώς και το κρασί. Έχει φανεί ότι ταυτόχρονη κατανάλωση πολυφαινόλων με σίδηρο, μπορεί να περιορίσει την απορρόφηση του ακόμα και κατά 60%. Η κατανάλωση καφέ μαζί με ένα γεύμα, φαίνεται να μειώνει κατά 40% την ποσότητα σιδήρου που θα απορροφηθεί από αυτό (31, 32).

Το ασβέστιο: Έχει φανεί ότι, το ασβέστιο επηρεάζει αρνητικά την απορρόφηση τόσο του μη αιμικού όσο και του αιμικού σιδήρου, που συνήθως δεν επηρεάζεται από άλλες ουσίες (33). Το ασβέστιο αλληλεπιδρά με το σίδηρο καθώς και το φώσφορο στο εντερικό βλεννογόνο, δημιουργώντας μια χηλική ένωση ($\text{Fe}:\text{Ca}:\text{PO}_4$). Διάφορες έρευνες έχουν δείξει ότι πρόσληψη ποσοτήτων ασβεστίου 300-600mg με ταυτόχρονη χορήγηση σιδήρου ή κατανάλωση γεύματος πλούσιου σε αυτόν, μειώνει την απορρόφηση του έως και 70%. (34),(35) Επομένως πρέπει να δίνεται προσοχή σε ταυτόχρονη κατανάλωση γαλακτοκομικών και τροφών πλούσιων σε ασβέστιο, όταν είναι σημαντική η επαρκής κάλυψη των αναγκών σε σίδηρο (36).

Πρωτεΐνες: Παρότι τα ζωικά τρόφιμα είναι αυτά που περιέχουν την πιο απορροφήσιμη μορφή σιδήρου, τον αιμικό σίδηρο, έχει παρατηρηθεί ότι οι ζωικές πρωτεΐνες μειώνουν την απορρόφηση του σιδήρου (37). Αυτό φάνηκε σε μεγάλο βαθμό να γίνεται από τις δύο πρωτεΐνες του γάλακτος, την καζεΐνη και την πρωτεΐνη ορού γάλακτος, καθώς και από την αλβουμίνη του αυγού (38, 39). Το ίδιο αποτέλεσμα φαίνεται να έχει και η αυξημένη κατανάλωση πρωτεϊνών σόγιας (28).

Τέλος, υπάρχει ακόμα ένα πλήθος μικροστοιχείων που μπορούν να αναστείλουν την απορρόφηση του σιδήρου από τον οργανισμό. Αυτά είναι κυρίως κάποια μέταλλα, όπως το νικέλιο, το μαγγάνιο, ο ψευδάργυρος, κάποια άλατα και τα οξαλικά οξέα (37).

Παράγοντες που ενισχύουν την απορρόφηση σιδήρου.

Ασκορβικό οξύ (Βιταμίνη C): Πολλές μελέτες έχουν αποδείξει τη δοσοεξαρτώμενη συσχέτιση μεταξύ της πρόσληψης του ασκορβικού οξέος και της απορρόφησης του σιδήρου. Η σχέση αυτή οφείλεται σε μεγάλο βαθμό στην ικανότητα του ασκορβικού οξέος να ανάγει τον τρισθενή σε δισθενή σίδηρο, καθώς και στη δημιουργία χηλικής ένωσης με τον μη αιμικό σίδηρο σε συνθήκες όξινου pH. Το ασκορβικό οξύ μπορεί ακόμη να αναστείλει την δράση των προαναφερθέντων παραγόντων που μειώνουν την απορρόφηση του σιδήρου, όπως το φυτικό οξύ, τα οξαλικά και το ασβέστιο. (40),(41) Το ασκορβικό οξύ φέρεται να συμβάλλει σε μέγιστο βαθμό στην αύξηση της απορρόφησης του σιδήρου σε άτομα που ακολουθούν χορτοφαγικές δίαιτες (42). Χρειάζεται, όμως, προσοχή όταν είναι επιθυμητή η αύξηση πρόσληψης βιταμίνης C, καθώς πολλές διαδικασίες όπως το μαγείρεμα, η βιομηχανική επεξεργασία, ο τεμαχισμός των υλικών και η μακροχρόνια αποθήκευση των τροφίμων υποβαθμίζουν την ποσότητά της, καθώς και την ενισχυτική της δράση στην απορρόφηση του σιδήρου (43).

Διάφορα άλλα οξέα όπως: το κιτρικό, το γαλακτικό και το τρυγικό οξύ μπορούν να συντελέσουν θετικά σε αυξημένη απορρόφηση σιδήρου, αλλά όχι σε τόσο μεγάλο βαθμό όσο το ασκορβικό (43).

Μυϊκός ιστός ζώων: Εδώ ο ρόλος δεν έχει απόλυτα διευκρινιστεί. Φαίνεται ότι προϊόντα πέψης ζωικών ιστών που περιέχουν μεγάλες ποσότητες ακτίνης και μυοσίνης δρουν ευεργετικά στην απορρόφηση σιδήρου. Οι δύο αυτές πρωτεΐνες, όταν διασπώνται, δίνουν πεπτίδια που περιέχουν πολύ μεγάλες ποσότητες ενός αμινοξέος, της κυστεΐνης. Τα πεπτίδια αυτά μπορούν να δεσμεύσουν το σίδηρο, καθώς και να δημιουργήσουν χηλικές ενώσεις μαζί του, βοηθώντας έτσι στην επιπλέον απορρόφησή του (44, 45). Τέλος, έχουν παρατηρηθεί κάποιες αυτούσιες χηλικές ενώσεις αμινοξέων-σιδήρου στο κρέας, οι οποίες απορροφώνται ως έχουν (46).

Μεταφορά του σιδήρου στην κυκλοφορία

Ο σίδηρος που έχει απορροφηθεί στην ψηκτροειδή παρυφή των εντεροκυττάρων μπορεί να ακολουθήσει τις παρακάτω πορείες:

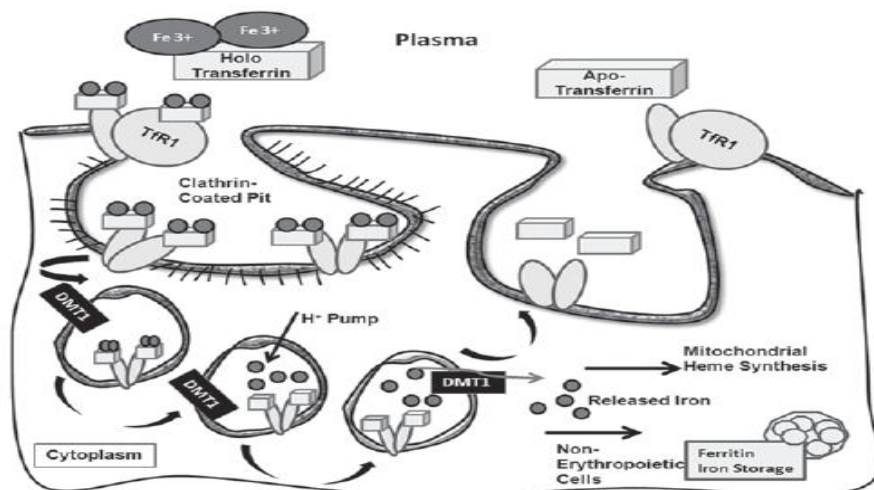
- Να αποθηκευτεί εκεί για μετέπειτα χρήση ή να αποβληθεί.
- Να χρησιμοποιηθεί από τα εντεροκύτταρα για κάποιες λειτουργίες (κύριος ρόλος είναι η χρήση του σιδήρου ως συμπαραάγοντα ενζύμων σε διάφορες διαδικασίες).
- Να μεταφερθεί από τα εντεροκύτταρα στο αίμα, και από εκεί προς διάφορους ιστούς.

Πολύ μικρό μέρος του σιδήρου που διαχέεται στο αίμα διαμέσου των εντεροκυττάρων βρίσκεται σε ελεύθερη (οξειδωμένη) μορφή. Αυτό γίνεται για να αποτραπεί η οξειδωτική βλάβη που προκαλεί ο ελεύθερος σίδηρος, λόγω της ικανότητάς του να δεσμεύει ή να αποδίδει ηλεκτρόνια. Έτσι λοιπόν, ο σίδηρος συνδέεται με διάφορες μεταφορικές πρωτεΐνες ή αμινοξέα (όπως η ιστιδίνη και η κυστεΐνη) για τη μεταφορά του (24).

Η πρωτεΐνη μεταφορέας του σιδήρου στο αίμα, είναι η τρανσφερίνη (Tf), μια γλυκοπρωτεΐνη που συντίθεται στο ήπαρ και έχει δύο θέσεις πρόσδεσης σιδήρου στο μόριο της (47). Ο σίδηρος πρέπει να βρίσκεται στην οξειδωμένη του μορφή (Fe^{3+}) για να μπορέσει να συνδεθεί στη θέση πρόσδεσης της τρανσφερίνης. Η τρανσφερίνη μεταφέρει σίδηρο περνώντας απ' το πλάσμα, έχοντας περίπου κατά το 1/3 κορεσμό σε τρισθενή σίδηρο. Δεσμεύει και μεταφέρει τόσο διαιτητικό σίδηρο που μόλις έχει απορροφηθεί, όσο και σίδηρο που προέρχεται από αποικοδόμηση ήδη υπάρχουσών ενώσεων στο σώμα. Η τρανσφερίνη έχει χρόνο ημιζωής περίπου 8-10 ημέρες (47, 48).

Η πρόσληψη του σιδήρου από τα διάφορα κύτταρα-στόχους, ξεκινά με την πρόσδεση κάθε μορίου τρανσφερίνης (που θα έχει 1 ή 2 μόρια τρισθενούς σιδήρου) στους υποδοχείς τρανσφερίνης (TfR). Κάθε υποδοχέας τρανσφερίνης αποτελείται από δύο υποομάδες, καθεμία από τις οποίες δεσμεύει ένα μόριο τρανσφερίνης. Τα σχηματιζόμενα σύμπλοκα υποδοχέων-τρανσφερίνης εισέρχονται στο εσωτερικό των κυττάρων με ενδοκυττάρωση. (47) Ο σίδηρος που εισέρχεται στα κύτταρα απελευθερώνεται από το μόριο της τρανσφερίνης και ανάγεται σε δισθενή σίδηρο λόγω όξινου pH. Πλέον μπορεί να χρησιμοποιηθεί από το κύτταρο ή να αποθηκευτεί (27). Το σύμπλοκο Tf/TfR επιστρέφει στην επιφάνεια του κυττάρου και από εκεί η τρανσφερίνη απελευθερώνεται στο πλάσμα (49, 50).

Σχήμα 2: Πρόσληψη του σιδήρου από το κύτταρο (24).



2.5. ΑΠΟΘΗΚΕΥΣΗ ΣΙΔΗΡΟΥ

Ο σίδηρος που δεν χρειάζεται άμεσα για κάποια λειτουργία αποθηκεύεται σε τρία μέρη: στο σπλήνα, στο ήπαρ (περίπου 60% του συνολικά αποθηκευμένου σιδήρου) και στο μυελό των οστών. Ο σίδηρος αποθηκεύεται στα κύτταρα κυρίως με τη μορφή της φερριτίνης. Η φερριτίνη συντίθεται στους προαναφερθέντες ιστούς και αποτελείται από την αποφερριτίνη ενωμένη με μόρια σιδήρου. Η αποφερριτίνη έχει 24 πρωτεϊνικές ομάδες που διαχωρίζονται σε δύο τύπους αναλόγως το βάρος τους, Η (heavy) και L (light), και έχει το σχήμα άδειας σφαίρας. Ένα μόριο της μπορεί να χωρέσει στον πυρήνα έως και 4500 μόρια σιδήρου. Η φερριτίνη δεν έχει σταθερή μορφή, αποικοδομείται και επανασυντίθεται συνεχώς, όντας έτσι μια άμεσα διαθέσιμη πηγή σιδήρου εντός των κυττάρων. Επιπλέον, η σύνθεση της ρυθμίζεται αναλογικά από την ενδοκυτταρική συγκέντρωση σε σίδηρο. Αυτό καθιστά την φερριτίνη έναν αρκετά αξιόπιστο δείκτη των επιπέδων σιδήρου του οργανισμού (στις περισσότερες περιπτώσεις). Ισχύει ότι 1 ng φερριτίνης/1mL ορού αντιστοιχεί σε 10mg αποθηκευμένου σιδήρου στο σώμα, ενώ οι φυσιολογικές και επιθυμητές τιμές είναι πάνω από 12 ng/L (51, 52). Τέλος, υπάρχει και άλλη μια πρωτεΐνη αποθήκευσης σιδήρου, η αιμοσιδηρίνη. Η αιμοσιδηρίνη θεωρείται προϊόν αποικοδόμησης της φερριτίνης και μπορεί να περιέχει σίδηρο σε ποσοστό έως και 50%. Ο λόγος της προς τη φερριτίνη αυξάνεται όσο υψηλότερα είναι τα αποθέματα σιδήρου, καθώς αποδίδει σίδηρο με μικρότερο ρυθμό σε σχέση με τη φερριτίνη (53).

2.6. ΣΥΝΙΣΤΩΜΕΝΗ ΠΡΟΣΛΗΨΗ ΚΑΙ ΠΗΓΕΣ ΣΙΔΗΡΟΥ

Οι απαιτήσεις σε σίδηρο διαφέρουν αναλόγως την ηλικία, το φύλο και διάφορες άλλες φυσιολογικές καταστάσεις, όπως η εγκυμοσύνη και ο θηλασμός. Από μια μέση δίαιτα τελικά απορροφάται περίπου το 10% του συνολικά προσλαμβανόμενου σιδήρου, ο οποίος πρέπει να καλύπτει τη μέση ημερήσια απώλεια. Οι γυναίκες γενικά έχουν υψηλότερες απαιτήσεις, λόγω της εμμήνου ρύσεως (54). Μερικές ομάδες ανθρώπων που έχουν ιδιαίτερες ανάγκες σε σίδηρο είναι οι ακόλουθες:

Οι γυναίκες στην εγκυμοσύνη έχουν αυξημένες ανάγκες και χρειάζονται επιπλέον σίδηρο για την αύξηση των ερυθρών αιμοσφαιρίων και για να παρέχουν σίδηρο στο έμβρυο μέσω του πλακούντα. Οι ανάγκες αυξάνονται στα δύο τελευταία τρίμηνα, ενώ παραμένουν αυξημένες και κατά το θηλασμό (54). Τα βρέφη μετά το πρώτο τρίμηνο της ζωής τους, όπου το μητρικό γάλα καλύπτει επαρκώς τις ανάγκες τους, και έως το τρίτο έτος της ηλικίας τους, χρειάζονται επαρκή πρόσληψη σιδήρου για να έχουν σωστά επίπεδα αιμοσφαιρίνης (55). Στα παιδιά και τους εφήβους, οι ημερήσιες ανάγκες σε σίδηρο είναι παρόμοιες με αυτές των ενηλίκων. Πέρα από την ανάγκη διατήρησης σωστών επιπέδων αιμοσφαιρίνης, ο σίδηρος παίζει σπουδαίο ρόλο σε αυτές τις ηλικίες στη σωματική ανάπτυξη (56). Τέλος, στους ηλικιωμένους, δεν αναφέρονται αυξημένες ανάγκες για σίδηρο σε σχέση με τους ενήλικες, ενώ και στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες οι ανάγκες πέφτουν στα επίπεδα των ανδρών (54).

Πίνακας 2: Συνιστώμενες τιμές πρόσληψης (RDA) και ανώτερα επιτρεπτά επίπεδα (UL) σιδήρου

Ηλικιακή ομάδα	RDA (mg/d)	UL (mg/d)
Παιδιά		
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
Εγκυες	27	45
Θηλάζουσες	20	45

Σύγγραμμα: "Διατροφή στα Στάδια της Ζωής" εκδόσεις Πασχαλίδης 2003, Α. Ζαμπέλας

Πίνακας 3: Λίστα σημαντικότερων πηγών σιδήρου

Τρόφιμο	Περιεκτικότητα (mg Σιδήρου / 100)
Συκώτι μοσχαρίσιο	8
Βοδινό κρέας	2,1
Κοτόπουλο	0,7
Αβγά	1,9
Όσπρια	0,6-11,1
Φυλλώδη λαχανικά	0,7-2,2
Σιτάλευρο ολ. άλεσης	3,9
Ρύζι	0,5
Ψάρια όπως μπακαλιάρος, γλώσσα	0,3-1

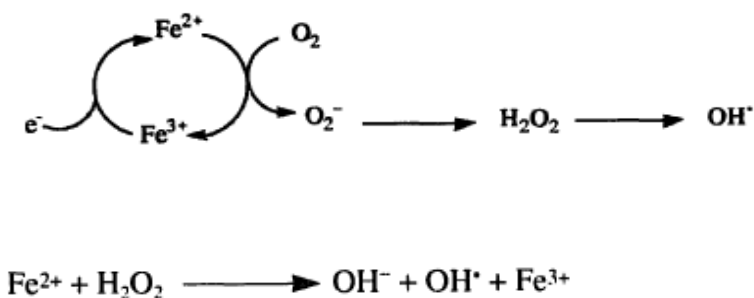
(στοιχεία από το σύγγραμμα "Εισαγωγή στη διατροφή του ανθρώπου" , εκδόσεις Παρισιανου 2007, Α.

Ματάλα, Μ. Γιαννακούλια

2.7. ΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑ ΣΙΔΗΡΟΥ

Ο δισθενής σίδηρος έχει μεγάλη ευαισθησία στο οξυγόνο. Θα μπορούσαμε να πούμε ότι η ίδια η ζωή εξαρτάται από τον συνδυασμό αυτών των δύο. Είναι μέγιστης σημασίας για τον οργανισμό ο έλεγχος της συγκέντρωσης των δύο αυτών στοιχείων. Η αντίδραση $\text{Fe}^{2+} - \text{O}_2$ απελευθερώνει, τοξικές για τον οργανισμό, ελεύθερες ρίζες οξυγόνου, η αύξηση των οποίων οδηγεί σε οξειδωτικό stress και κυτταρικές βλάβες. Παρόμοια αποτελέσματα έχουν και οι αντιδράσεις σιδήρου με ρίζες υπεροξειδίου όπως το υπεροξείδιο του υδρογόνου (H_2O_2). Οι ελεύθερες ρίζες υδροξυλίου που δημιουργούνται μπορούν να οδηγήσουν σε υπεροξείδωση λιπιδίων και βλάβες στο DNA (13).

Σχήμα 3: Αντίδραση Fenton (13).



Υπό φυσιολογικές συνθήκες, το οξειδωτικό stress είναι κάτι αναμενόμενο και περιορισμένο στον οργανισμό. Η τρανσφερίνη στον εξωκυττάριο χώρο δεν είναι ποτέ πλήρως κορεσμένη και έτσι μπορεί να δεσμεύσει περιττό σίδηρο όποτε χρειάζεται, για να αποτραπούν οι παραπάνω αντιδράσεις. Εντός του κυττάρου η συσσώρευση χαμηλού μοριακού βάρους μορίων σιδήρου είναι αναπόφευκτη. Γι αυτό το λόγο, υπάρχει ένα σύνολο ενζυμικών και μη ενζυμικών συστημάτων (υπεροξειδάση GSH, vit C, E κλπ.) με σκοπό να αποτρέπεται η δημιουργία ελευθέρων ριζών (13). Η αύξηση των ελευθέρων ριζών στο σώμα έχει συσχετισθεί με διάφορες σοβαρές νόσους όπως η αθηροσκλήρωση, η ρευματοειδής αρθρίτιδα, πολλά είδη καρκίνου, ισχαιμία και βλάβες στο DNA (13).

Πολλά μπορεί να είναι τα προβλήματα για τον οργανισμό σε περιπτώσεις υπερφόρτωσης σε σίδηρο. Η υπερφόρτωση σιδήρου μπορεί να οριστεί η κατάσταση, στην οποία η συγκέντρωση του σιδήρου στο πλάσμα ξεπερνά κατά πολλές φορές την χωρητικότητα σύνδεσης της τρανσφερίνης με αυτόν, και συμβαίνει στις ακόλουθες περιπτώσεις: 1) Υπερβολική διαιτητική πρόσληψη σιδήρου, με κύριο παράδειγμα τη σιδήρωση της φυλής Μπαντού, όπου καταναλώνουν μπύρα σε σιδερένια κύπελα. 2) Κληρονομικές ασθένειες όπως η ιδιοπαθής αιμοχρωμάτωση, στην οποία η εντερική απορρόφηση του σιδήρου είναι ασυνήθιστα υψηλή. 3) Στην ιατρική αντιμετώπιση της θαλασσαιμίας λόγω υπερβολικά συχνών μεταγγίσεων αίματος (13).

Υπό αυτές τις συνθήκες τα επίπεδα του σιδήρου αυξάνονται δραματικά στο πλάσμα. Η παραγωγή ελευθέρων ριζών υδροξυλίου αυξάνεται, ενεργοποιείται η υπεροξειδωση των φωσφολιπιδίων και η τρανσφερίνη γίνεται εντελώς κορεσμένη σε σίδηρο. Τα γεγονότα αυτά επιφέρουν βλάβες σε πολλούς ιστούς (ήπαρ, σπλήνα, καρδιά) και μπορούν να προκαλέσουν καρδιακές ανωμαλίες, σκελετικά ελαττώματα έως και θάνατο (13, 26).

2.8. ΕΛΛΕΙΨΗ ΣΙΔΗΡΟΥ-ΑΝΑΙΜΙΑ

Παγκοσμίως, η έλλειψη σιδήρου προκαλεί αναιμία σε πάνω από 500 εκατ. ανθρώπους. Ο επιπολασμός της αναιμίας εκτιμάται έως 1% στους άνδρες και 14% στις γυναίκες σε Ευρώπη και Βόρεια Αμερική, 27% και 48% σε άνδρες και γυναίκες αντίστοιχα στην Αφρική, και 40% και 57% στην Ασία. Στις περισσότερες των

περιπτώσεων αναιμίας, βασική αιτία είναι η έλλειψη σε σίδηρου (57). Η σιδηροπενική αναιμία είναι ένα αποτέλεσμα μη επαρκούς διαθεσιμότητας σε σίδηρο, σε σχέση με αυτόν που απαιτείται για παραγωγή ερυθρών αιμοσφαιρίων. Στις υποανάπτυκτες χώρες βασικές αιτίες έλλειψης σιδήρου είναι: α) η χαμηλή βιοδιαθεσιμότητα σιδήρου λόγω κατανάλωσης, κατά κύριο λόγο, τροφών υψηλών σε ίνες και φυτικά και ελάχιστων ζωικών (αιμικός σίδηρος) και β) η χρόνια απώλεια αίματος εξαιτίας νόσων όπως η ελονοσία και η σχιστοσωμίαση (58, 59).

Μερικά όργανα υπεύθυνα για την ανάπτυξη σιδηροπενικής αναιμίας είναι: η μήτρα (απώλεια αίματος σε εμμηνόρροια, εγκυμοσύνη), ο οισοφάγος (κίρρωση σε κίρρωση του ήπατος), το λεπτό έντερο (σε νόσους όπως η κοιλιοκάκη και η εκκολπωμάτωση), το παχύ έντερο και το ορθό (καρκίνωμα, κολίτιδα κ.ά.). Αυξημένες ανάγκες σε σίδηρο και πιθανώς μη καλυπτόμενες υπάρχουν σε πρόωρα βρέφη, στην εγκυμοσύνη και μέχρι να τελειωποιηθεί πλήρως η ανάπτυξη ενός ατόμου. Στις ανεπτυγμένες χώρες, η κακή διατροφή μπορεί να είναι μια βασική αιτία έλλειψης σιδήρου (60).

Η έλλειψη σιδήρου μπορεί να προκληθεί από μεγάλη απώλεια αίματος, όπου εμφανίζεται αναιμία χωρίς τα κλασικά συμπτώματα ανεπάρκειας σε σίδηρο. Ο σίδηρος που απελευθερώνεται από ηπατοκύτταρα και μακροφάγα, μαζί με τον προσλαμβανόμενο, είναι ανεπαρκής για την σωστή επίτευξη ερυθροποίησης. Αυτό είναι το πρώτο στάδιο αναιμίας, που θα μπορούσε να ονομαστεί "σιωπηλή αναιμία" λόγω φυσιολογικών εργαστηριακών τιμών (61). Κατά το δεύτερο στάδιο, της λανθάνουσας ανεπάρκειας σιδήρου, η συγκέντρωση της αιμοσφαιρίνης παραμένει φυσιολογική, ωστόσο υπάρχουν εμφανή διαγνωστικά κριτήρια: χαμηλή φερριτίνη και σίδηρος ορού, υψηλή τρανσφερίνη ορού (και κατά συνέπεια χαμηλός κορεσμός σε σίδηρο), αυξημένα επίπεδα διαλυτών υποδοχέων τρανσφερίνης (sTfR) (62, 63). Στο τρίτο στάδιο, αρχικά μειώνεται η συγκέντρωση αιμοσφαιρίνης. Ο μέσος όγκος ερυθρών (MCV) και η μέση περιεκτικότητα αιμοσφαιρίνης (MCH) παραμένουν σε φυσιολογικά επίπεδα, σε χρόνια φάση όμως, μπορούν να μειωθούν σε μεγάλο βαθμό, παράλληλα με την εμφάνιση παθολογικών ερυθροβλαστών στο μυελό των οστών και παθολογική μορφολογία των ερυθρών αιμοσφαιρίων (64).

Μερικά συμπτώματα και δείγματα ανεπάρκειας σιδήρου περιλαμβάνουν τα παρακάτω: κόπωση, ζάλη, μειωμένη φυσική ικανότητα, κεφαλαλγία, αυξημένη ευαισθησία σε λοιμώξεις, καθυστέρηση της ανάπτυξης κ.ά. (65). Η θεραπεία της σιδηροπενικής αναιμίας,

στην πλειονότητα των περιπτώσεων, είναι απλή και φθηνή. Γίνεται χορήγηση αλάτων δισθενούς σιδήρου. Αποτυχία της θεραπείας υπάρχει κυρίως όταν η δόση είναι ανεπαρκής, αλλά και όταν είναι έντονη η δυσσαπορρόφηση ή υπάρχει έντονη αιμορραγία. Αιτίες δυσσαπορρόφησης μπορεί να είναι η κοιλιοκάκη, φλεγμονή του δωδεκαδακτύλου ή γενετικά ελαττώματα. Σε αυτές τις περιπτώσεις, γίνεται παρεντερική χορήγηση συμπλόκων σιδήρου-σακχαρώζης (60).

2.9. ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΗ ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΕΠΙΠΕΔΩΝ ΣΙΔΗΡΟΥ

Υπάρχουν πολλοί τρόποι για να εκτιμηθεί εργαστηριακά η κατάσταση των επιπέδων σιδήρου στον οργανισμό. Ακολουθεί ανάλυση των βασικότερων.

Αιμοσφαιρίνη και ερυθροκύτταρα: Η μέτρηση της αιμοσφαιρίνης, εξαρτάται από τη μετατροπή της σε κυανομεθαιμοσφαιρίνη και την τιμή απορρόφησης που δίνει στα 540nm. Ο μέσος όγκος ερυθρών (MCV) και η μέση συγκέντρωση αιμοσφαιρίνης (MCH), αντικατοπτρίζουν την έλλειψη σιδήρου στο μυελό των οστών όταν είναι σε χαμηλά επίπεδα. Με αυτούς τους δείκτες μπορεί να φανεί η ύπαρξη μικροκυτταρικής αναιμίας, που μπορεί να οφείλεται σε μειωμένη παροχή σιδήρου στο μυελό των οστών ή σε ελλειμματική σύνθεση αιμοσφαιρίνης, όπως στη θαλασσαιμία. Περαιτέρω δοκιμές είναι απαραίτητες, για να διακριθεί απλή ανεπάρκεια σιδήρου με ανεπάρκεια οφειλόμενη σε κάποια νόσο (66).

Πρωτοπορφυρίνη ερυθρών: Η συγκέντρωση της ελεύθερης μορφής της αυξάνει σε ανεπάρκεια σιδήρου. Η μέτρηση συχνά γίνεται μέσω υπολογισμού της ψευδαργυρούχου πρωτοπορφυρίνης (ZPP). Τα επίπεδα της μπορεί να είναι αυξημένα σε χρόνιες παθήσεις, όπου μειώνεται η συγκέντρωση σιδήρου ορού αλλά όχι τα αποθέματά του (67, 68).

Υποδοχείς τρανσφερίνης ορού: Αντανακλούν τα επίπεδα ερυθροποίησης στο μυελό των οστών. Σε φυσιολογικά άτομα, μπορούν να δώσουν ένδειξη λειτουργικής έλλειψης σιδήρου σε άτομα με μειωμένα επίπεδα σιδήρου, που δεν έχουν όμως ακόμα αναπτύξει σιδηροπενική αναιμία. (63) Πιο αξιόπιστος δείκτης φαίνεται να είναι ο λόγος υποδοχέων τρανσφερίνης προς φερριτίνη ορού. Έχει αντιστρόφως ανάλογη σχέση με τα επίπεδα σιδήρου και τιμές >500 υποδηλώνουν εξάντληση των αποθεμάτων (69).

Σιδηροδεσμευτική ικανότητα ορού (TIBC): Δίνει πολύ πιο αξιόπιστες πληροφορίες σε συνδυασμό με την τιμή συγκέντρωσης σιδήρου ορού, απ' όσο θα έδινε η συγκέντρωση

μόνη της. Από τις δύο αυτές τιμές, μπορεί να υπολογιστεί και το ποσοστό κορεσμού της τρανσφερίνης σε σίδηρο ως ο λόγος της συγκέντρωσης σιδήρου προς την TIBC. Ποσοστό κορεσμού κάτω του 16% συνήθως υποδηλώνει ανεπαρκή παροχή σιδήρου για ερυθροποίηση. Τέλος, η TIBC εμφανίζεται αυξημένη (>70μmol/L) όταν υπάρχει έλλειψη αποθεμάτων σιδήρου (70, 71).

Φερριτίνη ορού: Έχει φυσιολογικά επίπεδα μεταξύ 15-300 μg/L και αντανακλά με ακρίβεια τα επίπεδα αποθηκευμένου σιδήρου. Σε περιπτώσεις σιδηροπενικής αναιμίας παίρνει τιμές λιγότερο από 12-15 μg/L. Υψηλές τιμές μπορεί να πάρει σε περιπτώσεις υπερφόρτωσης σιδήρου, ηπατική νόσο και κακοήθειες (52, 66).

2.10. ΟΜΟΙΟΣΤΑΣΗ ΣΙΔΗΡΟΥ ΚΑΙ ΕΨΙΔΙΝΗ

Η ομοιόσταση και η ρύθμιση του μεταβολισμού του σιδήρου στον ανθρώπινο οργανισμό φαίνεται να εξαρτώνται άμεσα από την πρωτεΐνη εψιδίνη. Η εψιδίνη είναι ένα πεπτίδιο που παράγεται στο ήπαρ, αποτελούμενο από 20, 22 ή 25 αμινοξέα προερχόμενη από μια πρόδρομη πρωτεΐνη 84 αμινοξέων (72). Η εψιδίνη ασκεί τη ρυθμιστική δράση της στο μεταβολισμό του σιδήρου ως απάντηση σε αλλαγές στα ηπατικά επίπεδα σιδήρου, στην ανάγκη για ερυθροποίηση και ως απόκριση στη φλεγμονή (73).

Η εψιδίνη ρυθμίζει το μεταβολισμό του σιδήρου, κατά κύριο λόγο, μέσω της έκφρασης της φερροπορτίνης (Fpn), του μόνου γνωστού "εξαγωγέα" του σιδήρου από το κύτταρο. Οι δίοδοι φερροπορτίνης εκφράζονται σε ένα πλήθος διαφορετικών κυττάρων, όπως εντεροκύτταρα του δωδεκαδάκτυλου, ηπατοκύτταρα και δικτυοενδοθηλιακά μακροφάγα. Η λειτουργία τους είναι η έξοδος και απελευθέρωση του σιδήρου μέσω της κυτταρικής μεμβράνης. Η εψιδίνη ασκεί τη δράση της, υποβαθμίζοντας και μπλοκάροντας τις διόδους της φερροπορτίνης, αναστέλλοντας την απορρόφηση του διαιτητικού σιδήρου από τα εντεροκύτταρα του δωδεκαδάκτυλου και την ικανότητα απελευθέρωσης του σιδήρου από τα μακροφάγα (73, 74).

Ο κύριος ρυθμιστής της αύξησης της έκφρασης και δράσης της εψιδίνης φαίνεται να είναι η ινερλευκίνη-6 (IL-6), μια κυτταροκίνη που παράγεται από διάφορα κύτταρα όπως άλλες κυτταροκίνες, μονοκύτταρα και μακροφάγα, ως απάντηση στη φλεγμονή (75). Η εψιδίνη έχει φανεί ότι βρίσκεται σε αυξημένα επίπεδα μετά από τρεις ώρες κορύφωσης των επιπέδων της IL-6 (76). Τα αποτελέσματα της διαμεσολαβούμενης από

μόλυνση/φλεγμονή υπερέκφρασης της επιδίνης, είναι η μειωμένη εντερική απορρόφηση του σιδήρου και η παγίδευση σιδήρου στα μακροφάγα, που τελικά μπορούν να οδηγήσουν σε αναιμία (77). Αντίθετα αποτελέσματα μπορεί να έχει η μειωμένη έκφραση της επιδίνης, που μπορεί να είναι και μία από τις αιτίες υπερφόρτωσης με σίδηρο διάφορων ιστών, σε ασθενείς με αιμοχρωμάτωση. Η συγκέντρωση του σιδήρου στο πλάσμα αυξάνεται πέραν της σιδηροδεσμευτικής ικανότητας της τρανσφερίνης και πλέον, μη δεσμευμένος σίδηρος μπορεί να εναποτεθεί σε ιστούς όπως η καρδιά και το πάγκρεας (18).

Τέλος, η επιδίνη, εκτός των άλλων, έχει συνδεθεί και με την έλλειψη σιδήρου σε αθλητές λόγω διαφόρων μηχανισμών που ακόμα δεν έχουν διερευνηθεί πλήρως. Η έντονης διάρκειας ή έντασης άσκηση είναι μία διαδικασία που συχνά επιφέρει ένα πολύ μεγάλο βαθμό αύξησης της φλεγμονώδους απόκρισης του οργανισμού, κάτι που όπως προειπώθηκε είναι δραστηκής σημασίας στην έκφραση και ρύθμιση της επιδίνης (18).

3. ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ ΣΙΔΗΡΟΥ ΚΑΙ ΑΣΚΗΣΗ

3.1. ΕΛΛΕΙΨΗ ΣΙΔΗΡΟΥ ΚΑΙ ΑΣΚΗΣΗ-ΑΘΛΗΤΙΚΗ ΑΝΑΙΜΙΑ

Μία από τις βασικότερες ελλείψεις σε θρεπτικά συστατικά σε υψηλού επιπέδου αθλητές, είναι αυτή σε σίδηρο. Έχει εξετασθεί και εξετάζεται ακόμα συχνά το κατά πόσο η άσκηση μπορεί να οδηγήσει σε έλλειψη σιδήρου και αναιμία, αλλά και κατά πόσο αυτή η έλλειψη μπορεί να επηρεάσει την αθλητική απόδοση. Η έλλειψη σιδήρου θα μπορούσε να χωριστεί σε 3 επίπεδα σοβαρότητας: 1) Εξάντληση αποθεμάτων σιδήρου από μυελό των οστών, ήπαρ και σπλήνα (ferritin <35μg/L, Hb <115g/L, κορεσμός τρανσφερίνης >16%), 2) Έλλειψη σιδήρου για ανάγκες ερυθροποίησης (ferritin <20μg/L, Hb <115g/L, κορεσμός τρανσφερίνης <16%) και 3) Σιδηροπενική αναιμία (ferritin <12μg/L, Hb <115g/L, κορεσμός τρανσφερίνης >16%) (78).

Ο σίδηρος, ως λειτουργικό μέλος της αιμοσφαιρίνης και της μυοσφαιρίνης, είναι απαραίτητος στους σκελετικούς μύες, για τη σωστή πρόσληψη και μεταφορά οξυγόνου. Επίσης, έχει σημαντικό ρόλο στην παραγωγή ενέργειας από τα μιτοχόνδρια, συμμετέχοντας στην αλυσίδα μεταφοράς ηλεκτρονίων. Επομένως η διατήρηση της ισορροπίας του σιδήρου στο σώμα, είναι σημαντική για την απόδοση των αθλητών. Οι

αθλητές υψηλού επιπέδου συχνά ολοκληρώνουν μεγάλες περιόδους, έντονων και μακροχρόνιων προπονήσεων ή αγώνων, ακολουθούμενες από πολύ μικρές περιόδους ξεκούρασης και αποκατάστασης. Ακόμα και μικρές μεταβολές στο ισοζύγιο σιδήρου, σε μια περίοδο απαιτητικών προπονήσεων ή αγώνων μπορεί να επηρεάζουν σημαντικά έναν αθλητή (79).

Διάφορες έρευνες έχουν δείξει σημαντικά αυξημένη συχνότητα έλλειψης σιδήρου σε αθλητές / έντονα ασκούμενους όπως: 1) Έρευνα σε elite αθλητές (κωπηλάτες και ποδοσφαιριστές), όπου μετά το τέλος της αγωνιστικής περιόδου, το 27% εμφάνισε πλήρη έλλειψη σιδήρου (79). 2) Επιπολασμός έλλειψης σιδήρου 18% σε στρατιωτική μονάδα, όπου εκτελούνταν καθημερινά έντονες και πολύωρες ασκήσεις (80). 3) Μετρήσεις μετά από υπαρμαραθώνιους αγώνες αντοχής έχουν δείξει επίσης σημαντική μείωση επιπέδων σιδήρου (81, 82).

Οι πιο σοβαρές περιπτώσεις έλλειψης σιδήρου, που τελικά οδηγούν σε αναιμία, έχει αποδειχθεί ότι μπορεί να οδηγήσουν σε μειωμένη ικανότητα παραγωγής έργου των σκελετικών μυών. Αυτό συμβαίνει εξαιτίας της μειωμένης συγκέντρωσης αιμοσφαιρίνης και κατ' επέκταση μειωμένης ικανότητας μεταφοράς οξυγόνου στους μύες (83, 84). Η επίδραση, όμως, της έλλειψης σιδήρου χωρίς αναιμία (είναι πιο συνηθισμένη σε αθλητές αντοχής από τη σιδηροπενική αναιμία) δεν έχει ξεκαθαρίσει οριστικά. Από μια σύνοψη ερευνών φαίνεται ότι και σε αυτήν την περίπτωση, μπορεί η παροχή και χρήση του οξυγόνου να μειωθεί, με αποτέλεσμα τη μείωση της αθλητικής απόδοσης. Είναι, επομένως, σημαντικό να κατανοηθούν πλήρως οι παράγοντες που οδηγούν σε απώλειες σιδήρου κατά την άσκηση, ώστε να ελαχιστοποιηθούν όσο είναι δυνατόν, υπέρ της υγείας και των βέλτιστων επιδόσεων των αθλητών (18).

Αθλητική αναιμία γενικά θα μπορούσε να οριστεί ως η ύπαρξη αναιμίας ή οριακών επιπέδων δεικτών (αιματοκρίτης, αιμοσφαιρίνη, ερυθρά κλπ.), σε αθλητές ή έντονα ασκούμενους. Παρατηρείται σε πληθυσμούς, από άτομα που άρχισαν απότομα να ασκούνται ενώ έκαναν καθιστική ζωή, έως άτομα που κάνουν συνεχή και έντονη άσκηση. Μπορεί να είναι μία μόνιμη κατάσταση, ή να εμφανίζεται στο "peak" της προετοιμασίας ή των αγώνων. Η διάγνωση αθλητικής αναιμίας ακολουθεί, μετά από μελέτη του ιστορικού των προπονήσεων-αγώνων παράλληλα με αυτό των συμπτωμάτων, και αποκλεισμό άλλων αιτιών όπως η ανεπάρκεια πρόσληψης σιδήρου, η έλλειψη φυλικού ή B12 και η θαλασσαιμία (85).

Η έλλειψη σιδήρου ή η αθλητική αναιμία παρατηρούνται πολύ συχνότερα σε γυναίκες

αθλήτριες και χορτοφάγους. Οι γυναίκες, έχοντας και τις επιπλέον απώλειες της εμμήνου ρύσεως, και συχνά λόγω μη επαρκούς διατροφής, εμφανίζουν χαμηλότερα επίπεδα σιδήρου μεταξύ των αθλητών. Η χρόνια έλλειψη σιδήρου σε αθλήτριες έχει συνδεθεί με συμπτώματα όπως ληθαργικότητα, μειωμένη αερόβια αντοχή και ικανότητα για άσκηση. Συχνά συστήνεται στις γυναίκες, η πρόσληψη σιδήρου να φτάνει τα ανώτερα συνιστώμενα όρια, κάτι που όμως είναι δύσκολο. Πολλές αθλήτριες ακολουθούν περιοριστικές, χαμηλών θερμίδων, δίαιτες, οπότε μπορεί να είναι απαραίτητη η συμπληρωματική χορήγηση σιδήρου (86, 87). Οι χορτοφαγικές δίαιτες, είναι επίσης διαδεδομένες μεταξύ των αθλητών, και κυρίως των γυναικών και των εφήβων. Πολλές φορές, τα άτομα που τις ακολουθούν αδυνατούν να καλύψουν τις ανάγκες σιδήρου αποκλειστικά από τη δίαιτα, και οδηγούνται σε ανεπάρκεια (88).

3.2. ΑΙΤΙΕΣ ΑΠΩΛΕΙΩΝ ΣΙΔΗΡΟΥ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΑΣΚΗΣΗ

Εν συνεχεία θα αναλυθούν οι βασικότεροι παράγοντες που οδηγούν σε απώλεια ποσοτήτων σιδήρου από τον οργανισμό, κατά την έντονη άσκηση:

Α) Γαστρεντερική αιμοραγία: Κατά την άσκηση, η ροή του αίματος στο γαστρεντερικό σωλήνα περιορίζεται σημαντικά, με σκοπό την αύξηση της ροής προς τους σκελετικούς μύες και το δέρμα. Η σπλαγχνική ροή αίματος μπορεί να μειωθεί σημαντικά (έως και 56% της κανονικής), κάτι που οφείλεται σε υπερδραστηριότητα του συμπαθητικού νευρικού συστήματος, ως απάντηση στην άσκηση. Το αποτέλεσμα αυτής της κατάστασης είναι τα επιθηλιακά κύτταρα του γαστρεντερικού σωλήνα να στερούνται οξυγόνου και άλλων μεταβολικών υποστρωμάτων, και να οδηγούνται σε νέκρωση. Έτσι προκύπτει η αιμοραγία του βλεννογόνου του γαστρεντερικού σωλήνα (89, 90). Άλλες πιθανές αιτίες της αιμοραγίας, αποτελούν οι τοπικές αλλοιώσεις, όπως οι αιμορροΐδες και η βλάβη των ενδοκοιλιακών κοίλων οργάνων, εξαιτίας της συνεχούς πρόσκρουσης του σώματος σε μια σκληρή επιφάνεια όπως το έδαφος (τρέξιμο, άλματα κλπ.) (85).

Αυξημένη συσχέτιση υπάρχει, μεταξύ της αιμορραγίας και της έντασης και της

διάρκειας της άσκησης. Μελέτη σε μαραθωνοδρόμους, έδειξε ότι υπήρχε έντονη γαστρεντερική απώλεια αίματος σε 7 από τους 32 εξεταζόμενους, μετά την ολοκλήρωση του αγώνα. Μάλιστα, αυτοί που εμφάνισαν αιμορραγία ήταν νεότεροι αθλητές με πιο χαμηλούς χρόνους τερματισμού (91). Επίσης, σε άλλη μελέτη πάνω σε δρομείς αντοχής και μετά από τρέξιμο 50 χιλιομέτρων παρατηρήθηκε υψηλή συχνότητα σε ιστολογικές βλάβες, στον γαστρικό βλεννογόνο του άντρου (92). Επομένως, μακροχρόνιες περίοδοι προπονήσεων και αγώνων, μπορούν να οδηγήσουν σε επεισόδια γαστρεντερικής αιμορραγίας και κατ' επέκταση, σε απώλειες σιδήρου και αθλητική αναιμία (18).

B) Αιματουρία: Αιματουρία ορίζεται το φαινόμενο κατά το οποίο, παρατηρείται αίμα ή άθικτα ερυθρά αιμοσφαίρια στα ούρα, και έχει βρεθεί ότι αποτελεί επίπτωση της έντονης άσκησης. Ως κύριες αιτίες του φαινομένου, προτείνονται το μηχανικό τραύμα και η αιμόλυση στο σπείραμα, βάσει του ότι η περίσσεια αιμοσφαιρίνης που προκύπτει, χάνεται στα ούρα (93). Επιπλέον, η έντονη κίνηση της κύστης, κατά την εκτέλεση φυσικής δραστηριότητας, μπορεί να προκαλέσει αιμορραγία, εξαιτίας μικροσκοπικών αλλοιώσεων στο εσωτερικό της τοίχωμα (93). Νεφρικό τραύμα, ειδικά σε αθλήματα επαφής, μπορεί επίσης να οδηγήσει σε αιματουρία. Από έρευνα σε ομάδα αμερικάνικου football (έντονα χτυπήματα από άλλους, πτώσεις κλπ.) , φάνηκε υψηλότερο ποσοστό εμφάνισης αιματουρίας στους παίκτες, μετά από αγώνα, σε σχέση με μία απλή προπόνηση (85).

Αυτό που τελικά έχει τη μεγαλύτερη επίπτωση στην εμφάνιση αιματουρίας, είναι η διάρκεια της άσκησης και της έντασης της προσπάθειας. Έσι εξηγούνται και τα υψηλά εμφάνισης αιματουρίας σε αθλητές όπως κολυμβητές και δρομείς αντοχής (ενδείξεις αιματουρίας ακόμα και σε ποσοστό 80% σε μετρήσεις σε τέτοιους αθλητές), όπου το τραύμα δεν μπορεί να εξηγήσει τις ενδείξεις αίματος που παρατηρούνται (85). Η αύξηση της διάρκειας και της έντασης συσχετίζονται αρνητικά με τη νεφρική ροή αίματος. Το αποτέλεσμα είναι αυξημένο κλάσμα διήθησης και ρυθμός σπειραματικής διήθησης (93). Το νεφρό έχει δικό του ανεξάρτητο μηχανισμό αυτορύθμισης, για να διατηρείται η νεφρική ροή αίματος σταθερή μετά από αλλαγές στην αρτηριακή πίεση, κάτι που σε συγκεκριμένες, όμως, συνθήκες, μπορεί να διαταραχθεί. Κατά τη διάρκεια της άσκησης, πραγματοποιείται αγγειοδιαστολή των αρτηριδίων στους σκελετικούς μύες, κάτι που αυξάνει τη ροή αίματος προς αυτούς. Στη συνέχεια, ακολουθεί αγγειοσύσπαση των σπλαχνικών και νεφρικών αιμοφόρων αγγείων, έτσι ώστε το αίμα να μπορεί να ανακατανεμηθεί στους χρησιμοποιούμενους μύες. Περαιτέρω αγγειοσύσπαση μπορεί να

συμβεί κατά την έντονη άσκηση, λόγω της επινεφρίνης, η οποία αυξάνεται. Οπότε έχει υποτεθεί, ότι η αιματοουρία είναι το αποτέλεσμα της νεφρικής ισχαιμίας που οδηγεί σε υποξία. Τέλος ο άλλος μηχανισμός που μπορεί να θεωρηθεί υπεύθυνος, είναι ότι η αγγειοσύσπαση οδηγεί σε αυξημένη πίεση διήθησης και στάση στα σπειραματικά τριχοειδή. Με αυτό τον τρόπο, αυξάνεται η πρωτεϊνική διήθηση μέσω της σπειραματικής μεμβράνης, και μπορεί να εξηγηθεί η αυξημένη συχνότητα ερυθρών αιμοσφαιρίων στα ούρα (85, 94).

Γ) *Αιμόλυση*: Είναι η πιο συχνά αναφερόμενη αιτία αθλητικής αναιμίας στη βιβλιογραφία. Επέρχεται ως αποτέλεσμα καταστροφής των ερυθρών αιμοσφαιρίων κατά την άσκηση. Έχει παρατηρηθεί ως αποτέλεσμα σε ένα εύρος ασκήσεων, όπως η ποδηλασία, η κολύμβηση και οι ασκήσεις αντιστάσεων (18). Κατά την διάρκεια αυτών των δραστηριοτήτων, πιθανολογείται ότι η αιμόλυση είναι αποτέλεσμα συμπίεσης των αιμοφόρων αγγείων, λόγω της έντονης συστολής των σκελετικών μυών που συμμετέχουν στην άσκηση, κάτι που τελικά οδηγεί σε καταστροφή ερυθροκυττάρων (95).

Τα μεγαλύτερα, όμως, επίπεδα αιμόλυσης και τα συχνότερα φαινόμενα παρατηρούνται σε αγωνίσματα που περιέχουν τρέξιμο. Αυτό το γεγονός οφείλεται στις δυνάμεις κρούσεις που αναπτύσσονται κατά το συνεχές "χτύπημα του ποδιού" στο έδαφος, κάτι που αυξάνει περαιτέρω την καταστροφή των ερυθροκυττάρων (96). Στη συνέχεια, απελευθερώνεται αιμοσφαιρίνη, μαζί με το συνδεδεμένο σε αυτή σίδηρο, στο πλάσμα, κάτι που μπορεί να προκαλέσει και οξειδωτικές βλάβες σε ιστούς. Ο οργανισμός, για να εξασφαλίσει τον περιορισμό των οξειδωτικών διαδικασιών, χρησιμοποιεί την απτοσφαιρίνη (Hr). Η απτοσφαιρίνη είναι μια γλυκοπρωτεΐνη με ισχυρή "συγγένεια" με την αιμοσφαιρίνη και χρησιμοποιείται για να δεσμεύσει τη χαμένη αιμοσφαιρίνη των ερυθροκυττάρων. Όταν η διαθέσιμη απτοσφαιρίνη κορεστεί πλήρως σε αιμοσφαιρίνη, η υπόλοιπη αιμοσφαιρίνη και κατ' επέκταση ο συνδεδεμένος με αυτή σίδηρος, αποβάλλονται στα ούρα. Στο αίμα, ύστερα από αιμολυτικό επεισόδιο παρατηρούνται αυξημένα επίπεδα αιμοσφαιρίνης (λόγω αυξημένης απελευθέρωσης) και μειωμένα επίπεδα απτοσφαιρίνης (λόγω δέσμευσης μεγάλου μέρους της με την αιμοσφαιρίνη) (18). Μεγαλύτερη αύξηση της αιμοσφαιρίνης και μείωση της απτοσφαιρίνης, παρατηρήθηκε σε έρευνα, να εμφανίζουν οι δρομείς σε σχέση με τους ποδηλάτες (96).

Η αιμόλυση λόγω του χτυπήματος του πέλματος κατά το τρέξιμο, επηρεάζεται από κάποιους παράγοντες. Όπως είναι φυσικό, το έδαφος φαίνεται να παίζει κάποιο ρόλο.

Σκληρότερες ή ανώμαλες επιφάνειες, που μπορεί να περιέχουν πέτρες ή λακούβες, ασκούνε μεγαλύτερη πίεση στο πόδι και εντείνουν το φαινόμενο της αιμόλυσης. Σε αγώνες τρεξίματος σε κατάβαση η αιμόλυση είναι πιο έντονη από ότι σε αντίστοιχης απόστασης διαδρομή με ανηφορική κλίση (σε κατηφορική κλίση το πόδι δέχεται αρκετά υψηλότερες δυνάμεις). Επίσης, η ένταση της άσκησης έχει βρεθεί να αυξάνει τα επίπεδα αιμόλυσης, καθώς η παρατηρούμενη αύξηση είναι μεγαλύτερη έπειτα από υψηλής έντασης διαλειμματική άσκηση, σε σχέση με τρέξιμο σταθερού ρυθμού (97-99).

Τέλος, έχουν διατυπωθεί άλλες δύο πιθανές αιτίες της αιμόλυσης κατά την άσκηση. Η πρώτη, αφορά στο ενδεχόμενο η καταστροφή των ερυθροκυττάρων να είναι προσαρμοστικός μηχανισμός στην άσκηση, ώστε να χρησιμοποιηθεί η αιμοσφαιρίνη για παραγωγή μυϊκών πρωτεϊνών και νέων ερυθροκυττάρων. Η δεύτερη αιτία, αφορά την έκκριση αδρεναλίνης (επινεφρίνης), η οποία είναι αυξημένη λόγω του στρες της άσκησης. Η επινεφρίνη επιδρά στο σπλήνα, όπου απελευθερώνεται ένας αιμολυτικός παράγοντας, που μπορεί να προκαλέσει επιπλέον καταστροφή ερυθροκυττάρων (85).

Δ) *Αλλαγές στον όγκο πλάσματος*: Στα αρχικά στάδια σύντομης χρονικά άσκησης, έχει βρεθεί ότι ο όγκος πλάσματος μειώνεται. Αντίθετα, σε παρατεταμένης διάρκειας άσκηση, είναι πιθανό ο όγκος πλάσματος να αυξάνεται. Η αναιμία μπορεί να είναι το αποτέλεσμα αύξησης του όγκου πλάσματος, χωρίς ταυτόχρονη μείωση της απόλυτης μάζας των κυττάρων. Έτσι μια αρκετά μεγάλη αύξηση του όγκου πλάσματος μπορεί να προκαλέσει επαρκή αιμοδιάλυση, ώστε μια χαμηλή-φυσιολογική συγκέντρωση αιμοσφαιρίνης να οδηγήσει σε αναιμία (85, 100). Μια μελέτη πάνω σε άνδρες που επί 7 ημέρες πραγματοποιούσαν έντονο περπάτημα ανάβασης (6-8 ώρες ημερισίως), έδειξε σημαντική μείωση του αιματοκρίτη (11%) με παράλληλη αύξηση του όγκου πλάσματος (22%), κάτι που θεωρήθηκε ότι οδήγησε, τελικά, στην παρατηρούμενη μείωση του αιματοκρίτη (101).

Ε) *Εφίδρωση*: Η εφίδρωση είναι ένας φυσιολογικός μηχανισμός θερμορύθμισης κατά την άσκηση. Ο ιδρώτας, όμως, περιέχει ποσότητες σιδήρου. Η περιεκτικότητα του ιδρώτα σε σίδηρο, έχει φανεί ότι είναι μεγαλύτερη κατά το αρχικό στάδιο της έντονης εφίδρωσης κατά την άσκηση. Μετά τα πρώτα 30 λεπτά άσκησης φαίνεται να μειώνεται περίπου στο μισό. (20, 102) Οι απώλειες σιδήρου από το δέρμα προέρχονται από την έκκριση ιδρώτα, καθώς και από τα νεκρά επιθηλιακά κύτταρα που απομακρύνονται από αυτό. Η παρατηρούμενη μείωση της περιεκτικότητας μπορεί να οφείλεται σε "πλύσιμο" των

κυτταρικών υπολειμμάτων του δέρματος, καθώς και σε μόλυνση (από ιδρωτοποιούς αδένες, νεκρά κύτταρα ή εξωτερική μόλυνση) των πόρων του δέρματος στον αρχικό συλλέκτη ιδρώτα (20, 102). Τελικά, είναι πιο λογικό τα αποτελέσματα της περιεκτικότητας του ιδρώτα σε σίδηρο, να είναι πιο αντιπροσωπευτικά μετά τα πρώτα τριάντα λεπτά, και αφού έχει προηγηθεί καθαρισμός του δέρματος από νεκρά κύτταρα. Η εκτιμώμενη ποσότητα (περίπου 0,14mg/L) είναι σχετικά μικρή, παρόλα αυτά σε αθλητές που κάνουν έντονη, πολύωρη άσκηση, ειδικά σε θερμά περιβάλλοντα, μπορεί να οδηγήσει σε μεγάλες απώλειες σιδήρου από τον οργανισμό (18, 20, 102).

3.3. Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΕΠΙΔΙΝΗΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΦΛΕΓΜΟΝΗΣ ΣΤΟ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟ ΤΟΥ ΣΙΔΗΡΟΥ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΑΣΚΗΣΗ

Τα τελευταία χρόνια, έχει διερευνηθεί εκτεταμένα ο ρόλος που διαδραματίζει η επιδίνη στο μεταβολισμό του σιδήρου κατά την άσκηση και στην εμφάνιση αθλητικής αναιμίας. Δύο μελέτες έδειξαν αυξημένη έκφραση επιδίνης σε 3,6 και 24 ώρες μετά το πέρας έντονης άσκησης (μαραθώνιο), ενώ τα επίπεδα επανήλθαν στα φυσιολογικά 72 ώρες μετά (103, 104). Η έκφραση της επιδίνης έχει άμεση συσχέτιση με την έντονη άσκηση.

Η επιδίνη έχει αποδειχτεί ότι μπορεί να μειώσει την κυτταρική δραστηριότητα της φερροπορτίνης συνδεδεμένη με αυτή, με αποτέλεσμα την αποδόμησή της. Η υποβάθμιση και απενεργοποίηση της φερροπορτίνης οδηγεί σε αυξημένη κατακράτηση και μείωση της απελευθέρωσης σιδήρου από τα διάφορα κύτταρα (ηπατοκύτταρα, μακροφάγα και εντεροκύτταρα) (73). Επίσης, μελέτες με χορήγηση επιδίνης έδειξαν μειωμένα επίπεδα DMT1 στο δωδεκαδάκτυλο, κάτι που δείχνει ότι η επιδίνη επιδρά και στην εντερική απορρόφηση του σιδήρου (105, 106).

Με βάση τα παραπάνω, μπορούμε να οδηγηθούμε στο συμπέρασμα ότι η αυξημένη έκφραση επιδίνης μετά την άσκηση οδηγεί στην υποβάθμιση μεταφορέων σιδήρου, όπως του DMT1 και της φερροπορτίνης, προκαλώντας μείωση της εντερικής απορρόφησης του σιδήρου και παγίδευση του σιδήρου σε ηπατοκύτταρα και μακροφάγα. Φαίνεται ξεκάθαρα, ο ρόλος που μπορεί να έχει η επιδίνη στις συχνές περιπτώσεις ανεπάρκειας σιδήρου και αθλητικής αναιμίας (107). Σε πείραμα πάνω σε αρουραίους που εκτελούσαν εντατική άσκηση, βρέθηκαν σημαντικά αυξημένα ηπατικά επίπεδα mRNA επιδίνης, με

προφανή σύνδεση με μειωμένα επίπεδα φερροπορτίνης και DMT1 (107).

Αντίθετα με την έντονη και πολύωρη άσκηση, που είναι πλέον γνωστό ότι μπορεί να προκαλέσει διαταραχές στο μεταβολισμό του σιδήρου, η μέτριας έντασης άσκηση και φυσική δραστηριότητα μπορεί ακόμα να βελτιώνει τα επίπεδα σιδήρου στον οργανισμό. Σε αρουραίους που εκτελούσαν μέτρια άσκηση, παρατηρήθηκαν αυξημένα επίπεδα σιδήρου ορού και κορεσμού τρανσφερίνης, σε σχέση με την ομάδα ελέγχου. Σε σχέση με την έκφραση της εψιδίνης, έχει παρατηρηθεί να μειώνεται μετά από μέτριας έντασης άσκηση, ενώ αντίθετα η έκφραση DMT1 και φερροπορτίνης στο δωδεκαδάκτυλο να αυξάνεται (108, 109). Τελικά, η μέτριας έντασης άσκηση πιθανώς να αυξάνει την απορρόφηση του σιδήρου και να συνεισφέρει στη διατήρηση φυσιολογικών επιπέδων.

Η έκφραση της εψιδίνης, όπως αναφέρθηκε επηρεάζεται από την άσκηση. Η εψιδίνη παράγεται κυρίως στα ηπατοκύτταρα. Κατά την άσκηση μπορεί να υποστεί ρύθμιση από τους ακόλουθους παράγοντες:

α) *Φλεγμονή κατά την άσκηση*: Η άσκηση προκαλεί σημαντικές αλλαγές στη λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος και όταν είναι έντονη αυξάνονται σημαντικά τα επίπεδα διαφόρων προ-φλεγμονωδών κυτταροκινών και κυτταροκινών απόκρισης στη φλεγμονή. Η κύρια κυτταροκίνη που παράγεται είναι η ιντερλευκίνη 6 (IL-6) (110, 111). Όπως έχει προαναφερθεί η φλεγμονή ή η λοίμωξη και η παραγόμενη IL-6 είναι οι βασικές αιτίες αύξησης της σύνθεσης της εψιδίνης. Επομένως, η ιντερλευκίνη-6 έχει βασικό ρόλο στην επαγόμενη από άσκηση αύξηση της εψιδίνης. Η έκφραση της εψιδίνης επάγεται άμεσα από την ιντερλευκίνη-6 μέσω της ενεργοποίησης της κινάσης / "μετατροπέα σήματος janus" και του ενεργοποιητή της μεταγραφής 3 (JAK/STAT3), κατά τη διάρκεια φλεγμονώδους διέγερσης (75, 77, 110).

Η άσκηση αντοχής έχει φανεί ότι προκαλεί αντίδραση οξείας φάσης, με τα επίπεδα κυτταροκινών μετά το πέρας της άσκησης να είναι πολλές φορές παρόμοια ακόμα και με εκείνα περιστατικών λοίμωξης. Έχουν καταγραφεί επίπεδα IL-6 μέχρι και 100 φορές μεγαλύτερα των φυσιολογικών μετά από άσκηση. Επίσης, παρατηρούνται συνήθως και αυξημένα επίπεδα των προφλεγμονωδών κυτταροκινών TNF-α και IL-1 β. Η μεγαλύτερη ποσότητα ιντερλευκίνης-6 ανευρίσκεται στους σκελετικούς μύες μετά από παρατεταμένη και έντονη άσκηση (18). Η συγκέντρωση της επηρεάζεται παράλληλα από το είδος της άσκησης, την ένταση και τη διάρκεια. (18). Σε άσκηση αντιστάσεων, μεγαλύτερη ένταση της άσκησης οδήγησε σε μεγαλύτερα επίπεδα IL-6 (112). Η αυξημένη συχνότητα είναι ακόμα ένας παράγοντας που επηρεάζει. Σε έρευνα σε ποδηλάτες που

πραγματοποιούσαν μία ή δύο προπονήσεις ημερησίως (με διαφορά τριών ωρών), βρέθηκε αύξηση των επιπέδων κατά 69% σε αυτούς με τις διπλές προπονήσεις. Αυτό μπορεί να συνδεθεί και με αδυναμία αναπλήρωσης γλυκογόνου, αφού έχει βρεθεί ότι υπάρχει μεγαλύτερη αύξηση ιντερλευκίνης-6 σε σκελετικούς μύες με χαμηλά επίπεδα γλυκογόνου. Αντιθέτως, όταν οι δύο προπονήσεις απείχαν 6 ώρες μεταξύ τους δεν παρατηρήθηκε κάποια αξιοσημείωτη διαφορά σε σχέση με τη μία προπόνηση ανά ημέρα, καθώς ύστερα από περίπου 4 ώρες μετά το πέρας κάθε προπόνησης τα επίπεδα επέστρεφαν στα κανονικά (113).

Είναι φανερό ότι μετά το πέρας έντονης και παρατεταμένης άσκησης η εψιδίνη είναι αυξημένη, ως απόκριση στη φλεγμονή και την IL-6. Εξαιτίας αυτού του γεγονότος, η πρόσληψη σιδήρου από τα μακροφάγα (ως απόκριση στην αιμόλυση που συμβαίνει κατά την άσκηση) δεν θα μπορεί να διατηρείται υψηλή, εξαιτίας της εσωτερίκευσης των καναλιών φερροπορτίνης στην επιφάνεια των μακροφάγων. Επίσης, η εντερική απορρόφηση προσλαμβανόμενου από τη δίαιτα σιδήρου, μπορεί να παραμένει μειωμένη για αρκετή ώρα μετά την άσκηση. Όλα αυτά συντελούν τελικά στην πιθανότητα δημιουργίας ανεπάρκειας σιδήρου, εξαιτίας της άσκησης (18).

β) *Επίπεδα σιδήρου κατά την άσκηση*: Τα τελευταία χρόνια έχει μελετηθεί το κατά πόσο η κατάσταση των επιπέδων σιδήρου κατά την άσκηση, μπορεί να ρυθμίσει την έκφραση της εψιδίνης. Μέσα από μελέτες μεταλλάξεων που συμβαίνουν στον άνθρωπο, αλλά και από έρευνες σε διαγονιδιακά μοντέλα ποντικών, έχουν ληφθεί πολύτιμες πληροφορίες για την εψιδίνη. Έχουν αναγνωρισθεί τα βασικά μόρια-κλειδιά στην έκφραση της εψιδίνης, σε σχέση με τον αποθηκευμένο σίδηρο στο ήπαρ και το σίδηρο που υπάρχει στην κυκλοφορία. Μερικά από τα πιο βασικά είναι το HFE, ο υποδοχέας τρανσφερίνης 2 (TfR2), η HJV και η μορφογενετική πρωτεΐνη των οστών (BMP) (107). Η BMP6 είναι μία ενεργή πρωτεΐνη που συνδέεται με τον υποδοχέα BMP (BMPR), και τα επίπεδα της αντικατοπτρίζουν τα ηπατικά επίπεδα σιδήρου (αυξάνεται όταν είναι υψηλά). Η σύνδεση αυτή ελέγχει τη μεταγραφή της εψιδίνης. Όταν τα επίπεδα σιδήρου στο ήπαρ είναι υψηλά, δημιουργείται ένα σύμπλοκο μεταξύ BMPR και HJV, και αυξάνεται η ευαισθησία σύνδεσης στις πρωτεΐνες BMP (107).

Πρόσφατες έρευνες έχουν δείξει ότι η HJV εκτός από το ήπαρ, έχει υψηλές συγκεντρώσεις και στους σκελετικούς μύες. Σε αρουραίους έπειτα, από πραγματοποίηση άσκησης, βρέθηκαν σημαντικά αυξημένα επίπεδα mRNA HJV σε σχέση με την ομάδα ελέγχου. Οπότε, μπορεί να θεωρηθεί ως ένας πιθανός μηχανισμός αύξησης της

έκφρασης της επιδίνης κατά την άσκηση. Ο μηχανισμός αυτός, βέβαια, χρειάζεται περαιτέρω διερεύνηση (114).

γ) *Ερυθροποίηση κατά την άσκηση*: Έχει παρατηρηθεί ότι εκτεταμένη άσκηση μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένη ερυθροποιητική δραστηριότητα στο μυελό των οστών και ότι η αυξημένη ερυθροποίηση μπορεί να καταστείλει την έκφραση της επιδίνης (115, 116). Ο μηχανισμός, βέβαια, δεν είναι απόλυτα σαφής. Η ερυθροποιητίνη, που είναι κύριως ρυθμιστής της ερυθροποίησης, έχει ανεβρεθεί σε υψηλά επίπεδα σε αθλητές. Η ερυθροποιητίνη έχει θεωρηθεί ως ένας σημαντικός διαμεσολαβητής της επιδίνης (107). Μελέτες *in vitro*, έχουν δείξει ότι η ερυθροποιητίνη μπορεί να προκαλέσει σημαντικές αλλαγές στη μεταγραφή του mRNA της επιδίνης και έτσι να καταστήλει την παραγωγή της (117), χωρίς όμως αυτά τα αποτελέσματα να έχουν αποδειχθεί *in vivo* (118).

Ένας άλλος παράγοντας με αποδεδειγμένη συσχέτιση είναι ο παράγοντας διαφοροποίησης αύξησης 15 (GDF 15), που παράγεται από τα ερυθροειδή κύτταρα κατά τη διάρκεια ωρίμανσης των ερυθροβλαστών, για την προώθηση της διαφοροποίησης των ερυθροειδών. Η παραγωγή του διεγείρεται άμεσα από τη δράση της ερυθροποίησης. Σε αγώνα δρόμου υπεραντοχής, παρατηρήθηκε σημαντική αύξηση του GDF 15 αμέσως μετά τη λήξη. Ο παράγοντας GDF 15 έχει ταυτοποιηθεί και ως ένας παράγοντας καταστολής της επιδίνης που βρίσκεται σε υψηλά επίπεδα σε ασθενείς που πάσχουν από θαλασσαιμία, που εμφανίζουν ελλατωματική ευθροποίηση (107, 119). Σε καλλιέργεια ηπατοκυττάρων, υψηλά επίπεδα GDF 15 φάνηκαν επίσης να καταστέλλουν την έκφραση επιδίνης. Ο μηχανισμός, όμως, κάτω από τον οποίο πραγματοποιείται αυτή η καταστολή δεν έχει ταυτοποιηθεί και αναμένεται να ερευνηθεί περαιτέρω (107).

δ) *Υποξία κατά την άσκηση*: Η μειωμένη μερική πίεση οξυγόνου (pO_2), που προκαλείται από υποξία ή λόγω μεγάλου υψομέτρου, είναι αποδεδειγμένα ένας ρυθμιστής του μεταβολισμού του σιδήρου. Σε καταστάσεις υποξίας, το ανθρώπινο σώμα προσαρμόζεται για να επιταχύνει τη μεταφορά οξυγόνου σε ιστούς και όργανα, αυξάνοντας των αριθμό των ερυθρών αιμοσφαιρίων μέσω της διαδικασίας της ερυθροποίησης (88). Η προπόνηση αθλητών (κυρίως αντοχής) σε υψηλό υψόμετρο, χρησιμοποιείται συχνά, γιατί μπορεί να επιφέρει αύξηση παραγωγής ερυθροκυττάρων και μέγιστης ικανότητας πρόσληψης οξυγόνου- VO_{2max} (120). Αυτό συνεισφέρει στην αύξηση της αντοχής και της αθλητικής απόδοσης. Κάτω από συνθήκες υποξίας, τα επίπεδα DMT1 και φερροπορτίνης αυξάνονται, ενώ της επιδίνης μειώνονται. Οι αλλαγές αυτές επιτρέπουν αυξημένη απορρόφηση διαιτητικού σιδήρου και απελευθέρωση αποθηκευμένου σιδήρου για τις

αυξημένες ανάγκες ερυθροποίησης, λόγω της υποξίας (121).

Ο μηχανισμός με τον οποίο η υποξία οδηγεί σε μείωση της επιδίνης δεν είναι ξεκάθαρος. Έχει υποτεθεί ότι ο επαγόμενος από την υποξία μεταγραφικός παράγοντας (HIF), ένας βασικός κυτταρικός ρυθμιστής της προσαρμογής στην υποξία, ασκεί αυτό το ρόλο. Ο HIF μπορεί να ρυθμίσει την νεφρική και ηπατική σύνθεση ερυθροποιητίνης και να επάγει την έκκριση δύο πρωτεϊνών, της φουρίνης και της διαμεμβρανικής πρωτεΐνωσης σερίνης, που μέσω κάποιων μεταβολικών οδών μπορούν να επιφέρουν μείωση της έκφρασης της επιδίνης (107).

Σύμφωνα με τελευταίες έρευνες, όμως φαίνεται ότι το κλειδί στη ρύθμιση της επιδίνης είναι ερυθροφερρόνη (παλαιότερα αναφερόμενη ως μυονεκτίνη). Είναι μια υδατοδιαλυτή πρωτεΐνη 340 αμινοξέων που παράγεται από τους ερυθροβλάστες ως απάντηση στην αύξηση της ερυθροποιητίνης που αυξάνεται όταν υπάρχουν υψηλές ανάγκες ερυθροποίησης ή χαμηλή μερική πίεση οξυγόνου λόγω μεγάλου υψομέτρου. Φαίνεται ότι τελικά είναι αυτή που καταστέλλει την έκφραση της επιδίνης και μπορεί να προστατέψει από την απώλεια σιδήρου και εμφάνιση αναιμίας. (122)

ε) *Γυναικείο φύλλο*: Έχει παρατηρηθεί ότι υγιείς προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες εμφανίζουν χαμηλότερα επίπεδα επιδίνης σε σχέση με υγιείς άνδρες. Είναι πιθανό, οι απώλειες αίματος κατά την έμμηνο ρύση στις γυναίκες να προκαλούν κάποιες φυσιολογικές προσαρμογές ώστε η επιδίνη να παραμένει σε χαμηλά επίπεδα, και κατ' επέκταση να υπάρχει μεγαλύτερη απορρόφηση σιδήρου. Ο μηχανισμός δεν είναι πλήρως γνωστός, αλλά φαίνεται ότι τα οιστρογόνα μπορούν να ελέγξουν την έκφραση της επιδίνης (107, 123).

Εργαστηριακή μέτρηση της επιδίνης:

Για πολλά χρόνια ήταν αδύνατο να μετρηθεί η επιδίνη με τις συμβατικές διαδικασίες. Αυτό οφειλόταν σε προβλήματα που υπήρχαν στο να δημιουργηθούν κατάλληλα αντισώματα για την επιδίνη σε ζώα, λόγω χαμηλής ανοσογονικότητας των μικρών πεπτιδίων της επιδίνης. Η επιδίνη ανευρίσκεται σε τρεις ισομορφές στο πλάσμα, την -20, την -22, και την -25 (τη μόνη που έχει ρόλο στο μεταβολισμό του σιδήρου). Τα χρησιμοποιούμενα αντισώματα μπορούν να αντιδρούν και με τις τρεις ισομορφές, ωστόσο δεν ενδιαφέρει η μέτρηση των άλλων δύο. Τελευταία, έχει υπάρξει πρόοδος στη μέτρηση της επιδίνης. Ο ένας τρόπος είναι η φασματομετρία, με την οποία μπορούν να διαχωριστούν οι τρεις ισομορφές, αλλά απαιτεί ακριβό εξοπλισμό. Ο δεύτερος τρόπος

περιλαμβάνει ανοσοχημικές ανιχνεύσεις όπως RIA, ELISA κ.ά. είναι πολύ πιο οικονομικός και χρησιμοποιείται σε μαζικές μετρήσεις επιδίνης, αλλά συνήθως δεν διαχωρίζονται οι τρεις μορφές (107).

3.4. ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΑ ΣΙΔΗΡΟΥ ΣΕ ΑΘΛΗΤΕΣ

Η συμπληρωματική λήψη σιδήρου είναι πολύ συνηθισμένη από αθλητές. Οι αθλητές πολύ συχνά λαμβάνουν διάφορα συμπληρώματα ακόμα και χωρίς επίβλεψη ή πρόταση από κάποιον ειδικό επιστήμονα. Τα συμπληρώματα σιδήρου είναι από τα πλέον διαδεδομένα, κυρίως σε αθλητές αντοχής. Κυκλοφορούν σε μορφή αλάτων σιδήρου (θειϊκό, γλυκονικό και φουμαρικό τα συνηθέστερα) ή αίμης (με μεγαλύτερη δυνατότητα απορρόφησης). Τα άλατα δισθενούς σιδήρου εμφανίζουν καλύτερη απορροφησιμότητα σε σχέση με αυτά του τρισθενούς. Η απορροφησιμότητα του σιδήρου των συμπληρωμάτων, γενικά, επηρεάζεται από τους ίδιους παράγοντες που επηρεάζουν και το διαιτητικό σίδηρο. Τα συμπληρώματα σιδήρου μπορούν να προκαλέσουν συμπτώματα όπως διάρροια, δυσκοιλιότητα, ναυτία και έμετο. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες μπορούν να περιοριστούν αν η λήψη γίνεται σε μικρότερες και πιο συχνές δόσεις (π.χ. 50mg FeSO₄ από δύο φορές τη μέρα, αντί 100mg σε μία δόση) (124).

Πολλοί έχουν μελετήσει την επίδραση της συμπληρωματικής χορήγησης σιδήρου στην αθλητική απόδοση. Τα αποτελέσματα ποικίλλουν, καθώς συχνά οι μελέτες είναι κακώς σχεδιασμένες και τα δείγματα είναι μικρά. Σε μια σύνοψη μελετών χρησιμοποιήθηκαν έντεκα τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές (με ομάδα ελέγχου με εικονικό σκεύασμα σιδήρου) δοκιμές που εξετάστηκε η επίδραση σε έντονα δραστήριες γυναίκες (στην πλειοψηφία μη αναιμικές), που εκτελούσαν από απλή αερόβια προπόνηση έως ερασιτεχνικά αθλήματα, στρατιωτικά προγράμματα και δρόμους αντοχής. Στις μελέτες αυτές χρησιμοποιήθηκε ως δείκτης η τιμή φερριτίνης και χορηγήθηκε ποσότητα 20-200mg στοιχειακού σιδήρου ανά ημέρα για 2 έως 12 εβδομάδες. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι ακόμα και μέτρια χορήγηση (1-2 φορές το RDA) οδήγησε σε καλύτερα επίπεδα φερριτίνης σε δραστήρια άτομα με μικρό ή μεσαίο κίνδυνο εμφάνισης έλλειψης σιδήρου (124).

Σε σχέση τώρα με την απόδοση, 3 από τις έρευνες έδειξαν ότι δεν υπήρξε καμία διαφορά. Οι υπόλοιπες 8 έδειξαν βελτιωμένη απόδοση στα άτομα που λάμβαναν σίδηρο σε σχέση με όσα πήραν το εικονικό σκεύασμα. Αυτή μετρήθηκε ως αυξημένη αντοχή, ταχύτερος χρόνος σε αγωνίσματα αποστάσεων και αυξημένη ενεργειακή απόδοση

(δαπανήθηκε λιγότερη ενέργεια για την ίδια δοκιμασία) (124).

Σε άλλη έρευνα χρησιμοποιήθηκαν δεκατέσσερις (6 άνδρες και 8 γυναίκες) υψηλά προπονημένοι δρομείς αποστάσεων με φυσιολογικά επίπεδα σιδήρου (φερριτίνη 30-100μg/L). Επί 4 εβδομάδες τους χορηγούταν είτε εικονικό σκεύασμα (placebo) είτε 100mg σιδήρου κάθε δεκαπενθήμερο (δηλαδή στην αρχή, μετά από 2 και 4 εβδομάδες). Μετά από κάθε χορήγηση, οι εθελοντές πραγματοποίησαν δοκιμή που περιελάμβανε τρέξιμο 3000μ, 400μ και 10x400μ αντίστοιχα. Εξετάσθηκαν τα επίπεδα σιδήρου, η διάθεση και τα επίπεδα κόπωσης των αθλητών. Στην ομάδα που έλαβε σίδηρο τα επίπεδα φερριτίνης ήταν σημαντικά αυξημένα την 4η εβδομάδα (128 έναντι 63 μg/L μ.ο.) και παρέμειναν και δύο εβδομάδες μετά τη λήξη της δοκιμής αυξημένα. Επίσης ο δείκτης συνολικής κόπωσης, μετά το τέλος του προγράμματος, ήταν σε καλύτερα επίπεδα στην ομάδα του σιδήρου σε σχέση με την ομάδα ελέγχου. Τέλος, κατά τη δεύτερη εβδομάδα υπήρξε διαφορά στην απόδοση με την ομάδα σιδήρου να έχει καλύτερους χρόνους στη δοκιμή 10x400μ, ενώ την τέταρτη εβδομάδα είχε ελαφρώς καλύτερο χρόνο στα 3000μ (125).

Είναι εμφανές ότι, η χορήγηση σιδήρου έχει συνδεθεί κάποιες φορές με βελτιωμένη αθλητική απόδοση και μείωση συμπτωμάτων κόπωσης σε επαγγελματίες αθλητές και έντονα ασκούμενους. Το αξιοπερίεργο είναι ότι τα άτομα που έχουν λάβει μέρος στις περισσότερες μελέτες είχαν "φυσιολογικά" επίπεδα σιδήρου. Το "φυσιολογικά" όμως, σε αυτή την περίπτωση είναι ασαφές καθώς δεν είναι γνωστά τα "βέλτιστα" ή "ευνοϊκότερα" επίπεδα φερριτίνης για αθλητές και πως αυτά μπορούν να συνεισφέρουν στην καλύτερη δυνατή απόδοση. Επιπλέον, υπάρχει πιθανότητα, ακόμα και σε περιπτώσεις που τα επίπεδα σιδήρου του σώματος είναι επαρκή για τις διαδικασίες ερυθροποίησης, η ύπαρξη πλεονάζοντος σιδήρου να βοηθά κάποια ένζυμα που συμμετέχουν στον ενδοκυττάριο μεταβολισμό και τη μεταφορά ηλεκτρονίων. Παρόλα αυτά δεν υπάρχει μια ξεκάθαρη απάντηση στο εάν και κατά πόσο η χορήγηση σιδήρου σε άτομα με κανονικά επίπεδα, μπορεί να αυξήσει την αθλητική απόδοση (125).

Τέλος, πρέπει να δίνεται ιδιαίτερη προσοχή σε χορήγηση σιδήρου σε αθλητές, ειδικά όταν δεν έχουν κάποια ιδιαίτερη ανάγκη για συμπληρωματική λήψη. Το ανώτατο επιτρεπτό όριο (UL) λήψης σιδήρου είναι 45mg/d στοιχειακού σιδήρου. Δόσεις μεγαλύτερες από αυτές μπορούν να προκαλέσουν γαστρεντερικές και άλλες διαταραχές, καθώς και υπερφόρτωση σιδήρου, με τις ανάλογες επιδράσεις που μπορεί να έχει στον οργανισμό (124).

3.5. ΥΠΕΡΜΑΡΑΘΩΝΙΟΙ ΚΑΙ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ ΣΙΔΗΡΟΥ

Οι υπερμαραθώνιοι όπως, έχει προαναφερθεί είναι αγώνες τρεξίματος υπεραντοχής. Οι αθλητές καλύπτουν πορεία εκατοντάδων χιλιομέτρων τρέχοντας πολλές ώρες που μπορεί να αγγίζουν ή και να ξεπερνούν το ένα εικοσιτετράωρο. Με βάση τις γνωστές επιδράσεις της έντονης άσκησης στο σίδηρο, είναι αναμενόμενο οι αγώνες αυτοί να επηρεάζουν δραματικά τα επίπεδα και το μεταβολισμό του σιδήρου στον οργανισμό.

Κάποιες σημαντικές έρευνες που αφορούν στο μεταβολισμό του σιδήρου σε αθλητές υπερμαραθωνίων έχουν οδηγήσει σε χρήσιμα, αλλά όχι ασφαλή ακόμα, συμπεράσματα:

Σε μία από αυτές, μελετήθηκαν 7 άνδρες που ολοκλήρωσαν υπερμαραθώνιο διάρκειας 48 ωρών. Λήφθηκε αίμα 3 ώρες πριν, 12 και 24 ώρες αφού ξεκίνησε ο αγώνας, αμέσως μετά τη λήξη και 24 και 48 ώρες αργότερα. Τα επίπεδα σιδήρου εμφανίσθηκαν μειωμένα αμέσως μετά τον αγώνα, αλλά επανήλθαν σχεδόν στα αρχικά επίπεδα ένα εικοσιτετράωρο μετά. Η φερριτίνη παρουσίασε αύξηση κατά τη διάρκεια του αγώνα και υπερδιπλασιάστηκε 24 ώρες μετά τη λήξη, σε σχέση με τα προαγωνιστικά επίπεδα (82).

Σε έρευνα που έγινε σε υπερμαραθώνιο 1600 χιλιομέτρων, μελετήθηκαν 7 άνδρες, και 2 γυναίκες που ολοκλήρωσαν πάνω από 1000 χλμ. Η συλλογή αίματος έγινε πριν τον αγώνα, την 4η και 11η ημέρα και μετά τη λήξη του. Τα επίπεδα σιδήρου ήταν χαμηλότερα την 4η ημέρα και ακόμα πιο χαμηλά την 11η σε σχέση με τα αρχικά (14 και 12 $\mu\text{mol/L}$ σε σχέση με 21 $\mu\text{mol/L}$ αρχικά). Μετά τη λήξη του αγώνα ήταν ακόμα χαμηλότερα, αλλά άρχισαν σταδιακά να επανέρχονται. Τα επίπεδα φερριτίνης σχεδόν διπλασιάστηκαν μετά από τρέξιμο 4 ημερών (204 έναντι 109 mg/L) ενώ μειώθηκαν σχετικά μετά το τέλος, παραμένοντας όμως σε υψηλότερα (των αρχικών) επίπεδα (150 mg/L) (126).

Άλλη μια μελέτη διεξήχθη σε 11 συμμετέχοντες σε εικοσιτετράωρο υπερμαραθώνιο (>100χλμ τρέξιμο). Δειγματοληψία αίματος που έγινε πριν, αμέσως μετά το τέλος και 2 ημέρες μετά την ολοκλήρωση του αγώνα έδειξε σχεδόν διπλασιασμό της φερριτίνης μετά τον αγώνα (117 από 64 $\mu\text{g/L}$ μ.ό.). Τα επίπεδα τελικά επανήλθαν στα κανονικά 2 ημέρες μετά (127).

Εικοσιπέντε άνδρες δρομείς που συμμετείχαν σε υπερμαραθώνιο 100 χιλιομέτρων έδωσαν αίμα και ούρα μία εβδομάδα πριν, αμέσως μετά και μία ημέρα μετά τη λήξη του

αγώνα. Τα επίπεδα σιδήρου έπεσαν κάτω από το μισό των αρχικών τιμών μετά την ολοκλήρωση του αγώνα, αλλά είχαν επανέλθει στην τρίτη μέτρηση ενώ η φερριτίνη αυξήθηκε και παρέμεινε αυξημένη (128).

Σε κάποια άλλη περίπτωση, μελετήθηκε μία ομάδα υπερμαραθωνοδρόμων που έλαβαν μέρος σε αγώνα 160 χιλιομέτρων. Λήφθηκε αίμα από τους αθλητές κατά την περίοδο της προετοιμασίας, περίπου 10 ώρες αφότου ξεκίνησε ο αγώνας και 38-48 ώρες μετά την ολοκλήρωσή του. Τα επίπεδα φερριτίνης, που εξετάσθηκαν, βρέθηκαν αυξημένα μετά τις 10 ώρες αγώνα αλλά με μεγάλη διακύμανση της αύξησης ανάμεσα στους αθλητές (από 5% έως 153% αύξηση), ενώ παρέμειναν σημαντικά υψηλά δύο ημέρες μετά τον αγώνα (129).

Έγινε επίσης έρευνα σε υπερμαραθωνοδρόμους που ολοκλήρωσαν ένα πρωτόκολο 20 ημερών με 50 χλμ τρέξιμο ημερησίως. Συμμετείχαν 30 αθλητές που ακολουθούσαν τυπική δίαιτα και 25 που ακολουθούσαν χορτοφαγική, για να ελεγχθεί και η διαφορά που μπορεί να οφείλεται στη διατροφή. Λήφθηκαν αίμα και ούρα πριν την έναρξη, κάποιες ενδιάμεσες ημέρες και την 20η ημέρα, με τη λήξη του πρωτοκόλου. Οι χορτοφάγοι αθλητές είχαν χαμηλότερα επίπεδα φερριτίνης από την αρχή, σε σχέση με τους υπόλοιπους. Μετά τη λήξη της περιόδου των 20 ημερών η φερριτίνη βρέθηκε αυξημένη σε όλους τους αθλητές (αρχικά παρουσίαζε μείωση στους χορτοφάγους) και ο σίδηρος μειωμένος. Παρόλα αυτά, τα ευρήματα δεν ήταν στατιστικά σημαντικά λόγω μεγάλης διακύμανσης (81).

Τέλος, μια ακόμα μελέτη έντονης άσκησης διεξήχθη σε αθλητές που τερμάτισαν τον αγώνα Ironman (αγώνας υπεραντοχής με τρέξιμο, κολύμβηση και ποδηλασία). Εικοσιεφτά άτομα έδωσαν αίμα πριν και μετά την λήξη του αγώνα. Τα επίπεδα σιδήρου βρέθηκαν σημαντικά μειωμένα στο τέλος, ενώ αντίθετα τα επίπεδα φερριτίνης παρουσίασαν αύξηση. Σημαντικό ήταν επίσης ότι πολλοί αθλητές, είχαν εξ' αρχής μη φυσιολογικά επίπεδα σιδήρου. (130)

ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. ΣΚΟΠΟΣ

Ο σκοπός αυτής της μελέτης είναι η εξέταση και η ανάλυση της επίδρασης της συμμετοχής και ολοκλήρωσης του υπερμαραθωνίου "Σπάρταθλον", στο μεταβολισμό του σιδήρου και της φερριτίνης των αθλητών.

2. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

Ερευνητικό πρωτόκολλο

Το δείγμα της έρευνας αποτέλεσαν (n=41) άνδρες υπεραμαραθωνοδρόμοι αθλητές, που συμμετείχαν και ολοκλήρωσαν τον υπερμαραθώνιο αγώνα "Σπάρταθλον".

Πραγματοποιήθηκε λήψη αίματος από τους αθλητές πριν την έναρξη του αγώνα, αμέσως μετά τη λήξη του και 24 ώρες μετά τη λήξη του, από ένα μέρος των αθλητών (n=16). Επίσης, πριν την έναρξη του αγώνα, πραγματοποιήθηκαν μετρήσεις βάρους και ύψους των αθλητών, παράλληλα με την πρώτη αιμοληψία.

Πίνακας 5: Μέσος όρος και τυπική απόκλιση της ηλικίας και των ανθρωπομετρικών χαρακτηριστικών των αθλητών

Χαρακτηριστικά	Μέσος Όρος ± Τυπική Απόκλιση	Ελάχιστο	Μέγιστο
Ηλικία (έτη)	44,22 ± 7,3	26	58
Βάρος (kg)	69,84 ± 9,34	50	85
Ύψος (cm)	175,83 ± 7,94	164	194

Αιμοληψίες

Οι αιμοληψίες πραγματοποιήθηκαν σε ειδικά διαμορφωμένο εργαστήριο από έμπειρο

προσωπικό του Εργαστηρίου Διατροφής και Κλινικής Διαιτολογίας, παρουσία γιατρού.

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

Απομόνωση ορού από το αίμα

Όργανα:

Φυγόκεντρος (Avanti 30 centrifuge, Beckman)

Αναλυτική πορεία:

Αρχικά ελήφθησαν 10 mL αίματος σε σωλήνες αιμοληψίας κενού των 10 mL και αφέθηκαν σε θερμοκρασία δωματίου για 30 λεπτά. Έπειτα, φυγοκεντρήθηκαν στα 1500 x g για 10 λεπτά σε θερμοκρασία 20 °C. Το υπερκείμενο, το οποίο παραλήφθηκε, αποτελεί τον ορό. Στη συνέχεια μοιράστηκε σε σωλήνες erpendorfs στους -80 °C.

Στατιστική Ανάλυση

Η εξέταση της κανονικότητας των συνεχών μεταβλητών έγινε μέσω του ελέγχου Kolmogorov Smirnov. Όλες οι συνεχείς μεταβλητές παρουσιάζονται ως μέσος όρος $\pm$ SD (standard deviation - τυπική απόκλιση). Ο συνετελεστής Pearson r χρησιμοποιήθηκε για να γίνουν οι συσχετίσεις μεταξύ των συνεχών μεταβλητών. Για τη μελέτη της επίδρασης του χρόνου και του είδους της παρέμβασης χρησιμοποιήθηκε η απλή συσχετισμένη ανάλυση διακύμανσης για επαναλαμβανόμενες μετρήσεις. Η διόρθωση του σφάλματος τύπου I, προκειμένου να επιτευχθεί το επιθυμητό επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας, έγινε με τη χρήση της διόρθωσης κατά Bonferroni. Όλες οι αναφερόμενες τιμές πιθανοτήτων (p) βασίζονται σε αμφίπλευρους ελέγχους και συγκρίνονται στο επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας 5%. Για όλους τους στατιστικούς υπολογισμούς χρησιμοποιήθηκε το πρόγραμμα SPSS (έκδοση 18, Statistical Package for social sciences, SPSS Inc., Chicago, Illinois, U.S.A.).

Προσδιορισμός Σιδήρου στον ορό

Ο προσδιορισμός του σιδήρου στον ορό έγινε με φωτομετρική μέθοδο χρωματομετρίας στον αυτόματο βιοχημικό αναλυτή Ace Clinical Chemistry Analyzer (Schiapparelli biosystems, Inc., New Jersey). Ο σίδηρος του ορού είναι δεσμευμένος με την τρανσφερίνη και μπορεί να απελευθερωθεί σε όξινες συνθήκες. Αυτό επιτυγχάνεται με προσθήκη ασκορβικού οξέος. Πραγματοποιείται αποδιάταξη του συμπλόκου τρανσφερίνης-σιδήρου σε αποτρανσφερίνη και τρισθενή σίδηρο (Fe^{3+}). Ο απελευθερωμένος τρισθενής σίδηρος, ανάγεται σε δισθενή (Fe^{2+}) με τη βοήθεια του ασκορβικού οξέος. Στη συνέχεια, προστίθεται χρωμογόνο ώστε να προκύψει ένα μπλε σύμπλοκο, το οποίο και φωτομετρείται. Η ένταση του μπλε χρώματος είναι ανάλογη της συγκέντρωσης του σιδήρου.

Προσδιορισμός Φερριτίνης στον ορό

Ο προσδιορισμός της φερριτίνης στον ορό πραγματοποιήθηκε με τη μέθοδο ανοσοενζυμικής φθορισμομετρίας (συνδυασμός ανοσοενζυμικού προσδιορισμού και φθορισμού) στον αυτόματο αναλυτή AIA 600II (Tosoh Corporation). Η διαδικασία πραγματοποιείται σε δύο στάδια. Στο πρώτο στάδιο, γίνεται χρήση του ανοσοενζυμικού προσδιορισμού στερεής φάσης τύπου "sandwich", όπου τα μόρια της φερριτίνης του δείγματος συνδέονται με τα αντισώματα-1 (μονόκλωνα αντισώματα κατά της φερριτίνης), τα οποία είναι καθηλωμένα σε μαγνητικά σφαιρίδια, αλλά και με τα αντισώματα-2 (μονόκλωνα αντισώματα φερριτίνης), τα οποία είναι ενωμένα με αλκαλική φωσφατάση. Τα δείγματα αρχικά επωάζονται στους 37 °C για 10 λεπτά και πραγματοποιείται έκπλυση των σφαιριδίων με τη σύνδεση της φερριτίνης με τα αντισώματα 1 και 2, προκειμένου να απομακρυνθούν τα μόρια της φερριτίνης που δε συνδέθηκαν.

Στο δεύτερο στάδιο, προστίθεται 4-MUP (ρυθμιστικό διάλυμα) και με τη δράση της αλκαλικής φωσφατάσης που είναι συνδεδεμένη με τα αντισώματα 2, προκύπτει ένα φθορίζον παράγωγο που ονομάζεται 4-MU. Η παραγωγή του 4-MU εξαρτάται από τη δραστηριότητα και την ποσότητα της αλκαλικής φωσφατάσης που είναι συνδεδεμένη με τα αντισώματα 2. Ο αναλυτής AIA 600II χρησιμοποιεί δύο διαφορετικά μήκη κύματος, στα 405 και 452 nm. Μετά την προσθήκη του διαλύματος 4-MUP ο αναλυτής πραγματοποιεί 6 μετρήσεις της έντασης της φθορίζουσας ακτινοβολίας σε χρονικό διάστημα 5 λεπτών. Η ένταση της φθορίζουσας ακτινοβολίας εξαρτάται από την ποσότητα 4-MU που σχηματίζεται, η οποία είναι και ανάλογη της ποσότητας των μορίων φερριτίνης του

δείγματος του ορού.

3. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Σίδηρος

Οι αθλητές που συμμετείχαν στο πείραμα ήταν 41. Στο αρχικό στάδιο, δηλαδή πριν την έναρξη του αγώνα μετρήθηκε η συγκέντρωση σιδήρου και στους 41 αθλητές. Ο μέσος όρος των μετρήσεων ήταν $81,05 \pm 28,96$ mg/dL. Η κατώτερη τιμή σιδήρου που βρέθηκε ήταν 37 mg/dL ενώ η ανώτερη ήταν 174 mg/dL. Από όλους τους αθλητές, 37 (90,2%) είχαν φυσιολογικά επίπεδα σιδήρου (40-135 mg/dL), 2 (4,9%) παρουσίαζαν ανεπάρκεια σιδήρου, ενώ οι άλλοι 2 (4,9%) εμφάνιζαν μεγαλύτερα από τα φυσιολογικά επίπεδα.

Αμέσως μετά την ολοκλήρωση του αγώνα, η συγκέντρωση του σιδήρου μετρήθηκε και στους 41 αθλητές. Ο μέσος όρος των μετρήσεων παρουσίασε αύξηση σε $97,05 \pm 55,93$ mg/dL. Η χαμηλότερη τιμή σιδήρου που βρέθηκε ήταν 14 mg/dL ενώ η μεγαλύτερη 260 mg/dL. Συγκριτικά με το αρχικό στάδιο του πειράματος, σε 20 αθλητές (49%) μειώθηκε η συγκέντρωση σιδήρου μετά την ολοκλήρωση του αγώνα, ενώ σε 21 αθλητές (51%) αυξήθηκε. Σε αυτό το στάδιο, 8 (19,5%) αθλητές εμφάνιζαν ανεπάρκεια σιδήρου, 22 (53,7%) είχαν φυσιολογικά επίπεδα και 11 είχαν μεγαλύτερα του φυσιολογικού επίπεδα (26,8%).

Στο τρίτο στάδιο, δηλαδή 24 ώρες μετά την ολοκλήρωση του αγώνα, η συγκέντρωση του σιδήρου μετρήθηκε σε 16 αθλητές, καθώς δεν ήταν δυνατό να παρευρεθούν όλοι για να ληφθεί δείγμα. Ο μέσος όρος των μετρήσεων ήταν $59 \pm 30,62$ mg/dL, δηλαδή μειωμένος σε σχέση με τα δύο πρώτα στάδια. Η κατώτερη τιμή ήταν 17 mg/dL ενώ η μεγαλύτερη 113 mg/dL. Σε σύγκριση με το αρχικό στάδιο (πριν την έναρξη του αγώνα), σε 11 αθλητές (68,8%) μειώθηκε η συγκέντρωση σιδήρου, ενώ στους υπόλοιπους 5 (31,2%) αυξήθηκε. Στον ίδιο αριθμό ατόμων μειώθηκε και αυξήθηκε η συγκέντρωση σιδήρου και σε σχέση με το δεύτερο στάδιο (λήξη αγώνα), δηλαδή σε 5 αθλητές αυξήθηκε και σε 11 μειώθηκε. Από τα 16 άτομα, τα 6 (37,5%) εμφάνιζαν έλλειψη σιδήρου, ενώ τα 10 (62,5%) είχαν φυσιολογικά επίπεδα.

Συγκρίνοντας τους μέσους όρους, παρατηρούμε ότι υπάρχει μια άύξηση στις τιμές σιδήρου από το πρώτο στάδιο ($81,05 \pm 28,96$ mg/dL) στο δεύτερο ($97,05 \pm 55,93$ mg/dL), ενώ στο τρίτο υπάρχει μια σημαντική μείωση ($59 \pm 30,62$ mg/dL). Σύμφωνα με την τιμή

του p-value, υπάρχει στατιστική σημαντικότητα μόνο μεταξύ του τρίτου σταδίου και του πρώτου, καθώς και μεταξύ του τρίτου και του δεύτερου, αφού $\alpha=0,001 < p=0,05$ και στις δύο περιπτώσεις.

Φερριτίνη

Στο πρώτο στάδιο, ο μέσος όρος της συγκέντρωσης της φερριτίνης των 41 αθλητών ήταν $65,76 \pm 66,07$ mg/dL. Η κατώτερη τιμή βρέθηκε να είναι 7,8 mg/dL ενώ η ανώτερη 370,9 mg/dL. Από το σύνολο των αθλητών, 35 (85,4%) είχαν φυσιολογικά επίπεδα συγκέντρωσης φερριτίνης (15-300 ng/mL), 5 αθλητές (12,2%) είχαν χαμηλότερα των φυσιολογικών και ένας αθλητής (2,4%) εμφάνιζε μεγαλύτερη από τη φυσιολογική συγκέντρωση.

Στο δεύτερο στάδιο, ο μέσος όρος σε 40 αθλητές (δεν ολοκληρώθηκε η μέτρηση ενός δείγματος) ήταν $135,63 \pm 94,22$ ng/mL, δηλαδή αυξημένος (υπερδιπλάσιος) σε σχέση με τα αρχικά επίπεδα. Η χαμηλότερη τιμή που εντοπίστηκε ήταν 26,2 ng/mL, ενώ η μεγαλύτερη 509,2 ng/mL. Μάλιστα, η συγκέντρωση της φερριτίνης αυξήθηκε και στους 40 αθλητές. Σε αυτό το στάδιο, 37 αθλητές (92,5%) είχαν φυσιολογικά επίπεδα συγκέντρωσης φερριτίνης, ενώ 3 (7,5%) εμφάνιζαν τιμές μεγαλύτερες των φυσιολογικών.

Στο τρίτο στάδιο, όπως προαναφέρθηκε, λήφθηκε δείγμα 16 ατόμων. Ο μέσος όρος της συγκέντρωσης φερριτίνης ήταν $138,04 \pm 109,69$ ng/mL, δηλαδή ελάχιστος αυξημένος σε σχέση με το δεύτερο στάδιο και ακόμα υπερδιπλάσιος του πρώτου. Η κατώτερη τιμή ήταν 36,6 ng/mL, ενώ η υψηλότερη 453,1 ng/mL. Συγκρίνοντας τα αποτελέσματα με αυτά του πρώτου σταδίου, βλέπουμε ότι σε 15 άτομα (93,8%) αυξήθηκε η συγκέντρωση, ενώ σε μόλις ένα (6,2%) μειώθηκε. Σε σύγκριση με το δεύτερο στάδιο, σε 10 αθλητές (62,5%) μειώθηκε η συγκέντρωση και σε 6 (37,5%) αυξήθηκε. Σε αυτό το στάδιο, 15 άτομα (93,8%) εμφάνιζαν φυσιολογικά επίπεδα φερριτίνης, ενώ ένα άτομο (6,2%) είχε μεγαλύτερα του φυσιολογικού επίπεδα.

Συγκρίνοντας τους μέσους όρους, παρατηρούμε ότι υπάρχει μια μεγάλη άύξηση στις τιμές φερριτίνης από το πρώτο στάδιο ($65,76 \pm 66,07$ ng/mL) στο δεύτερο ($135,63 \pm 94,22$ ng/mL), ενώ στο τρίτο παραμένει σχεδόν στο ίδιο επίπεδο ($138,04 \pm 109,69$ ng/mL). Σύμφωνα με την τιμή του p-value, υπάρχει στατιστική σημαντικότητα μόνο μεταξύ του τρίτου σταδίου και του πρώτου, καθώς και μεταξύ του δεύτερου και του πρώτου, αφού $\alpha=0,000 < p=0,05$ και στις δύο περιπτώσεις.

Πίνακας 5: Πίνακας συχνοτήτων τιμών σιδήρου και φερριτίνης

	Σίδηρος (mg/dl) Στάδιο 1 (πριν τον αγώνα)	Σίδηρος (mg/dl) Στάδιο 2 (μετά την ολοκλήρωση του αγώνα)	Σίδηρος (mg/dl) Στάδιο 3 (24 ώρες μετά την ολοκλή- ρωση του αγώνα)	Φερριτίνη (ng/ml) Στάδιο 1 (πριν τον αγώνα)	Φερριτίνη (ng/ml) Στάδιο 2 (μετά την ολοκλήρωση του αγώνα)	Φερριτίνη (ng/ml) Στάδιο 2 (μετά την ολοκλήρωση του αγώνα)
N (αριθμός αθλητών)	41	41	16	41	40	16
Μέσος Όρος	81,05	97,05	59	65,76	135,63	138,04
Τυπική Απόκλιση	28,96	55,93	30,62	66,07	94,22	109,69
Μέγιστη Τιμή	174	160	113	370,9	509,2	453,1
Ελάχιστη Τιμή	37	14	17	7,8	26,2	36,6

Πίνακας 6: Στατιστική συσχέτιση μεταξύ των μέσων όρων των τιμών ανά χρονική στιγμή

	Στάδιο 1 (t0) Πριν τον αγώνα	Στάδιο 2 (t1) Μετά την ολοκλήρωση του αγώνα	Στάδιο 3 (t2) 24 ώρες μετά την ολοκλήρωση του αγώνα	P - Value
Σίδηρος (mg/dL)	81,05 ± 28,96	97,05 ± 55,93	59 ± 30,62	0,189 ¹ /0,001 ² /0,001 ³
Φερριτίνη (ng/mL)	65,76 ± 66,07	135,63 ± 94,22	138,04 ± 109,69	0,000 ¹ /0,000 ² /0,582 ³

1: Το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας μεταξύ των τιμών των t0 και t1

2: Το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας μεταξύ των τιμών των t0 και t2

3: Το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας μεταξύ των τιμών των t1 και t2

4. ΣΥΖΗΤΗΣΗ-ΣΧΟΛΙΑΣΜΟΣ

Το σπάρταθλον, στο οποίο συμμετείχαν οι εθελοντές αυτού του πειράματος, αποτελεί ένας από τους μεγαλύτερους και δυσκολότερους υπερμαραθωνίους παγκοσμίως. Η καταπόνηση και η κόπωση που προκαλούνται στον οργανισμό ενός αθλητή είναι τεράστιες. Το αποτέλεσμα είναι τελικά να δημιουργείται μεγάλη φλεγμονή στον οργανισμό.

Τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης έδειξαν μια αρχική αύξηση των επιπέδων σιδήρου αμέσως μετά την ολοκλήρωση του αγώνα (χωρίς όμως να υπάρχει στατιστική σημαντικότητα), ενώ τα επίπεδα μειώθηκαν σημαντικά, και μάλιστα κάτω από τα αρχικά, 24 ώρες μετά. Σε έρευνα του 2004 μετά την ολοκλήρωση υπερμαραθωνίου, στους αθλητές είχαν βρεθεί αυξημένη TIBC και κορεσμός τρανσφερίνης και σε συνδυασμό με την μείωση των ερυθρών αιμοσφαιρίων και της αιμοσφαιρίνης, οι ερευνητές οδηγήθηκαν

στο συμπέρασμα πως υπήρχε οξεία απελευθέρωση σιδήρου στο αίμα. (127)

Οι υπερμαραθώνιοι είναι αγώνες που εξαντλούν αφάνταστα τους αθλητές και προκαλούν σημαντικές βλάβες στο σώμα των αθλητών, καθόλη τη διάρκεια τους. Η συνεχής κρούση του ποδιού ενός αθλητή στο έδαφος, κατά τη διάρκεια του τρεξίματος, μπορεί να προκαλέσει αιμόλυση, δηλαδή καταστροφή των ευθροκυττάρων λόγω των συνεχών δυνάμεων (96). Στη συνέχεια, απελευθερώνεται αιμοσφαιρίνη, μαζί με το συνδεδεμένο σε αυτή σίδηρο, στο πλάσμα, κάτι που μπορεί να προκαλέσει και οξειδωτικές βλάβες σε ιστούς. Στο αίμα, ύστερα από αιμολυτικό επεισόδιο παρατηρούνται αυξημένα επίπεδα αιμοσφαιρίνης (λόγω αυξημένης απελευθέρωσης), οπότε και αυξημένα επίπεδα σιδήρου (που βρίσκεται συνδεδεμένος με αυτήν). Η απελευθερωμένη αιμοσφαιρίνη, στη συνέχεια, συνδέεται με την απτοσφαιρίνη και αποβάλλεται στα ούρα. Έτσι εξηγείται η μείωση των επιπέδων σιδήρου 24 ώρες μετά (96). Η αιμόλυση λόγω του χτυπήματος του πέλματος κατά το τρέξιμο, επηρεάζεται από κάποιους παράγοντες. Σκληρότερες ή ανώμαλες επιφάνειες, που μπορεί να περιέχουν πέτρες ή λακούβες, ασκούνε μεγαλύτερη πίεση στο πόδι και εντείνουν το φαινόμενο της αιμόλυσης. Σε αγώνες τρεξίματος σε κατάβαση η αιμόλυση είναι πιο έντονη από ότι σε αντίστοιχης απόστασης διαδρομές με ανηφορική κλίση (σε κατηφορική κλίση το πόδι δέχεται αρκετά υψηλότερες δυνάμεις) (97-99). Το σπάρταθλο περιέχει τόσο σκληρές επιφάνειες δρόμου, όσο και ανώμαλες επιφάνειες γεμάτες πέτρες και λακούβες όσο και κομμάτια κατηφορικής διαδρομής. Οπότε μπορούμε να φανταστούμε πως η αιμόλυση πραγματοποιείται σε πολύ μεγάλα επίπεδα.

Πέραν αυτών, η πτώση των επιπέδων σιδήρου 24 ώρες μετά τη λήξη του αγώνα οφείλεται και στην αιματοουρία αλλά και την γαστρεντερική αιμορραγία, συνέπειες της έντονης και παρατεταμένης άσκησης. Κύριες αιτίες της αιματοουρίας αποτελούν το μηχανικό τραύμα και η αιμόλυση στο σπείραμα, βάσει του ότι η περίσσεια αιμοσφαιρίνης που προκύπτει, χάνεται στα ούρα (93). Επιπλέον, η έντονη κίνηση της κύστης, κατά την εκτέλεση φυσικής δραστηριότητας, μπορεί να προκαλέσει αιμορραγία, εξαιτίας μικροσκοπικών αλλοιώσεων στο εσωτερικό της τοίχωμα (93). Η αιματοουρία είναι πιο έντονη όσο αυξάνεται η διάρκεια και η ένταση της άσκησης (85). Η γαστρεντερική αιμορραγία έρχεται ως αποτέλεσμα της μείωσης της σπλαγχνικής ροής αίματος, κάτι που οφείλεται σε υπερδραστηριότητα του συμπαθητικού νευρικού συστήματος, ως απάντηση στην άσκηση. Το αποτέλεσμα αυτής της κατάστασης είναι τα επιθηλιακά κύτταρα του γαστρεντερικού σωλήνα να στερούνται οξυγόνου και άλλων μεταβολικών υποστρωμάτων,

και να οδηγούνται σε νέκρωση. Έτσι προκύπτει η αιμορραγία του βλεννογόνου του γαστρεντερικού σωλήνα (89, 90). Οι γαστρεντερικές απώλειες σιδήρου καθώς και αυτές από τα ούρα αλλά και κάποιες από τον ιδρώτα (18, 20, 102) μπορούν τελικά να οδηγήσουν σε μειωμένα επίπεδα σιδήρου 24 ώρες μετά την ολοκλήρωση του αγώνα.

Ένας άλλος σημαντικός παράγοντας που λογικά συντέλεσε στη μείωση των επιπέδων σιδήρου μετά από 24 ώρες είναι η επιδίνη, αν και δεν μετρήθηκε σε αυτό το πείραμα. Η επιδίνη αυξάνεται λόγω της αύξησης της IL-6, που αυξάνεται ως απάντηση στη φλεγμονή που προκαλείται μετά από συνεχή και έντονη άσκηση. Μπορεί να ασκήσει σημαντική επίδραση στο μεταβολισμό του σιδήρου, μέσω της έκφρασης της φερροπορτίνης (Fpn), που αποτελεί εξαγωγέα του σιδήρου από το κύτταρο. Η επιδίνη ασκεί τη δράση της υποβαθμίζοντας και μπλοκάροντας τις διόδους της φερροπορτίνης, αναστέλλοντας την απορρόφηση του διαιτητικού σιδήρου από τα εντεροκύτταρα του δωδεκαδάκτυλου και την ικανότητα απελευθέρωσης του σιδήρου από τα μακροφάγα (73, 74).

Παρατηρώντας τα αποτελέσματα της φερριτίνης, μπορούμε να δούμε ότι η συγκέντρωση της αυξάνεται μετά την ολοκλήρωση του αγώνα σε επίπεδα διπλάσια των αρχικών, ενώ 24 ώρες μετά παραμένει σχεδόν στα ίδια αυξημένα επίπεδα.

Η φερριτίνη, πέρα από το σημαντικό ρόλο που διαδραματίζει στην αποθήκευση του σιδήρου, αποτελεί και μια πρωτεΐνη οξειάς φάσης, που τα επίπεδα της αυξάνονται σε καταστάσεις έντονης φλεγμονής. Μια τέτοια κατάσταση αποτελεί και ένας υπερμαραθώνιος, καθώς η έντονη και μακράς διάρκειας άσκηση προκαλεί ζημιά στις κυτταρικές μεμβράνες και απελευθέρωση φλεγμονοδών παραγόντων και πρωτεϊνών οξειάς φάσης.

Τελειώνοντας, μπορούμε να συμπεράνουμε ότι αγωνίσματα όπως ένας υπερμαραθώνιος, που ωθούν τον οργανισμό σε ακραίες συνθήκες, μπορεί να επηρεάσουν σημαντικότερα το μεταβολισμό τόσο του σιδήρου όσο και της φερριτίνης. Παρόλα αυτά, υπάρχουν πολλά περιθώρια ακόμα για να διερευνήσουμε και να κατανοήσουμε ακόμα καλύτερα το θέμα. Μερικοί παράγοντες που θα πρέπει να εξετασθούν μελλοντικά είναι ανθρωπομετρικά και βιοχημικά χαρακτηριστικά, η διατροφή και η ενυδάτωση των αθλητών, η προπόνηση που έχουν πραγματοποιήσει, η μέτρηση πρωτεϊνών όπως η επιδίνη, καθώς επίσης θα πρέπει και να υπάρξουν μεγαλύτερα δείγματα αθλητών, προκειμένου να μπορούμε να οδηγηθούμε σε πιο ασφαλή και ολοκληρωμένα συμπεράσματα.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. (<http://www.chillisauce.co.uk/>)
2. (<http://tuvizo.com/history-ultramarathon/>)
3. (<http://outsidetimes.com/>)
4. (<http://www.spartathlon.gr/>)
5. Sheftel AD, Mason AB, Ponka P. The long history of iron in the Universe and in health and disease. *Biochim Biophys Acta*. 2012 Mar;1820(3):161-87.
6. Beutler E. History of iron in medicine. *Blood Cells Mol Dis*. 2002 Nov-Dec;29(3):297-308.
7. Auersperger I, Skof B, Leskosek B, Knap B, Jerin A, Lainscak M. Exercise-induced changes in iron status and hepcidin response in female runners. *PLoS One*. 2013;8(3):e58090.
8. Busacchi V. [Vincenzo Menghini and the discovery of iron in the blood]. *Bull Sci Med (Bologna)*. 1958 Apr-Jun;130(2):202-5.
9. Brumberg JJ. Chlorotic girls, 1870-1920: a historical perspective on female adolescence. *Child Dev*. 1982 Dec;53(6):1468-77.
10. Bothwell TH, Pirzio-Biroli G, Finch CA. Iron absorption. I. Factors influencing absorption. *J Lab Clin Med*. 1958 Jan;51(1):24-36.
11. Pirzio-Biroli G, Finch CA. Iron absorption. III. The influence of iron stores on iron absorption in the normal subject. *J Lab Clin Med*. 1960 Feb;55:216-20.
12. Nielsen P, Nachtigall D. Iron supplementation in athletes. Current recommendations. *Sports Med*. 1998 Oct;26(4):207-16.
13. Fontecave M, Pierre JL. Iron: metabolism, toxicity and therapy. *Biochimie*. 1993;75(9):767-73.
14. Beard JL. Iron biology in immune function, muscle metabolism and neuronal functioning. *J Nutr*. 2001 Feb;131(2S-2):568S-79S; discussion 80S.
15. Xu K, Zhang CM, Huang LH, Fu SM, Liu YL, Chen A, et al. [Risk factors for iron deficiency anemia in infants aged 6 to 12 months and its effects on neuropsychological development]. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*. 2015 Aug;17(8):830-6.
16. Hurrell R, Egli I. Iron bioavailability and dietary reference values. *Am J Clin Nutr*. 2010 May;91(5):1461S-7S.
17. Green R, Charlton R, Seftel H, Bothwell T, Mayet F, Adams B, et al. Body iron excretion in man: a collaborative study. *Am J Med*. 1968 Sep;45(3):336-53.
18. Peeling P, Dawson B, Goodman C, Landers G, Trinder D. Athletic induced iron deficiency: new insights into the role of inflammation, cytokines and hormones. *Eur J Appl Physiol*. 2008 Jul;103(4):381-91.
19. Sears DA, Anderson PR, Foy AL, Williams HL, Crosby WH. Urinary iron excretion and renal metabolism of hemoglobin in hemolytic diseases. *Blood*. 1966 Nov;28(5):708-25.
20. Brune M, Magnusson B, Persson H, Hallberg L. Iron losses in sweat. *Am J Clin Nutr*. 1986 Mar;43(3):438-43.
21. Cole SK, Billewicz WZ, Thomson AM. Sources of variation in menstrual blood loss. *J Obstet Gynaecol Br Commonw*. 1971 Oct;78(10):933-9.
22. Carpenter CE, Mahoney AW. Contributions of heme and nonheme iron to human nutrition. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 1992;31(4):333-67.
23. Hunt JR. Moving toward a plant-based diet: are iron and zinc at risk? *Nutr Rev*. 2002 May;60(5 Pt 1):127-34.
24. von Drygalski A, Adamson JW. Iron metabolism in man. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2013 Sep;37(5):599-606.
25. Zoller H, Koch RO, Theurl I, Obrist P, Pietrangelo A, Montosi G, et al. Expression of the duodenal iron transporters divalent-metal transporter 1 and ferroportin 1 in iron deficiency and iron

overload. *Gastroenterology*. 2001 May;120(6):1412-9.

26. Andrews NC. Iron metabolism: iron deficiency and iron overload. *Annu Rev Genomics Hum Genet*. 2000;1:75-98.

27. Hentze MW, Muckenthaler MU, Galy B, Camaschella C. Two to tango: regulation of Mammalian iron metabolism. *Cell*. 2010 Jul 9;142(1):24-38.

28. Hurrell RF, Juillerat MA, Reddy MB, Lynch SR, Dassenko SA, Cook JD. Soy protein, phytate, and iron absorption in humans. *Am J Clin Nutr*. 1992 Sep;56(3):573-8.

29. Hurrell RF. Phytic acid degradation as a means of improving iron absorption. *Int J Vitam Nutr Res*. 2004 Nov;74(6):445-52.

30. Tuntawiroon M, Sritongkul N, Rossander-Hulten L, Pleehachinda R, Suwanik R, Brune M, et al. Rice and iron absorption in man. *Eur J Clin Nutr*. 1990 Jul;44(7):489-97.

31. Brune M, Rossander L, Hallberg L. Iron absorption and phenolic compounds: importance of different phenolic structures. *Eur J Clin Nutr*. 1989 Aug;43(8):547-57.

32. Hurrell RF, Reddy M, Cook JD. Inhibition of non-haem iron absorption in man by polyphenolic-containing beverages. *Br J Nutr*. 1999 Apr;81(4):289-95.

33. Cook JD, Dassenko SA, Whittaker P. Calcium supplementation: effect on iron absorption. *Am J Clin Nutr*. 1991 Jan;53(1):106-11.

34. Hallberg L, Rossander-Hulten L, Brune M, Gleerup A. Inhibition of haem-iron absorption in man by calcium. *Br J Nutr*. 1993 Mar;69(2):533-40.

35. Hallberg L, Brune M, Erlandsson M, Sandberg AS, Rossander-Hulten L. Calcium: effect of different amounts on nonheme- and heme-iron absorption in humans. *Am J Clin Nutr*. 1991 Jan;53(1):112-9.

36. Lynch SR. The effect of calcium on iron absorption. *Nutr Res Rev*. 2000 Dec;13(2):141-58.

37. Monsen ER, Cook JD. Food iron absorption in human subjects. IV. The effects of calcium and phosphate salts on the absorption of nonheme iron. *Am J Clin Nutr*. 1976 Oct;29(10):1142-8.

38. Hurrell RF, Lynch SR, Trinidad TP, Dassenko SA, Cook JD. Iron absorption in humans as influenced by bovine milk proteins. *Am J Clin Nutr*. 1989 Mar;49(3):546-52.

39. Hurrell RF, Lynch SR, Trinidad TP, Dassenko SA, Cook JD. Iron absorption in humans: bovine serum albumin compared with beef muscle and egg white. *Am J Clin Nutr*. 1988 Jan;47(1):102-7.

40. Conrad ME, Schade SG. Ascorbic acid chelates in iron absorption: a role for hydrochloric acid and bile. *Gastroenterology*. 1968 Jul;55(1):35-45.

41. Siegenberg D, Baynes RD, Bothwell TH, Macfarlane BJ, Lamparelli RD, Car NG, et al. Ascorbic acid prevents the dose-dependent inhibitory effects of polyphenols and phytates on nonheme-iron absorption. *Am J Clin Nutr*. 1991 Feb;53(2):537-41.

42. Hallberg L, Rossander L. Bioavailability of iron from Western-type whole meals. *Scand J Gastroenterol*. 1982 Jan;17(1):151-60.

43. Teucher B, Olivares M, Cori H. Enhancers of iron absorption: ascorbic acid and other organic acids. *Int J Vitam Nutr Res*. 2004 Nov;74(6):403-19.

44. Layrisse M, Martinez-Torres C, Leets I, Taylor P, Ramirez J. Effect of histidine, cysteine, glutathione or beef on iron absorption in humans. *J Nutr*. 1984 Jan;114(1):217-23.

45. Martinez-Torres C, Romano E, Layrisse M. Effect of cysteine on iron absorption in man. *Am J Clin Nutr*. 1981 Mar;34(3):322-7.

46. Storcksdieck genannt Bonsmann S, Hurrell RF. Iron-binding properties, amino acid composition, and structure of muscle tissue peptides from in vitro digestion of different meat sources. *J Food Sci*. 2007 Jan;72(1):S019-29.

47. Huebers HA, Finch CA. The physiology of transferrin and transferrin receptors. *Physiol Rev*. 1987 Apr;67(2):520-82.

48. Huebers HA, Josephson B, Huebers E, Csiba E, Finch CA. Occupancy of the iron binding sites of human transferrin. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1984 Jul;81(14):4326-30.

49. Cook JD, Skikne BS, Baynes RD. Serum transferrin receptor. *Annu Rev Med.* 1993;44:63-74.
50. Cook JD, Baynes RD, Skikne BS. The physiological significance of circulating transferrin receptors. *Adv Exp Med Biol.* 1994;352:119-26.
51. Crichton RR. A role for ferritin in the regulation of iron metabolism. *FEBS Lett.* 1973 Aug 15;34(2):125-8.
52. Worwood M. Ferritin in human tissues and serum. *Clin Haematol.* 1982 Jun;11(2):275-307.
53. Ward RJ, Ramsey M, Dickson DP, Hunt C, Douglas T, Mann S, et al. Further characterisation of forms of haemosiderin in iron-overloaded tissues. *Eur J Biochem.* 1994 Oct 1;225(1):187-94.
54. Herbert V. Recommended dietary intakes (RDI) of iron in humans. *Am J Clin Nutr.* 1987 Apr;45(4):679-86.
55. Committee on Nutrition: Iron Supplementation for infants. *Pediatrics.* 1976 Nov;58(5):765-8.
56. Dallman PR, Siimes MA, Stekel A. Iron deficiency in infancy and childhood. *Am J Clin Nutr.* 1980 Jan;33(1):86-118.
57. DeMaeyer E, Adiels-Tegman M. The prevalence of anaemia in the world. *World Health Stat Q.* 1985;38(3):302-16.
58. Stoltzfus RJ, Dreyfuss ML, Chwaya HM, Albonico M. Hookworm control as a strategy to prevent iron deficiency. *Nutr Rev.* 1997 Jun;55(6):223-32.
59. Dreyfuss ML, Stoltzfus RJ, Shrestha JB, Pradhan EK, LeClerq SC, Khatry SK, et al. Hookworms, malaria and vitamin A deficiency contribute to anemia and iron deficiency among pregnant women in the plains of Nepal. *J Nutr.* 2000 Oct;130(10):2527-36.
60. *Inorganic Biochemistry of Iron Metabolism, Clinical Consequences 2001*, R. Crichton)
61. Verloop MC. Iron depletion without anemia: a controversial subject. *Blood.* 1970 Nov;36(5):657-71.
62. Mast AE, Blinder MA, Gronowski AM, Chumley C, Scott MG. Clinical utility of the soluble transferrin receptor and comparison with serum ferritin in several populations. *Clin Chem.* 1998 Jan;44(1):45-51.
63. Skikne BS, Flowers CH, Cook JD. Serum transferrin receptor: a quantitative measure of tissue iron deficiency. *Blood.* 1990 May 1;75(9):1870-6.
64. Celsing F, Eklom B, Sylven C, Everett J, Astrand PO. Effects of chronic iron deficiency anaemia on myoglobin content, enzyme activity, and capillary density in the human skeletal muscle. *Acta Med Scand.* 1988;223(5):451-7.
65. Oski FA. Iron deficiency in infancy and childhood. *N Engl J Med.* 1993 Jul 15;329(3):190-3.
66. Worwood M. The laboratory assessment of iron status--an update. *Clin Chim Acta.* 1997 Mar 18;259(1-2):3-23.
67. Labbe RF, Rettmer RL. Zinc protoporphyrin: a product of iron-deficient erythropoiesis. *Semin Hematol.* 1989 Jan;26(1):40-6.
68. Hastka J, Lasserre JJ, Schwarzbeck A, Strauch M, Hehlmann R. Zinc protoporphyrin in anemia of chronic disorders. *Blood.* 1993 Mar 1;81(5):1200-4.
69. Baynes RD. Assessment of iron status. *Clin Biochem.* 1996 Jun;29(3):209-15.
70. Huebers HA, Eng MJ, Josephson BM, Ekpoom N, Rettmer RL, Labbe RF, et al. Plasma iron and transferrin iron-binding capacity evaluated by colorimetric and immunoprecipitation methods. *Clin Chem.* 1987 Feb;33(2 Pt 1):273-7.
71. Bainton DF, Finch CA. The Diagnosis of Iron Deficiency Anemia. *Am J Med.* 1964 Jul;37:62-70.
72. Park CH, Valore EV, Waring AJ, Ganz T. Hpcidin, a urinary antimicrobial peptide synthesized in the liver. *J Biol Chem.* 2001 Mar 16;276(11):7806-10.
73. Nemeth E, Tuttle MS, Powelson J, Vaughn MB, Donovan A, Ward DM, et al. Hpcidin

- regulates cellular iron efflux by binding to ferroportin and inducing its internalization. *Science*. 2004 Dec 17;306(5704):2090-3.
74. Lymboussaki A, Pignatti E, Montosi G, Garuti C, Haile DJ, Pietrangelo A. The role of the iron responsive element in the control of ferroportin1/IREG1/MTP1 gene expression. *J Hepatol*. 2003 Nov;39(5):710-5.
 75. Nemeth E, Rivera S, Gabayan V, Keller C, Taudorf S, Pedersen BK, et al. IL-6 mediates hypoferremia of inflammation by inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin. *J Clin Invest*. 2004 May;113(9):1271-6.
 76. Kemna E, Pickkers P, Nemeth E, van der Hoeven H, Swinkels D. Time-course analysis of hepcidin, serum iron, and plasma cytokine levels in humans injected with LPS. *Blood*. 2005 Sep 1;106(5):1864-6.
 77. Ganz T. Hepcidin, a key regulator of iron metabolism and mediator of anemia of inflammation. *Blood*. 2003 Aug 1;102(3):783-8.
 78. Peeling P, Blee T, Goodman C, Dawson B, Claydon G, Beilby J, et al. Effect of iron injections on aerobic-exercise performance of iron-depleted female athletes. *Int J Sport Nutr Exerc Metab*. 2007 Jun;17(3):221-31.
 79. Reinke S, Taylor WR, Duda GN, von Haehling S, Reinke P, Volk HD, et al. Absolute and functional iron deficiency in professional athletes during training and recovery. *Int J Cardiol*. 2012 Apr 19;156(2):186-91.
 80. Merkel D, Huerta M, Grotto I, Blum D, Tal O, Rachmilewitz E, et al. Prevalence of iron deficiency and anemia among strenuously trained adolescents. *J Adolesc Health*. 2005 Sep;37(3):220-3.
 81. Seiler D, Nagel D, Franz H, Hellstern P, Leitzmann C, Jung K. Effects of long-distance running on iron metabolism and hematological parameters. *Int J Sports Med*. 1989 Oct;10(5):357-62.
 82. Klapcinska B, Waskiewicz Z, Chrapusta SJ, Sadowska-Krepa E, Czuba M, Langfort J. Metabolic responses to a 48-h ultra-marathon run in middle-aged male amateur runners. *Eur J Appl Physiol*. 2013 Nov;113(11):2781-93.
 83. Nelson M, Bakaliou F, Trivedi A. Iron-deficiency anaemia and physical performance in adolescent girls from different ethnic backgrounds. *Br J Nutr*. 1994 Sep;72(3):427-33.
 84. Lukaski HC, Hall CB, Siders WA. Altered metabolic response of iron-deficient women during graded, maximal exercise. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol*. 1991;63(2):140-5.
 85. Carlson DL, Mawdsley RH. Sports anemia: a review of the literature. *Am J Sports Med*. 1986 Mar-Apr;14(2):109-12.
 86. Ahmadi A, Enayatizadeh N, Akbarzadeh M, Asadi S, Tabatabaee SH. Iron status in female athletes participating in team ball-sports. *Pak J Biol Sci*. 2010 Jan 15;13(2):93-6.
 87. Karamizrak SO, Islegen C, Varol SR, Taskiran Y, Yaman C, Mutaf I, et al. Evaluation of iron metabolism indices and their relation with physical work capacity in athletes. *Br J Sports Med*. 1996 Mar;30(1):15-9.
 88. Latunde-Dada GO. Iron metabolism in athletes--achieving a gold standard. *Eur J Haematol*. 2013 Jan;90(1):10-5.
 89. Peters HP, De Vries WR, Vanberge-Henegouwen GP, Akkermans LM. Potential benefits and hazards of physical activity and exercise on the gastrointestinal tract. *Gut*. 2001 Mar;48(3):435-9.
 90. Otte JA, Oostveen E, Geelkerken RH, Groeneveld AB, Kolkman JJ. Exercise induces gastric ischemia in healthy volunteers: a tonometry study. *J Appl Physiol* (1985). 2001 Aug;91(2):866-71.
 91. McMahon LF, Jr., Ryan MJ, Larson D, Fisher RL. Occult gastrointestinal blood loss in marathon runners. *Ann Intern Med*. 1984 Jun;100(6):846-7.
 92. Gaudin C, Zerath E, Guezennec CY. Gastric lesions secondary to long-distance running. *Dig Dis Sci*. 1990 Oct;35(10):1239-43.
 93. McInnis MD, Newhouse IJ, von Duvillard SP, Thayer R. The effect of exercise intensity on

- hematuria in healthy male runners. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol*. 1998 Dec;79(1):99-105.
94. Castenfors J. Renal function during prolonged exercise. *Ann N Y Acad Sci*. 1977;301:151-9.
 95. Selby GB, Eichner ER. Endurance swimming, intravascular hemolysis, anemia, and iron depletion. New perspective on athlete's anemia. *Am J Med*. 1986 Nov;81(5):791-4.
 96. Telford RD, Sly GJ, Hahn AG, Cunningham RB, Bryant C, Smith JA. Footstrike is the major cause of hemolysis during running. *J Appl Physiol* (1985). 2003 Jan;94(1):38-42.
 97. Janakiraman K, Shenoy S, Sandhu JS. Intravascular haemolysis during prolonged running on asphalt and natural grass in long and middle distance runners. *J Sports Sci*. 2011 Sep;29(12):1287-92.
 98. Peeling P, Dawson B, Goodman C, Landers G, Wiegerinck ET, Swinkels DW, et al. Training surface and intensity: inflammation, hemolysis, and hepcidin expression. *Med Sci Sports Exerc*. 2009 May;41(5):1138-45.
 99. Miller BJ, Pate RR, Burgess W. Foot impact force and intravascular hemolysis during distance running. *Int J Sports Med*. 1988 Feb;9(1):56-60.
 100. Wilkerson JE, Gutin B, Horvath SM. Exercise-induced changes in blood, red cell, and plasma volumes in man. *Med Sci Sports*. 1977 Fall;9(3):155-8.
 101. Williams ES, Ward MP, Milledge JS, Withey WR, Older MW, Forsling ML. Effect of the exercise of seven consecutive days hill-walking on fluid homeostasis. *Clin Sci (Lond)*. 1979 Apr;56(4):305-16.
 102. Waller MF, Haymes EM. The effects of heat and exercise on sweat iron loss. *Med Sci Sports Exerc*. 1996 Feb;28(2):197-203.
 103. Roecker L, Meier-Buttermilch R, Brechtel L, Nemeth E, Ganz T. Iron-regulatory protein hepcidin is increased in female athletes after a marathon. *Eur J Appl Physiol*. 2005 Dec;95(5-6):569-71.
 104. Peeling P, Dawson B, Goodman C, Landers G, Wiegerinck ET, Swinkels DW, et al. Effects of exercise on hepcidin response and iron metabolism during recovery. *Int J Sport Nutr Exerc Metab*. 2009 Dec;19(6):583-97.
 105. Mena NP, Esparza A, Tapia V, Valdes P, Nunez MT. Hepcidin inhibits apical iron uptake in intestinal cells. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2008 Jan;294(1):G192-8.
 106. Chung B, Chaston T, Marks J, Srai SK, Sharp PA. Hepcidin decreases iron transporter expression in vivo in mouse duodenum and spleen and in vitro in THP-1 macrophages and intestinal Caco-2 cells. *J Nutr*. 2009 Aug;139(8):1457-62.
 107. Kong WN, Gao G, Chang YZ. Hepcidin and sports anemia. *Cell Biosci*. 2014;4:19.
 108. Liu YQ, Duan XL, Chang YZ, Wang HT, Qian ZM. Molecular analysis of increased iron status in moderately exercised rats. *Mol Cell Biochem*. 2006 Jan;282(1-2):117-23.
 109. Troadec MB, Laine F, Daniel V, Rochcongar P, Ropert M, Cabillic F, et al. Daily regulation of serum and urinary hepcidin is not influenced by submaximal cycling exercise in humans with normal iron metabolism. *Eur J Appl Physiol*. 2009 Jun;106(3):435-43.
 110. Banzet S, Sanchez H, Chapot R, Bigard X, Vaulont S, Koulmann N. Interleukin-6 contributes to hepcidin mRNA increase in response to exercise. *Cytokine*. 2012 May;58(2):158-61.
 111. Pedersen BK, Steensberg A, Schjerling P. Exercise and interleukin-6. *Curr Opin Hematol*. 2001 May;8(3):137-41.
 112. Helge JW, Stallknecht B, Pedersen BK, Galbo H, Kiens B, Richter EA. The effect of graded exercise on IL-6 release and glucose uptake in human skeletal muscle. *J Physiol*. 2003 Jan 1;546(Pt 1):299-305.
 113. Ronsén O, Lea T, Bahr R, Pedersen BK. Enhanced plasma IL-6 and IL-1ra responses to repeated vs. single bouts of prolonged cycling in elite athletes. *J Appl Physiol* (1985). 2002 Jun;92(6):2547-53.
 114. Liu YQ, Chang YZ, Zhao B, Wang HT, Duan XL. Does hepatic hepcidin play an important role in exercise-associated anemia in rats? *Int J Sport Nutr Exerc Metab*. 2011 Feb;21(1):19-26.

115. Tian Y, Zhao J, Zhao B, Gao Q, Xu J, Liu D. The ratio of sTfR/ferritin is associated with the expression level of TfR in rat bone marrow cells after endurance exercise. *Biol Trace Elem Res*. 2012 Jun;147(1-3):261-6.
116. Nicolas G, Chauvet C, Viatte L, Danan JL, Bigard X, Devaux I, et al. The gene encoding the iron regulatory peptide hepcidin is regulated by anemia, hypoxia, and inflammation. *J Clin Invest*. 2002 Oct;110(7):1037-44.
117. Pinto JP, Ribeiro S, Pontes H, Thowfeequ S, Tosh D, Carvalho F, et al. Erythropoietin mediates hepcidin expression in hepatocytes through EPOR signaling and regulation of C/EBPalpha. *Blood*. 2008 Jun 15;111(12):5727-33.
118. Vokurka M, Krijt J, Sulc K, Necas E. Hepcidin mRNA levels in mouse liver respond to inhibition of erythropoiesis. *Physiol Res*. 2006;55(6):667-74.
119. Tanno T, Bhanu NV, Oneal PA, Goh SH, Staker P, Lee YT, et al. High levels of GDF15 in thalassemia suppress expression of the iron regulatory protein hepcidin. *Nat Med*. 2007 Sep;13(9):1096-101.
120. Christoulas K, Karamouzis M, Mandroukas K. "Living high - training low" vs. "living high - training high": erythropoietic responses and performance of adolescent cross-country skiers. *J Sports Med Phys Fitness*. 2011 Mar;51(1):74-81.
121. Goetze O, Schmitt J, Spliethoff K, Theurl I, Weiss G, Swinkels DW, et al. Adaptation of iron transport and metabolism to acute high-altitude hypoxia in mountaineers. *Hepatology*. 2013 Dec;58(6):2153-62.
122. Lawen A. Is erythroferrone finally the long sought-after systemic erythroid regulator of iron? *World J Biol Chem*. 2015 Aug 26;6(3):78-82.
123. Ikeda Y, Tajima S, Izawa-Ishizawa Y, Kihira Y, Ishizawa K, Tomita S, et al. Estrogen regulates hepcidin expression via GPR30-BMP6-dependent signaling in hepatocytes. *PLoS One*. 2012;7(7):e40465.
124. DellaValle DM. Iron supplementation for female athletes: effects on iron status and performance outcomes. *Curr Sports Med Rep*. 2013 Jul-Aug;12(4):234-9.
125. Woods A, Garvican-Lewis LA, Saunders PU, Lovell G, Hughes D, Fazakerley R, et al. Four weeks of IV iron supplementation reduces perceived fatigue and mood disturbance in distance runners. *PLoS One*. 2014;9(9):e108042.
126. Fallon KE, Sivyer G, Sivyer K, Dare A. Changes in haematological parameters and iron metabolism associated with a 1600 kilometre ultramarathon. *Br J Sports Med*. 1999 Feb;33(1):27-31; discussion 2.
127. Wu HJ, Chen KT, Shee BW, Chang HC, Huang YJ, Yang RS. Effects of 24 h ultra-marathon on biochemical and hematological parameters. *World J Gastroenterol*. 2004 Sep 15;10(18):2711-4.
128. Chiu YH, Lai JI, Wang SH, How CK, Li LH, Kao WF, et al. Early changes of the anemia phenomenon in male 100-km ultramarathoners. *J Chin Med Assoc*. 2014 Nov 1.
129. Dickson DN, Wilkinson RL, Noakes TD. Effects of ultra-marathon training and racing on hematologic parameters and serum ferritin levels in well-trained athletes. *Int J Sports Med*. 1982 May;3(2):111-7.
130. Comassi M, Vitolo E, Pratali L, Del Turco S, Dellanoce C, Rossi C, et al. Acute effects of different degrees of ultra-endurance exercise on systemic inflammatory responses. *Intern Med J*. 2014 Nov 5.