



**ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ ΑΓΩΓΗΣ
ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ-ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ**

ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**Ομοιοστασία του σιδήρου σε αθλητές
υψηλού επιπέδου και σε
υπερμαραθώνιους δρομείς**

Κατερίνα Σκενδέρη

Αθήνα, Ιούνιος 2016

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Φτάνοντας στο τέλος της διπλωματικής μου διατριβής και αγγίζοντας για ακόμη μια φορά την ολοκλήρωση μιας μελέτης, θα ήθελα να πω ένα μεγάλο ευχαριστώ στον επιβλέποντα καθηγητή μου κύριο Γιώργο Παπανικολάου, για την πολύτιμη βοήθεια του και στήριξη του σε όλα τα επίπεδα της πραγματοποίησης αυτής της εργασίας. Επίσης, θα ήθελα να ευχαριστήσω τα μέλη της επιτροπής μου, τον κύριο Τζώρτζη Νομικό για τη σημαντική βοήθεια του κυρίως στη στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων και την κυρία Μαρία Τσιρώνη για την παρουσία της όχι μόνο στο σχεδιασμό της μελέτης αλλά και στη συλλογή των δειγμάτων αίματος καθ' όλη τη διάρκεια του πρωτοκόλλου. Τέλος, ένα πολύ μεγάλο ευχαριστώ θα ήθελα να δώσω στην οικογένεια μου και σε όσους φίλους είναι δίπλα μου, που με βοήθησαν και με στήριξαν ώστε να πραγματοποιήσω και αυτό μου το όνειρο, να μελετήσω σε βάθος τη "Διατροφή και την Άσκηση" που αποτελεί πλέον σκοπό της ζωής μου.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Σκοπός: Σκοπός της μελέτης είναι η αξιολόγηση των επιπέδων σιδήρου καθώς και διαλεύκανση του ρόλου της εψιδίνης στην ομοιοστασία του σιδήρου κατά την έντονη άσκηση και ειδικότερα σε αθλητές υψηλού επιπέδου και σε υπερμαραθώνιους δρομείς.

Μεθοδολογία: Στην παρούσα μελέτη εξετάστηκαν δύο διαφορετικές κατηγορίες αθλητών. Η πρώτη κατηγορία ήταν ενήλικες αθλητές ποδοσφαίρου δηλαδή αθλητές υψηλού επιπέδου (ΑΥΕ) (n=19) και η δεύτερη κατηγορία ήταν οι δρομείς του υπερμαραθωνίου αγώνα «Σπάρταθλον» (ΔΣ) (n=41). Και στις δύο περιπτώσεις, δείγματα αίματος ελήφθησαν πριν την έναρξη του αγώνα (t1), αμέσως μετά την ολοκλήρωση του (t2), και 24 ώρες μετά την ολοκλήρωση του αγώνα στην περίπτωση των ΑΥΕ και 36-48 ώρες μετά την ολοκλήρωση του αγώνα στους ΔΣ (t3).

Αποτελέσματα: Τα επίπεδα του σιδήρου στον χρόνο t3 βρέθηκαν στατιστικά σημαντικά μειωμένα 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 στο χρόνο t3, σε σχέση με τα αρχικά επίπεδα και στις δύο περιπτώσεις. Η εψιδίνη στην περίπτωση των ΑΥΕ αυξήθηκε μετά τον αγώνα (από $27,45 \pm 12,98$ σε $37,42 \pm 13,74$ ng/mL) και επανήλθε περίπου στα αρχικά επίπεδα στο χρόνο t3, ενώ στους ΔΣ η αύξηση της συγκέντρωσης της εψιδίνης ήταν πιο σημαντική (από $29,16 \pm 10,92$ σε $58,81 \pm 16,97$ ng/mL) και παρέμεινε στατιστικά σημαντικά αυξημένη και στο χρόνο t3 ($37,69 \pm 16,38$ ng/mL), αν και φαίνεται η τάση για σταδιακή μείωσή της. Τα επίπεδα των sTfR στην περίπτωση των ΑΥΕ δεν άλλαξαν μετά τον αγώνα ούτε στο χρόνο t3, αντίθετα μειώθηκαν στην περίπτωση των ΔΣ και μετά τον αγώνα αλλά και στο χρόνο t3.

Συμπεράσματα: Η κατάσταση και η ομοιόσταση του σιδήρου στους αθλητές επηρεάζεται από την άσκηση και ειδικότερα από το είδος της άσκησης. Η φερριτίνη δεν μπορεί να θεωρηθεί ένας αξιόπιστος δείκτης επάρκειας σιδήρου διότι λειτουργεί και ως πρωτεΐνη οξείας φάσης. Ο κύριος ρυθμιστής της ομοιόστασης του σιδήρου, η εψιδίνη αυξάνεται, δηλώνοντας την απόκριση του οργανισμού στη

φλεγμονή, παγιδεύοντας το σίδηρο εντός των μακροφάγων ή μειώνοντας την απορρόφησή του. Τέλος, η παρατεταμένη άσκηση είναι αυτή που πιθανά αναστέλλει την αιμοποίηση και εγκαθιστά την αναιμία.

ABSTRACT

Aim: The present study was aimed at determining the effect of two different types of exercise (elite athletes playing football (AYE) and ultramarathon runners ($\Delta\Sigma$) on iron metabolism and especially the role of hepcidin in iron homeostasis.

Methods: In our study two different groups of athletes were investigated. The first group consisted of 19 male elite football athletes and the second group of 41 ultramarathon runners. In both cases, blood samples were taken pre-race (t1), immediately post-race (t2), and 24 hours post-race for AYE athletes and 36-48 hours post-race for $\Delta\Sigma$ athletes (t3).

Results: The iron levels in time t3 were found to have statistically significant decreases compared with the iron levels in pre-race and post-race period. Moreover, in both cases, ferritin levels were increased significantly in time t2 and t3. Hepcidin levels increased in time t2 after the race, in football players (from 27.45 ± 12.98 to 37.42 ± 13.74 ng/mL) and in time t3 decreased again. However, in ultramarathon runners, hepcidin levels significantly increased in time t2 (from 29.16 ± 10.92 to 58.81 ± 16.97 ng/mL) and remained increased in time t3 as well (37.69 ± 16.38 ng/mL), despite a trend for its decrease. In football players, sTfR levels did not change, contrary to ultramarathon runners where sTfR levels were found decreased after the race and in time t3.

Conclusions: Iron metabolism in athletes can be impacted by the type of exercise. Ferritin is not a reliable marker for iron balance, because in the present study, it is more likely an acute phase protein. The main regulator of iron homeostasis, hepcidin increases, showing the body's response to inflammation, by trapping iron in the macrophages and by altering iron absorption. Finally, a strenuous and prolonged exercise can lead to sports' anaemia.

ΘΕΩΡΗΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. ΓΕΝΙΚΑ ΠΕΡΙ ΑΘΛΗΤΙΣΜΟΥ ΚΑΙ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ

Ο όρος «αθλητισμός» γεννήθηκε το 1894. Ως όρος περιγράφει τη δραστηριότητα των ατόμων που αθλούνται. Γενικότερα, αθλητισμός ονομάζεται το σύνολο των προσπάθειών που καταβάλλει ο άνθρωπος και των ασκήσεων που εκτελεί, με σκοπό τη βελτίωση της σωματικής του κατάστασης και τη δημιουργία επιδόσεων. Αναζωογονεί το σώμα και διασφαλίζει την υγεία του ατόμου. Εξασκεί τις σωματικές δυνάμεις και εξασφαλίζει ευεξία και καλή φυσική κατάσταση. Παρόλα αυτά αθλητές υπήρχαν από την αρχαιότητα. Η λέξη προέρχεται από το ρήμα ἀθλέω-ω, που φαίνεται ετυμολογικά ότι προκύπτει από το όνομα του Αεθλίου, του γιου της Πρωτογένειας και του Δία.

Οι Ολυμπιακοί αγώνες που ιδρύθηκαν το 776 π.Χ στην Ολυμπία, είναι οι πλέον γνωστοί, ενώ υπήρχαν πολλοί περισσότεροι αγώνες κατά την αρχαιότητα. Την περίοδο εκείνη, η διατροφή των περισσότερων Ελλήνων και των Ρωμαίων ήταν ως επί το πλείστον, χορτοφαγική και αποτελούνταν από δημητριακά, φρούτα, λαχανικά και όσπρια. Η πιο κοινή πηγή κατανάλωσης κρέατος, ήταν η κατσίκα στην Ελλάδα και το χοιρινό κρέας για τους Ρωμαίους. Σύμφωνα με μια πηγή, ο πρώτος Έλληνας αθλητής, ο οποίος ακολούθησε ειδική διατροφή με στόχο τη βελτίωση της απόδοσής του, ήταν ο Χάρμης της Σπάρτης, ο οποίος φέρεται να κατανάλωνε ξηρά σύκα.

Σήμερα, ο αθλητισμός δεν έχει σύνορα και οι Ολυμπιακοί αγώνες έγιναν παγκόσμιοι. Η διατροφή των ανθρώπων άλλαξε αλλά η διαιτητική παρέμβαση στον αθλητή μπορεί να έχει θετικά αποτελέσματα στην απόδοσή του.

Μία από τις πρώτες μελέτες καταγραφής διαιτητικής παρέμβασης σε αθλητές Ολυμπιακών Αγώνων, πραγματοποιήθηκε στους Ολυμπιακούς Αγώνες του 1952, στο Ελσίνκι. Τα ευρήματά της έρευνας αντικατοπτρίζουν ένα μέσο όρο για όλους τους αθλητές, χωρίς διαχωρισμό φύλου και αθλημάτων. Τα δεδομένα δείχνουν μια

μέση ημερήσια ενεργειακή πρόσληψη 4503 kcal, με το 40% της ενέργειας να προέρχεται από υδατάνθρακες, το 20% από πρωτεΐνες και το 40% από λίπος (1).

Γενικά, στον πρωταθλητισμό και κατά συνέπεια στους αθλητές υψηλού επιπέδου, η διατροφή αποτελεί κρίσιμο παράγοντα για την αθλητική τους απόδοση, όσο θεωρείται και η προπόνησή τους.

Ωστόσο, το απαιτητικό πρόγραμμα προπόνησής τους, σε συνδυασμό με μια πιθανή έλλειψη των απαραίτητων διατροφικών γνώσεων, μπορεί να οδηγήσει στην αδυναμία επίτευξης της βέλτιστης διατροφικής πρόσληψης. Τα επιστημονικά δεδομένα σχετικά με τις διατροφικές συνήθειες των αθλητών υψηλού επιπέδου είναι περιορισμένα και καταδεικνύουν μεγάλες διακυμάνσεις στην κατανομή των πηγών πρόσληψης ενέργειας (υδατάνθρακες, πρωτεΐνες, λίπος). Ως εκ τούτου, δεν είναι σαφές αν οι αθλητές υψηλού επιπέδου ακολουθούν τις κατάλληλες διατροφικές συστάσεις με την ύψιστη θρεπτική αξία (2). Παράλληλα με τα μακροθρεπτικά συστατικά φαίνεται ότι υπάρχουν και ανεπάρκειες στα μικροθρεπτικά συστατικά. Ένα από αυτά είναι ο σίδηρος, ο ρόλος του οποίου είναι καθοριστικός στη μεταφορά του οξυγόνου και κατά συνέπεια στην οξυγόνωση των ιστών, γεγονός που τον καθιστά απαραίτητο για τους αθλητές. Ωστόσο, η ανεπάρκεια σιδήρου συναντάται ευρέως σε αθλητές διαφόρων αθλημάτων για ποικίλους λόγους. Επειδή, η ομοιοστασία του σιδήρου διαταράσσεται μέσω της άσκησης, η επαρκής διαιτητική πρόσληψη σιδήρου είναι εξαιρετικά σημαντική για την αναπλήρωση των απωλειών και τη διατήρηση των φυσιολογικών επιπέδων του στον οργανισμό (3).

2. ΠΕΡΙ ΥΠΕΡΜΑΡΑΘΩΝΙΩΝ ΑΓΩΝΩΝ

2.1 Γενικά περί Υπερμαραθωνίων Αγώνων

Οι υπερμαραθωνίοι, 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 τρέξιμο μεγάλων αποστάσεων. Ιστορικά, οι πρώτοι αγώνες ξεκίνησαν από την Αμερική. 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 πλήθος θεατών και να έχουν σημαντικά έπαθλα για τους νικητές. Σήμερα, υπάρχουν πολλοί αγώνες υπεραποστάσεων ή αλλιώς υπερμαραθώνιοι που πραγματοποιούνται σε διάφορα μέρη του κόσμου. Μερικοί από τους πιο δημοφιλείς αλλά και απαιτητικούς υπερμαραθώνιους παγκοσμίως είναι ο «Μαραθώνιος της Άμμου» που αποτελείται από 154 μίλια στην έρημο, ο «Jungle Ultra» που περιέχει διαδρομή 143 μιλίων στην έρημο του Περού, ο υπερμαραθώνιος «Badwater» 135 μιλίων και ο «Iditarod Invitational» που περιλαμβάνει 1000 μίλια στην τούνδρα της Αλάσκας. Ένας από τους πλέον γνωστούς αλλά και δύσκολους αγώνες τέτοιου τύπου είναι και το «Σπάρταθλον».

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 τους, η σωστή αποκατάσταση μετά από έναν αγώνα, η πρόληψη τραυματισμών και άλλων προβλημάτων υγείας που μπορεί να προκύψουν από την εξουθενωτική προπόνηση. Η διατροφή των αθλητών αυτών σχετίζεται άμεσα με την αθλητική τους απόδοση και την υγεία τους γενικότερα.

2.2 Περί «Σπάρταθλον»

Ο υπερμαραθώνιος αγώνας «Σπάρταθλον» αναβιώνει τα βήματα του Φειδιππίδη, ενός αρχαίου Αθηναίου δρομέα μεγάλων αποστάσεων, ο οποίος το 490 π.Χ., πριν από τη μάχη του Μαραθώνα, εστάλη στη Σπάρτη να ζητήσει βοήθεια από τους Σπαρτιάτες για τον πόλεμο που διεξήγαγαν οι Αθηναίοι με τους Πέρσες. Σύμφωνα με τον Ηρόδοτο, ο Φειδιππίδης έφτασε στη Σπάρτη μια μέρα μετά την αναχώρησή

του από την Αθήνα. Βασισμένοι στις αναφορές του Έλληνα ιστορικού, το 1982 πέντε αξιωματικοί της βρετανικής αεροπορίας (RAF), οι οποίοι παράλληλα ήταν δρομείς μεγάλων αποστάσεων, ταξίδεψαν στην Ελλάδα, με επικεφαλής το σμήναρχο Τζον Φόντεν (John Foden) που είχε την αρχική ιδέα. Σκοπός τους ήταν να εξακριβώσουν κατά πόσον ήταν δυνατό να καλύψουν τα 250 χιλιόμετρα περίπου που απέχουν οι δύο πόλεις σε μία ημέρα. Οι βρετανοί απέδειξαν τελικά ότι ο Ηρόδοτος είχε δίκιο. Είναι εφικτό για έναν άνθρωπο να καλύψει τρέχοντας την απόσταση των 250 χλμ. σε λιγότερο από 36 ώρες. Μετά την επιτυχία του εγχειρήματος, ο πρωτεργάτης του άθλου Τζον Φόντεν άρχισε να οραματίζεται την καθιέρωση ενός αγώνα που θα έφερνε στην Ελλάδα δρομείς μακρινών αποστάσεων από όλον τον κόσμο για να τρέξουν στα ίχνη του αρχαίου ημεροδρόμου Φειδιππίδη.

Το πρώτο διεθνές Σπάρταθλον πραγματοποιήθηκε το 1983 με συμμετοχές 45 αθλητών από 11 χώρες, συμπεριλαμβανομένης και της Ελλάδας και περιλάμβανε και γυναικείες συμμετοχές. Μόλις ένα έτος μετά, και με βάση την επιτυχία που είχε η πρώτη διεξαγωγή, δημιουργήθηκε η «Διεθνής Ομοσπονδία Σπάρταθλον». Από τότε, ο αγώνας διοργανώνεται την τελευταία εβδομάδα του Σεπτεμβρίου, 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, χωμάτινα πετρώδη μονοπάτια, αλλά και περάσματα μέσα από αμπελώνες και ελαιώνες. Το δυσκολότερο κομμάτι είναι η ανάβαση 1200 μέτρων και η κάθοδος του Παρθενίου όρους. Η ανάβαση πραγματοποιείται συνήθως κατά τη διάρκεια της νύχτας και η θερμοκρασία μπορεί να φτάνει και τους 0°C, ενώ αντίθετα η πορεία κατά τη διάρκεια της ημέρας μπορεί να γίνεται σε θερμοκρασίες που φτάνουν τους 36-40°C. Το Σπάρταθλον αποτελεί μία πρόκληση για την ανθρώπινη αντοχή και ψυχική δύναμη.

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 κάθε χρόνο. 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.

Υπάρχουν 75 σημεία ελέγχου-ανεφοδιασμού (checkpoints) κάθε περίπου 3-5 χλμ., από όπου οι αθλητές πρέπει να περνούν εντός συγκεκριμένου χρονικού ορίου αλλά και εκεί μπορούν να ανεφοδιαστούν σε υγρά, τρόφιμα ή/και προσωπικά είδη. Υπάρχει αστυνομική και ιατρική επίβλεψη του αγώνα από ιατρούς, φυσικοθεραπευτές και οχήματα έκτακτης ανάγκης διαθέσιμα καθ' όλη τη διάρκεια της διοργάνωσης.

3. ΓΕΝΙΚΑ ΓΙΑ ΤΟ ΣΙΔΗΡΟ

3.1 Περί Σιδήρου (Ιστορική αναδρομή για το σίδηρο της διατροφής)

Ο σίδηρος είναι ένα από τα πλέον σημαντικά στοιχεία της. Χαρακτηρίζεται ως το τέταρτο σε μεγαλύτερη αφθονία στοιχείο που βρίσκεται στη Γη, σχηματίζοντας ένα μεγάλο μέρος του εξωτερικού και εσωτερικού πυρήνα της. Από αρχαιοτάτων χρόνων, ο άνθρωπος χρησιμοποιούσε το σίδηρο για θεραπευτικούς σκοπούς (3). Φαίνεται ότι ο Ιπποκράτης ήταν ο πρώτος που πίστεψε στις θεραπευτικές ιδιότητές του. Πολύ αργότερα κατά τον 16^ο αιώνα ο Nicholas Monarde, φυσικός μελέτησε τις θεραπευτικές ιδιότητες του σιδήρου σε πολλές διαταραχές όπως η φλεγμονή, η ακμή, η αλωπεκία και οι κολπικές εκκρίσεις (4). Αργότερα το 1713, οι επιστήμονες Lemmery και Geoffroy απέδειξαν ότι ο σίδηρος αποτελεί στοιχείο του αίματος.

Την ίδια εποχή ο Menghini (1704–1759) πρωτοπόρος στο χώρο της Ιατρικής, εξακρίβωσε ότι ο σίδηρος του αίματος είναι συγκεντρωμένος στα ερυθρά αιμοσφαίρια (3, 5). Το 1925 οι Fonte και Thivolle τεκμηρίωσαν την παρουσία μη αιμικού σιδήρου στον ορό και πρότειναν το μηχανισμό μεταφοράς του (4). Ενώ κατά τη διάρκεια των δυο επόμενων δεκαετιών εντοπίστηκε η μεταφορική πρωτεΐνη τρανσφερρίνη και ο σίδηρος διαχωρίστηκε από αυτή σε χαμηλό pH. Παράλληλα, απομονώθηκε φερριτίνη από σπλήνα αλόγου από τον Laufberger το 1937 (4). Τέλος, μια από τις μελέτες ορόσημο που αποκάλυψε σημαντικές πληροφορίες για την ομοιόσταση του σιδήρου, διεξήχθη το 1938 από τους McCance και Widdowson και απέδειξε ότι ο σίδηρος δεν απεκκρίνεται από τον οργανισμό.

3.2 Κατανομή σιδήρου στον ανθρώπινο οργανισμό

Η συνολική ποσότητα του σιδήρου στον οργανισμό είναι 3-5 γραμμάρια (g) εκ των οποίων περίπου τα 2,5 βρίσκονται συνδεδεμένα με την αιμοσφαιρίνη. Η ποσότητα του σιδήρου στον οργανισμό καθώς και η κατανομή του επηρεάζονται από την ηλικία, το φύλο, το στάδιο ανάπτυξης, την εγκυμοσύνη και την άσκηση (6). Συγκεκριμένα, στους υγιείς ενήλικες άνδρες καθώς και στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, η συνολική ποσότητα σιδήρου είναι 3-5g, ενώ στις ενήλικες γυναίκες, πριν την εμμηνόπαυση, είναι 2-3g. Οι μορφές με τις οποίες ο σίδηρος βρίσκεται στο σώμα φαίνονται στον Πίνακα 1 και είναι: 1) ο σίδηρος της αιμοσφαιρίνης. Περίπου 65-70% του συνολικού σιδήρου, που αντιστοιχεί σε 2,5g περίπου, αποτελεί συστατικό της αιμοσφαιρίνης των ερυθρών αιμοσφαιρίων. 2) ο αποθηκευμένος σίδηρος με τη μορφή φερριτίνης και αιμοσιδηρίνης. Περίπου 13% του σιδήρου είναι αποθηκευμένος με τη μορφή της φερριτίνης και 12% με τη μορφή της αιμοσιδηρίνης, στο μυελό των οστών, στο ήπαρ και στον σπλήνα, και αντιστοιχεί σε 800-1200mg. 3) ο σίδηρος της μυοσφαιρίνης, που αποτελεί περίπου 6% του συνολικού σιδήρου και ανευρίσκεται στο μυϊκό σύστημα. 4) ο σίδηρος που μεταφέρεται στο πλάσμα με τη μεταφορική πρωτεΐνη τρανσφερρίνη και αποτελεί το 0,1% του συνολικού σιδήρου και αντιστοιχεί σε 4mg περίπου. 5) ο σίδηρος συνδεδεμένος σε άλλες αιμοπρωτεΐνες και φλαβοπρωτεΐνες, ο οποίος συνιστά

συστατικό ποικίλων ενζύμων που συμμετέχουν σε καταλυτικές αντιδράσεις όπως οι καταλάσες, μιτοχονδριακά κυτοχρώματα, συνθάση οξειδίου του αζώτου και άλλες.

Ειδικότερα, ο σίδηρος της αιμοσφαιρίνης των ερυθρών αιμοσφαιρίων, της μυοσφαιρίνης των μυών και των διαφόρων ενζύμων που προαναφέρθηκαν, αποτελούν το «λειτουργικό σίδηρο». Το 75-80% δηλαδή του συνολικού σιδήρου, μέσω του οποίου επιτυγχάνεται η μεταφορά του οξυγόνου που απαιτείται για την κυτταρική αναπνοή (7). Ο αποθηκευμένος σίδηρος με τη μορφή φερριτίνης και αιμοσιδηρίνης ονομάζεται «αποθηκευτικός σίδηρος». Δεν είναι λειτουργικά απαραίτητος και αποθηκεύεται στο μυελό των οστών, στο ήπαρ και στον σπλήνα. Ενώ, ο σίδηρος που μεταφέρεται στο πλάσμα με την πρωτεΐνη τρανσφερρίνη ουσιαστικά είναι ο σίδηρος που μεταφέρεται είτε από το πεπτικό σύστημα είτε από άλλους ιστούς μετά από ανακύκλωση (8).

Πίνακας 3.1. Κατανομή του σιδήρου στον ανθρώπινο οργανισμό

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

Ο Σίδηρος βρίσκεται στις οξειδωμένες μορφές που κυμαίνονται από σθένος -2 μέχρι +6. Σε βιολογικά συστήματα, όπως και στον άνθρωπο συναντάμε κυρίως τις καταστάσεις +2, +3 και πιο σπάνια τη +4 (9).

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 (9).

Επιπλέον, ο σίδηρος έχει σημαντικό ρόλο και σε κάποιες άλλες λειτουργίες στο ανθρώπινο σώμα. Συντελεί στη σωστή λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος, στη σωματική και διανοητική ανάπτυξη, αλλά και στην σωστή ανάπτυξη του εμβρύου κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης (9, 10).

3.3 Πέψη, απορρόφηση και απέκκριση του σιδήρου

Ο σίδηρος της διατροφής διακρίνεται σε αιμικό και μη αιμικό σίδηρο. Ο αιμικός σίδηρος προέρχεται κυρίως από την αιμοσφαιρίνη και τη μυοσφαιρίνη που βρίσκεται στα ζωικά τρόφιμα. Ο μη αιμικός είναι συνήθως τρισθενής σίδηρος (Fe^{3+}) και υπάρχει κυρίως στα φυτικά προϊόντα. Η απορρόφηση των δύο μορφών σιδήρου είναι διαφορετική. Ο αιμικός σίδηρος απορροφάται καλύτερα και μπορεί να αποτελέσει το 40% του σιδήρου που απορροφάται (11). Ο μη αιμικός σίδηρος αποτελεί αρκετά μεγαλύτερο μέρος του συνολικού σιδήρου που προσλαμβάνεται από τη διατροφή, αλλά απορροφάται πολύ λιγότερο σε σχέση με τον αιμικό σίδηρο (12).

Η διαδικασία της απορρόφησης του αιμικού σιδήρου ξεκινά από την υδρόλυση του από τις πρωτεΐνες. Αυτή η διαδικασία πραγματοποιείται στο στομάχι και στο λεπτό έντερο από τις πρωτεάσες. 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 απορροφηθεί μέσω των εντεροκυττάρων και να περάσει στην κυκλοφορία για να μεταφερθεί με την τρανσφερρίνη για χρήση σε

άλλους ιστούς (6).

Ο μη αιμικός σίδηρος βρίσκεται συνδεδεμένος με συστατικά των τροφίμων. Διάφορα ένζυμα του στομάχου, όπως η 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. 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 (Dcytb), ανάγεται επιπλέον ποσότητα τρισθενούς σιδήρου σε δισθενή.

Ο σίδηρος στη δισθενή του μορφή, απορροφάται πλέον από τα εντεροκύτταρα με τη βοήθεια του μεταφορέα δισθενών μετάλλων DMT1. Είναι πιθανό, η σύνθεση του DMT1 να επηρεάζεται από την κατάσταση των αποθηκών σιδήρου στον οργανισμό (13). Ο σίδηρος πριν εξέλθει στην κυκλοφορία οξειδώνεται σε Fe^{3+} με τη δράση μιας ενδοοξειδάσης της ηφαιστίνης και εξέρχεται μέσω της φερροπορτίνης (14, 15). Στο πλάσμα, ο Fe^{3+} συνδέεται με την τρανσφερρίνη και μεταφέρεται στα κύτταρα που το χρειάζονται. Την απορρόφηση του σιδήρου από τα κύτταρα του εντέρου και την απελευθέρωσή του στο πλάσμα ρυθμίζει η εψιδίνη. Η εψιδίνη όταν είναι αυξημένη προσδένεται στην φερροπορτίνη και οδηγεί στην καταστροφή της παρεμποδίζοντας την έξοδο του σιδήρου από τα κύτταρα. Σε καταστάσεις σιδηροπενίας τα επίπεδα της εψιδίνης ελαττώνονται (16).

Η ποσότητα του σιδήρου που αποβάλλεται καθημερινά από τον οργανισμό είναι ελάχιστη σε φυσιολογικές καταστάσεις, συνεπώς η απορρόφηση του σιδήρου είναι αυτή που ρυθμίζεται αυστηρά από τις ανάγκες του οργανισμού. Σε φυσιολογικές συνθήκες, ένα μέσο άτομο απορροφά περίπου 1-2g σιδήρου ανά ημέρα (ίσως μόλις το 10-15% αυτού που προσλαμβάνει συνολικά). Με αυτόν τον τρόπο, αντισταθμίζονται απώλειες που μπορεί να υπάρξουν από καταστροφή εντερικών επιθηλιακών κυττάρων, απολέπιση του δέρματος, απώλεια στα ούρα, ή απώλεια αίματος ή ιδρώτα (17, 18). 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 της περίσσειας σιδήρου, σε περιπτώσεις υπερπρόσληψης ή όταν η διαδικασία απορρόφησης σιδήρου είναι ελαττωματική ή παρακάμπτεται (μεταγγίσεις αίματος), μπορεί να παρουσιαστεί συσσώρευση του σιδήρου στον οργανισμό (18).

Ο σίδηρος δεν απεκκρίνεται αλλά μπορεί να χαθεί από το γαστρεντερικό σωλήνα, τους νεφρούς και το δέρμα. Η κύρια οδός είναι η γαστρεντερική και ανέρχεται σε 0,6 mg/d. Απώλειες από την οδό του ουροποιητικού έχουν υπολογιστεί ότι ανέρχονται από 0,1 ως 0,3 mg/d. Τέλος, ο ιδρώτας των αθλητών που προπονούνται εντατικά και πολύωρα περιέχει μεγάλες ποσότητες σιδήρου. Κατά μέσον όρο, οι αθλητές χάνουν 0,21mg σιδήρου στο πρώτο λίτρο του εκκρινόμενου ιδρώτα και 0,13mg σε κάθε επόμενο λίτρο. Όταν η προπόνηση γίνεται σε ζεστό ή σε υγρό περιβάλλον, οι απώλειες σιδήρου είναι μεγαλύτερες (6, 19).

Η απορρόφηση του σιδήρου ωστόσο μπορεί να παρεμποδισθεί από παράλληλη πρόσληψη άλλων συστατικών της τροφής ή ακόμη μπορεί και να ενισχυθεί. Αναστολείς της απορρόφησης σιδήρου είναι το φυτικό οξύ, οι πολυφαινόλες, το ασβέστιο και οι πρωτεΐνες. Ο κύριος ενισχυτής της απορρόφησης του σιδήρου είναι το ασκορβικό οξύ. Αναλυτικότερα: Το φυτικό οξύ παρεμποδίζει την απορρόφηση του σιδήρου. Βρίσκεται σε δίαιτες που περιέχουν πολλά λαχανικά. Η αρνητική επίδραση του φυτικού οξέος στην απορρόφηση του σιδήρου έχειδειχθεί ότι είναι εξαρτώμενη από τη δόση και αρχίζει από πολύ χαμηλές συγκεντρώσεις 2-10 mg/γεύμα (20). Οι πολυφαινόλες άφθονες σε φυτικές τροφές και χυμούς καθώς και άλλα υγρά τρόφιμα, όπως τσάι, καφές και κρασί έχουν ανασταλτική δράση στην απορρόφηση του σιδήρου και αυτό έχει αποδειχθεί σε μελέτες που έχουν γίνει με αφεψήματα και κρασί (21). Το ασβέστιο έχει αποδειχθεί ότι ασκεί αρνητική επίδραση στην απορρόφηση τόσο του μη-αιμικού όσο και του αιμικού σιδήρου, το οποίο το καθιστά διαφορετικό από άλλους αναστολείς που επηρεάζουν την απορρόφηση μόνο του μη-αιμικού σιδήρου. Αρχικά, η ανασταλτική επίδραση προτάθηκε ότι οφείλεται στη μεταφορά του σιδήρου δια μέσου της βασικοπλευρικής μεμβράνης των εντεροκυττάρων, αλλά πρόσφατα, διαπιστώθηκε ότι η αναστολή λαμβάνει χώρα κατά τη διάρκεια της αρχικής εισόδου στα

εντεροκύτταρα (20). Οι πρωτεΐνες κυρίως ζωικής προέλευσης όπως οι πρωτεΐνες γάλακτος, οι πρωτεΐνες του αυγού (λευκωματίνη), αναστέλλουν την απορρόφηση του σιδήρου. Η καζεΐνη και ο ορός γάλακτος αναστέλλουν την απορρόφηση σιδήρου, όπως και η πρωτεΐνη σόγιας. Το φυτικό οξύ αποτελεί τον κύριο αναστολέα σε προϊόντα απομόνωσης πρωτεΐνης σόγιας, αλλά ακόμα και μετά την πλήρη απομάκρυνση του, η αναστολή παρατηρείται γεγονός που υποδηλώνει ότι η πρωτεΐνη σόγιας οδηγεί σε ανάλογα αποτελέσματα (20). Αντίθετα, το ασκορβικό οξύ αποτελεί τον κύριο ενισχυτή της απορρόφησης μη αιμικού σιδήρου με δοσοεξαρτώμενο αποτέλεσμα. Η δράση του αυτή αποδίδεται στην ικανότητα αφ' ενός να μετατρέπει τον τρισθενή σίδηρο σε δισθενή και αφ' ετέρου σε μεγάλο βαθμό στο σχηματισμό συμπλέγματος σιδήρου-ασκορβικού οξέος στο περιβάλλον του στομάχου, το οποίο εμποδίζει το σχηματισμό συμπλόκων με φυτικό οξύ ή πολυφαινόλες. Το ασκορβικό οξύ είναι ο κύριος ενισχυτής απορρόφησης στη χορτοφαγική διατροφή και η απορρόφηση του σιδήρου από χορτοφάγους μπορεί να βελτιστοποιηθεί με την προσθήκη τροφίμων κυρίως λαχανικών που περιέχουν ασκορβικό οξύ όπως μπρόκολο, σκουροπράσινα λαχανικά, κόκκινες και πράσινες πιπεριές ή εσπεριδοειδή (12, 21).

Φαίνεται επίσης ότι τα προϊόντα πέψης ζωικών ιστών που περιέχουν μεγάλες ποσότητες ακτίνης και μυοσίνης δρουν ενισχυτικά στην απορρόφηση σιδήρου. Οι δύο αυτές πρωτεΐνες, όταν διασπώνται, δίνουν πεπτίδια που περιέχουν πολύ μεγάλες ποσότητες κυστεΐνης. Τα πεπτίδια αυτά μπορούν να δεσμεύσουν το σίδηρο, καθώς και να δημιουργήσουν χηλικές ενώσεις μαζί του, βοηθώντας έτσι στην επιπλέον απορρόφησης του (22, 23). Τέλος, έχουν παρατηρηθεί κάποιες αυτούσιες χηλικές ενώσεις αμινοξέων-σιδήρου στο κρέας, οι οποίες απορροφώνται ως έχουν (24).

Ουσιαστικά ο σίδηρος δεν απεκκρίνεται από τον οργανισμό όπως συμβαίνει με άλλα ανόργανα συστατικά και συνεπώς η ομοιοστασία σιδήρου επιτυγχάνεται μέσω άλλων μηχανισμών και κυρίως μέσω της απορρόφησης. Η ρύθμιση της ποσότητας που απορροφάται, συνήθως προσεγγίζει τις απώλειες του (7). Οι απώλειες σιδήρου μπορεί να ποικίλουν σημαντικά ανάλογα με το φύλο, την ηλικία και τη φυσιολογική κατάσταση του κάθε ατόμου. Υγιείς ενήλικες άνδρες και

γυναίκες μετά την εμμηνόπαυση αποβάλλουν καθημερινά περίπου 1mg σιδήρου. Οι γυναίκες με έμμηνο ρύση έχουν υψηλότερη απώλεια σιδήρου λόγω της απώλειας αίματος σε μηνιαία βάση.

3.4 Μεταφορά και αποθήκευση σιδήρου

Ο σίδηρος που έχει απορροφηθεί μέσω της ψηκτροειδούς παρυφής των εντεροκυττάρων μπορεί είτε να παραμείνει εντός των εντεροκυττάρων και να αποθηκευτεί για τις ανάγκες αυτών των κυττάρων ή να εξέλθει μέσω της βασικοπλευρικής μεμβράνης στην κυκλοφορία και να μεταφερθεί κατόπιν σε άλλους ιστούς. να ακολουθήσει τις παρακάτω πορείες:

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

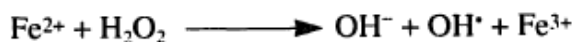
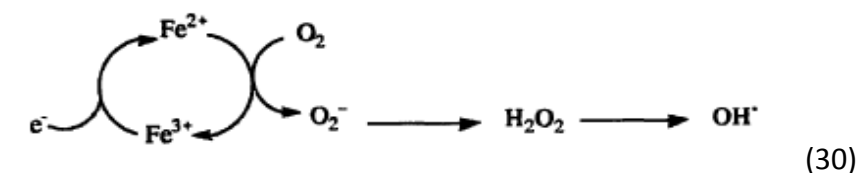
Ο σίδηρος στην οξειδωμένη μορφή του, όταν δηλαδή δεν είναι συνδεδεμένος με πρωτεΐνες μεταφοράς ή αποθήκευσης μπορεί να προκαλέσει κυτταρικές βλάβες εξαιτίας της ικανότητάς να δημιουργεί ελεύθερες ρίζες. Έτσι, μεταφέρεται στο πλάσμα με την τρισθενή του μορφή συνδεδεμένος με την αποτρανσφερρίνη (Tf). Το σύμπλεγμα Fe^{3+} /τρανσφερρίνης κατευθύνεται σε όργανα στόχους, όπως ερυθροβλάστες και άλλα πολλαπλασιαζόμενα κύτταρα, συνδέεται δε με τους υποδοχείς τρανσφερρίνης (TfR), οι οποίοι βρίσκονται στην επιφάνεια αυτών των κυττάρων (25). Η τρανσφερρίνη αποτελεί την πλέον σημαντική και ειδική πρωτεΐνη μεταφοράς του σιδήρου στην κυκλοφορία. Συντίθεται στο ήπαρ και έχει χρόνο ημίσειας ζωής στο αίμα 8-12 ημέρες. Κάθε μόριο τρανσφερρίνης μπορεί να μεταφέρει μέχρι δύο ιόντα Fe^{3+} . Μετά τη σύνδεση της τρανσφερρίνης με τους υποδοχείς της, ακολουθεί ενδοκυττάρωση του συμπλέγματος τρανσφερρίνης και υποδοχέων τρανσφερρίνης ($\text{Fe}^{3+}\text{Tf/TfR}$). Μέσα στο κύτταρο ο σίδηρος απελευθερώνεται λόγω του όξινου pH των κυστιδίων, ανάγεται σε δισθενή και

χρησιμοποιείται ή αποθηκεύεται με τη μορφή της φερριτίνης, ενώ το σύμπλεγμα Tf/TfR επανέρχεται στην επιφάνεια του κυττάρου για να επαναχρησιμοποιηθεί (26). Ο σίδηρος αποθηκεύεται στο ήπαρ, στο σπλήνα και στο μυελό των οστών, με τη μορφή της φερριτίνης ή της αιμοσιδηρίνης. Θεωρητικά, κάθε κύτταρο έχει την ικανότητα να αποθηκεύει τον πλεονάζοντα σίδηρο μέσω της σύνθεσης φερριτίνης (27). Η φερριτίνη αποτελείται από ένα πρωτεϊνικό τμήμα την αποφερριτίνη και ένα πυρήνα που περιέχει κατά μέσο όρο 2.500 άτομα Fe^{3+} . Η φερριτίνη δημιουργεί σταθερά ολιγομερή μέσα στα κύτταρα και όταν αυξηθεί σημαντικά τείνει να συμπυκνώνεται και να σχηματίζει στα λυσοσώματα, την άμορφη αιμοσιδηρίνη. Ο σίδηρος προάγει άμεσα τη σύνθεση της αποφερριτίνης στα ριβοσώματα (28). 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. Στις περισσότερες περιπτώσεις, ένα αντιπροσωπευτικό κλάσμα της φερριτίνης που συντίθεται στα κύτταρα, απελευθερώνεται στο πλάσμα και αντανακλά την ποσότητα του αποθηκευμένου σιδήρου. Η συσχέτιση των αποθηκών σιδήρου με τα επίπεδα φερριτίνης του ορού είναι αξιόπιστη σε όλα τα στάδια της σιδηροπενίας, σε φυσιολογικές καταστάσεις και σε όλες σχεδόν τις μορφές υπερφόρτωσης με σίδηρο. Έτσι, 1ng/mL ($\mu\text{g/L}$) φερριτίνης του ορού αντιστοιχεί σε 10mg αποθηκευμένου σιδήρου (29).

3.5. Τοξικότητα σιδήρου

Ο δισθενής σίδηρος έχει μεγάλη ευαισθησία στο οξυγόνο. Θα μπορούσαμε να πούμε ότι η ίδια η ζωή εξαρτάται από το συνδυασμό αυτών των δύο μορίων. Είναι μέγιστης σημασίας για τον οργανισμό ο έλεγχος της συγκέντρωσης των δύο αυτών στοιχείων. Η αντίδραση Fe^{2+} με το οξυγόνο (αντίδραση Fenton) αποδίδει ελεύθερες ρίζες οξυγόνου, ουσίες τοξικές για τον οργανισμό, η αύξηση των οποίων οδηγεί σε οξειδωτικό *stress* και στη συνέχεια σε κυτταρικές βλάβες και το θάνατο. Παρόμοια αποτελέσματα έχουν και οι αντιδράσεις σιδήρου με ρίζες υπεροξειδίου όπως το υπεροξείδιο του υδρογόνου (H_2O_2) (βλ. Εικόνα 1). Οι ελεύθερες ρίζες υδροξυλίου που δημιουργούνται μπορούν να οδηγήσουν σε υπεροξείδωση λιπιδίων,

πρωτεϊνών και DNA και στη συνέχεια σε βλάβες των μεμβρανών των κυττάρων και φυσικά στη λειτουργία αυτών (30).



Εικόνα 3.1. Αντίδραση Fenton

Η αύξηση των ελευθέρων ριζών στο σώμα έχει συσχετισθεί με διάφορα νοσήματα όπως η αθηροσκλήρωση, η ρευματοειδής αρθρίτιδα, πολλά είδη καρκίνου, ισχαιμία και βλάβες στο DNA (30).

Επίσης ο πλεονάζων σίδηρος ή αλλιώς η υπερφόρτωση σε σίδηρο μπορεί να οδηγήσει σε προβλήματα τον οργανισμό. Ως υπερφόρτωση σιδήρου μπορεί να οριστεί η κατάσταση, κατά την οποία η συγκέντρωση του σιδήρου στο πλάσμα ξεπερνά κατά πολλές φορές την ικανότητα σύνδεσης της τρανσφερίνης με αυτόν, και συμβαίνει σε περιπτώσεις όπως η υπερβολική διαιτητική πρόσληψη σιδήρου, κληρονομικές ασθένειες όπως η ιδιοπαθής αιμοχρωμάτωση, στην οποία η εντερική απορρόφηση του σιδήρου είναι ασυνήθιστα υψηλή ή στην περίπτωση της Μεσογειακής αναιμίας λόγω συχνών μεταγγίσεων αίματος (30). Η κληρονομική αιμοχρωμάτωση είναι η πιο κοινή γενετική διαταραχή στις δυτικές χώρες και σύμφωνα με έρευνες ένας στους 250-300 ανθρώπους στις ΗΠΑ έχει γενετική προδιάθεση για να εμφανίσει κληρονομική αιμοχρωμάτωση. Η κλινική εκδήλωση της είναι η συστηματική εναπόθεση σιδήρου κυρίως στο ήπαρ, την καρδιά και τα ενδοκρινή όργανα. Η βλάβη των οργάνων θεωρείται ότι είναι ένα αποτέλεσμα των καταστροφών του ιστού που προκαλούνται από το οξειδωτικό στρες (31). Το υπεύθυνο γονίδιο που προκαλεί αυτή τη διαταραχή εντοπίστηκε στο ανθρώπινο χρωμόσωμα 6 και περίπου το 85% των ασθενών με κληρονομική αιμοχρωμάτωση είναι ομόζυγοι για τη μετάλλαξη C282Y του γονιδίου *HFE* (32).

3.6 Ανεπάρκεια σιδήρου

Η ανεπάρκεια σιδήρου έχει ως αποτέλεσμα την εγκατάσταση αναιμίας σε πάνω από 500 εκατ. ανθρώπους, παγκοσμίως. 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 σιδήρου (33). Η σιδηροπενική αναιμία είναι το αποτέλεσμα μη επαρκούς διαθεσιμότητας σε σίδηρο, σε σχέση με αυτόν που απαιτείται για την παραγωγή ερυθρών αιμοσφαιρίων. Στις αναπτυσσόμενες χώρες βασικές αιτίες έλλειψης σιδήρου είναι η χαμηλή βιοδιαθεσιμότητα σιδήρου λόγω κατανάλωσης κυρίως φυτικών τροφών πλούσιων σε φυτικές ίνες και φυτικό οξύ και ελάχιστων ζωικών προϊόντων. Επιπρόσθετα, η χρόνια απώλεια αίματος εξαιτίας νοσημάτων όπως η ελονοσία και η σχιστοσωμίαση (34, 35).

Μερικά όργανα υπεύθυνα για την ανάπτυξη σιδηροπενικής αναιμίας είναι: η μήτρα (απώλεια αίματος σε εμμηνόρροια, εγκυμοσύνη), ο οισοφάγος (κίρσοι 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 σε περιόδους που απαιτείται αυξημένη ανάπτυξη. Στις ανεπτυγμένες χώρες, η κακή διατροφή μπορεί να είναι μια βασική αιτία έλλειψης σιδήρου. Η έλλειψη σιδήρου μπορεί να προκληθεί από μεγάλη απώλεια αίματος, όπου εμφανίζεται αναιμία χωρίς τα κλασσικά 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 (36). 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 τρανσφερρίνη ορού (και κατά συνέπεια χαμηλός κορεσμός σε σίδηρο), αυξημένα επίπεδα διαλυτών υποδοχέων τρανσφερίνης (sTfR) (37, 38). 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 (39).

Μερικά συμπτώματα και δείγματα ανεπάρκειας σιδήρου περιλαμβάνουν τα παρακάτω: κόπωση, ζάλη, μειωμένη φυσική ικανότητα, κεφαλαλγία, αυξημένη ευαισθησία σε λοιμώξεις, καθυστέρηση της ανάπτυξης κ.ά. Η θεραπεία της σιδηροπενικής αναιμίας, στην πλειονότητα των περιπτώσεων, είναι απλή. Γίνεται χορήγηση αλάτων δισθενούς σιδήρου. Αποτυχία της θεραπείας υπάρχει κυρίως όταν η δόση είναι ανεπαρκής, αλλά και όταν είναι έντονη η δυσασπορρόφηση ή υπάρχει έντονη αιμορραγία. Αιτίες δυσασπορρόφησης μπορεί να είναι η κοιλιοκάκη, φλεγμονή του δωδεκαδακτύλου ή γενετικά προβλήματα. Σε αυτές τις περιπτώσεις, γίνεται παρεντερική χορήγηση συμπλόκων σιδήρου-σακχαρώζης.

3.7 Εργαστηριακή εκτίμηση επιπέδων σιδήρου

Η κατάσταση των επιπέδων σιδήρου δεν είναι απλή υπόθεση. Όπως αναφέρθηκε νωρίτερα η κατάσταση του σιδήρου στον οργανισμό δεν είναι αυτή μόνον που ορίζει την αναιμία. Συνεπώς, υπάρχουν πολλές εργαστηριακές αναλύσεις που μπορούν όχι να μετρήσουν μόνον άμεσα τη συγκέντρωση του σιδήρου αλλά μπορούν να μετρήσουν και άλλες παραμέτρους που στο σύνολό τους αξιολογούν την κατάσταση του σιδήρου. Οι παράμετροι που χρησιμοποιούνται περισσότερο είναι: 1) 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 κάποιο άλλο νόσημα (36).

2) 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 (40).

3) Διαλυτοί 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. 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 (41).

4) 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 (42, 43).

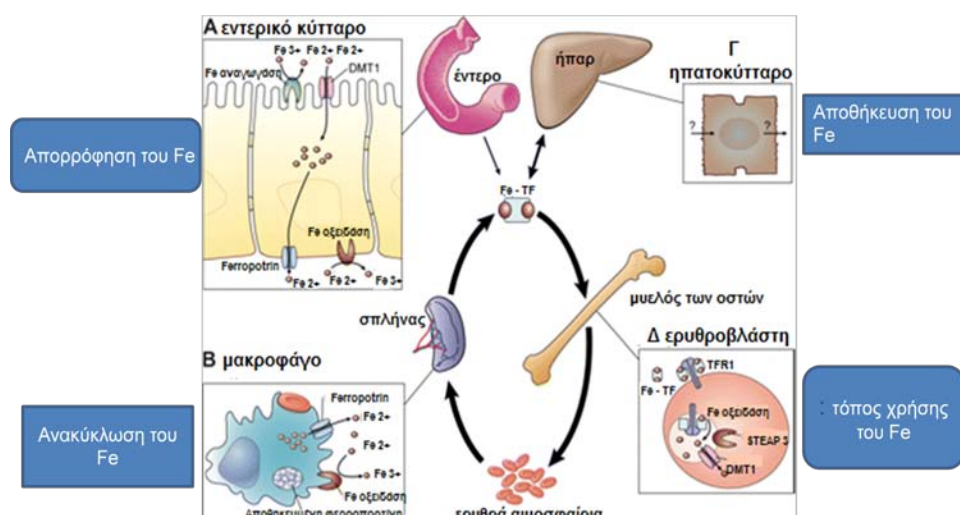
5) Φερριτίνη ορού. Έχει φυσιολογικά επίπεδα μεταξύ 15-300 μg/L και αντανακλά με ακρίβεια τα επίπεδα αποθηκευμένου σιδήρου. Σε περιπτώσεις σιδηροπενικής αναιμίας παίρνει τιμές λιγότερο από 12-15 μg/L. Υψηλές τιμές μπορεί να πάρει σε περιπτώσεις υπερφόρτωσης σιδήρου, φλεγμονής, ηπατικής νόσου και κακοήθειες (32, 44).

3.8 Ομοιοστασία σιδήρου

Ο σίδηρος είναι ένα πολύ σημαντικό ανόργανο στοιχείο για τα κύτταρα, λόγω της σχέσης του με τη μεταφορά οξυγόνου, την εμπλοκή του με τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό, καθώς και με την αναπνευστική αλυσίδα και τη σύνθεση DNA. Η ανεπάρκεια σιδήρου οδηγεί σε κυτταρικό θάνατο αλλά και η υπερφόρτωση σιδήρου μπορεί να είναι καταστροφική για τον οργανισμό. Στον ανθρώπινο οργανισμό, ο σίδηρος είναι περίπου 4 g και βρίσκεται κυρίως συνδεδεμένος με την αιμοσφαιρίνη

και λιγότερο με τη μυοσφαιρίνη (45, 46). Το κυρίως αποθηκευτικό όργανο για το σίδηρο στο σώμα είναι το ήπαρ και εκεί ο σίδηρος αποθηκεύεται συνδεδεμένος με την πρωτεΐνη φερριτίνη (47). Αντίθετα, στο πλάσμα περιέχονται μόνο 2-3 mg σιδήρου τα οποία βρίσκονται συνδεδεμένα με την τρανσφερρίνη, τη μεταφορική πρωτεΐνη του σιδήρου, και αυτός ο σίδηρος του πλάσματος είναι η πηγή σιδήρου για την ερυθροποίηση. Στα θηλαστικά, δεν υπάρχει μια φυσιολογική διαδικασία απέκκρισης του σιδήρου, κατά συνέπεια το ισοζύγιο σιδήρου, δηλαδή η ομοιοστασία του καθορίζεται από τη ρύθμιση της απορρόφησής του ή της αποθήκευσής του (29, 48). Έτσι, αφενός λόγω της σπουδαιότητας του σιδήρου στην ομαλή λειτουργία του οργανισμού και αφετέρου στη μη ύπαρξη φυσιολογικής απέκκρισης, ο μεταβολισμός του σιδήρου ή καλύτερα η ομοιοστασία του ελέγχονται αυστηρά από τη διαδικασία αποθήκευσής του και από τη διαδικασία της ερυθροποίησης, ώστε να υπάρχει πάντα επάρκεια σιδήρου για τις ανάγκες του οργανισμού.

Εικόνα 3.2. Ομοιοστασία του σιδήρου (Photis Beris & Achille Iolascon. The Curriculum in Iron Metabolism & Related Disorders. Τροποποιημένο. Andrews NC. *Blood*, 2008;112:219-230)



Η ομοιοστασία του σιδήρου είναι πολύ σημαντική για τη διατήρηση της ζωής. Λόγω του ότι ο σίδηρος δεν απεκκρίνεται, η ομοιοστασία του κυρίως εξαρτάται από την

απορρόφησή του αλλά και από την πορεία του μέσα και έξω από τους ιστούς (ανακύκλωση). Επίσης, ο σίδηρος δεν πρέπει να βρίσκεται στην ελεύθερη, οξειδωμένη μορφή του εντός του οργανισμού για να μη λειτουργεί ως προ-οξειδωτικός παράγοντας ή να μην αποτελεί μέσον ανάπτυξης των βακτηρίων. Βρίσκεται πάντα δεσμευμένος με πρωτεΐνες και η ομοιοστασία του εξαρτάται από ορισμένα πεπτίδια-ορμόνες. Οι σημαντικότερες πρωτεΐνες που συμμετέχουν στην ομοιοστασία του σιδήρου είναι η φερριτίνη, η τρανσφερρίνη και οι υποδοχείς τρανσφερρίνης, αλλά και η εψιδίνη, η οποία πλέον θεωρείται η ορμόνη που ρυθμίζει την ομοιοστασία του σιδήρου στο σύνολό της.

Φερριτίνη

Το 1937 ο Laufberger κατόρθωσε να απομονώσει από τον σπλήνα αλόγου μία πρωτεΐνη, η οποία αποτελούνταν από σίδηρο ξηρού βάρους, σε ποσοστό που άγγιζε το 23%. Στη συνέχεια, από μελέτες προέκυψε ότι ο φυσιολογικός ρόλος της πρωτεΐνης αυτής ήταν η αποθήκευση του σιδήρου και πιθανόν να είχε κάποια εμπλοκή στη ρύθμιση του βλεννογόνου των εντεροκυττάρων και στην απορρόφηση του σιδήρου. Τα τελευταία χρόνια, η φερριτίνη έχει εμπλακεί σε έναν αριθμό άλλων δραστηριοτήτων και θεωρείται πλέον και ως πρωτεΐνη οξείας φάσης (49).

Η φερριτίνη είναι μια μεγάλη σε μέγεθος πρωτεΐνη, έχει είκοσι τέσσερις υπομονάδες φερριτίνης που διατάσσονται σε μία δέσμη, συγκροτούμενη από 4 έλικες οι οποίες συνδέονται μεταξύ τους με ιοντικούς δεσμούς και σχηματίζουν ουσιαστικά το μόριο της αποφερριτίνης. Κάθε μόριο αποφερριτίνης μπορεί να εγκλωβίσει μέχρι 4500 άτομα σιδήρου. Η κυτοσολική μορφή φερριτίνης αποτελείται από 2 υπομονάδες, που ονομάζονται H και L. Η έκφραση τους καθορίζεται από τη μεταγραφή διαφορετικών γονιδίων κατά τη διάρκεια της κυτταρικής διαφοροποίησης και ανάλογα με τον τύπο του ιστού και τη φυσιολογική κατάσταση του κυττάρου, η αναλογία των H έως L υπομονάδων μπορεί να ποικίλει ευρέως. Σε ιστούς όπως το ήπαρ και ο σπλήνας επικρατεί η L υπομονάδα, ενώ στην καρδιά και τους νεφρούς η H. Ο λόγος H/L δεν είναι σταθερός αλλά εύκολα τροποποιήσιμος σε φλεγμονώδεις και μολυσματικές συνθήκες, σε αναπτυξιακές μεταβάσεις, καθώς και άλλα ερεθίσματα (50).

Η κύρια λειτουργία του μορίου της φερριτίνης είναι η αποθήκευση του ενδοκυτταρικού σιδήρου. Ο σίδηρος της αίμης είναι απαραίτητος για τη μεταφορά, δέσμευση και απελευθέρωση του οξυγόνου. Η άμεση διαθεσιμότητα του σιδήρου για ενσωμάτωση του στην αίμη είναι απαραίτητη για την επιβίωση του οργανισμού. Ο σίδηρος είναι επίσης απαραίτητος για την ορθή λειτουργία των ενζύμων που συμμετέχουν σε πολλές κρίσιμες κυτταρικές διεργασίες, συμπεριλαμβανομένου του κυτταρικού κύκλου, της αναγωγικής μετατροπής των ριβονουκλεοτιδίων σε δεοξυριβονουκλεοτίδια, της μεταφοράς ηλεκτρονίων. Αντιθέτως, δωρίζει ηλεκτρόνια για την παραγωγή ριζών του υπεροξειδίου και μπορεί να συμμετέχει στην παραγωγή ριζών υδροξυλίου μέσω της αντίδρασης Fenton. Η τοξικότητα του σιδήρου, σε κυτταρικά συστήματα οφείλεται κατά μεγάλο μέρος στην ικανότητα του να συμμετέχει στην παραγωγή των εν λόγω δραστικών μορίων, τα οποία μπορεί να βλάψουν άμεσα το DNA, λιπίδια, και πρωτεΐνες, οδηγώντας σε έντονη κυτταρική τοξικότητα. Σε οργανικό επίπεδο, η ομοιοστασία του σιδήρου διατηρείται μέσω της φερριτίνης, η οποία δεσμεύει και συνεπώς ρυθμίζει τον ενδοκυτταρικό ασταθή σίδηρο (51). Η φερριτίνη έχει επίσης ενζυμικές ιδιότητες, μετατρέποντας το δισθενή σε τρισθενή σίδηρο, καθώς ο σίδηρος εισέρχεται και απορροφάται στον πυρήνα της. Χρήση ανασυνδυασμένου μορίου φερριτίνης απέδειξε ότι αυτή η λειτουργία είναι ένα εγγενές χαρακτηριστικό της υπομονάδας H (52).

Πρόσφατα, έχει αποδειχθεί ότι ρυθμιστικοί παράγοντες, εκτός αυτών που ρυθμίζουν τη ροή του σιδήρου, επηρεάζουν σημαντικά την κυτταρική φερριτίνη. Στην πραγματικότητα, η φερριτίνη μπορεί να θεωρηθεί όχι μόνο μέρος μιας ομάδας ρυθμιστικών πρωτεϊνών σιδήρου όπως η τρανσφερρίνη και ο υποδοχέας τρανσφερρίνης, αλλά και μέλος της οικογένειας πρωτεϊνών που εμπλέκονται στην κυτταρική άμυνα κατά του στρες και της φλεγμονής. Στο πλάσμα κυκλοφορούν μικρές ποσότητες φερριτίνης που αντικατοπτρίζουν την κατάστασή της στο σώμα. Στις περιπτώσεις υπερφόρτωσης σιδήρου ή στη φλεγμονή, παρατηρείται αύξηση της φερριτίνης. Έτσι, ο ρόλος της φερριτίνης είναι να διατηρεί το σίδηρο στη μη τοξική μορφή του, αλλά και τα επίπεδα του ενδοκυττάριου σιδήρου ρυθμίζουν τα κυτταρικά επίπεδα της φερριτίνης, προστατεύοντας τα κύτταρα από τις βλάβες που προκαλούνται από υπερβολική ποσότητα σιδήρου (40, 51).

Τρανσφερρίνη

Η τρανσφερρίνη είναι μια γλυκοπρωτεΐνη με συντελεστή καθίζησης 5,1S και μοριακό βάρος περίπου 80000. Μολονότι, αποτελείται από μια αλυσίδα αμινοξέων, αυτή η αλυσίδα απαρτίζεται από δύο στενά παρόμοιες αλληλουχίες αμινοξέων, καθεμία από τις οποίες αντιπροσωπεύει το μισό μόριο και διαθέτει μία θέση έδρασης σιδήρου. Η τρανσφερρίνη συντίθεται κυρίως στο ήπαρ αλλά και σε άλλους ιστούς όπως οι μύες, ο εγκέφαλος και τα λεμφοκύτταρα (40).

Η κύρια φυσιολογική λειτουργία της τρανσφερρίνης είναι η μεταφορά σιδήρου μεταξύ των σημείων απορρόφησης, δηλαδή τα εντεροκύτταρα και των σημείων όπου ο σίδηρος χρησιμοποιείται ή αποθηκεύεται. Με τον τρόπο αυτό, παίζει ζωτικό και κεντρικό ρόλο στην ομοιοστασία του σιδήρου. Στον ορό, η τρανσφερρίνη είναι κορεσμένη μόλις σε ποσοστό 30%, έτσι ώστε να έχει την ικανότητα να δεσμεύει περίσσεια σιδήρου συμβάλλοντας στον έλεγχο της συσσώρευσης του ελεύθερου τοξικού σιδήρου.

Υπό φυσιολογικές συνθήκες, ο σίδηρος είναι πολύ στενά συνδεδεμένος με την τρανσφερρίνη. Η σταθερά φαινομενική ισορροπία (K_a) για την αντίδραση μεταξύ της τρανσφερρίνης και ενός ατόμου σιδήρου είναι τόσο υψηλή, έτσι ώστε θα χρειαστούν 10000 χρόνια για ένα άτομο σιδήρου, ώστε να διαχωριστεί αυθόρμητα από την τρανσφερρίνη. Καθίσταται συνεπώς προφανές, ότι ειδικοί μηχανισμοί πρέπει να ενεργοποιηθούν για την πραγματοποίηση της μεταφοράς του σιδήρου από το μόριο της τρανσφερρίνης σε ένα άλλο κύτταρο. Είναι πλέον γενικά αποδεκτό ότι το πρώτο στάδιο αυτής της παράδοσης του σιδήρου, περιλαμβάνει την πρόσδεση της τρανσφερρίνης σε ειδικούς υποδοχείς του σιδήρου στην κυτταρική μεμβράνη του κυττάρου-στόχου, διαδικασία εξαρτώμενη από το χρόνο, τη θερμοκρασία και την ενέργεια (41).

Υποδοχείς τρανσφερρίνης

Οι υποδοχείς τρανσφερρίνης έχουν βρεθεί σε μια ποικιλία τύπων κυττάρων, συμπεριλαμβανομένων των ινοβλαστών, των λεμφοκυττάρων, του ιστού των νεφρών, των καρκινικών κυττάρων, αλλά εντοπίζονται σε μεγαλύτερη ποσότητα σε ιστούς με έντονη πρόσληψη σιδήρου όπως είναι οι ερυθροβλάστες και τα κύτταρα του πλακούντα. Έχουν μοριακό βάρος 170000-200000 και είναι

συνδεδεμένοι με δισουλφιδικό δεσμό με μια υπομονάδα που αποτελείται με τη σειρά της από δύο πανομοιότυπες υπομονάδες. Σε κάθε μία από αυτές προσδένεται ένα μόριο τρανσφερρίνης (41).

Εψιδίνη

Τα τελευταία χρόνια, περίπου το 2000, ανακαλύφθηκε ένα μικρό πεπτίδιο (25 αμινοξέων), η εψιδίνη ή HAMP, που εντοπίζεται στο ήπαρ, το οποίο φαίνεται να εμπλέκεται στην ομοιοστασία του σιδήρου και κυρίως στην αποθήκευσή του (53-55). Η εψιδίνη αναστέλλει την είσοδο ή καλύτερα την απελευθέρωση του σιδήρου στην κυκλοφορία από τις τρεις κύριες πηγές σιδήρου: την απορρόφηση του διαιτητικού σιδήρου στο επίπεδο του δωδεκαδάκτυλου, την απελευθέρωση του σιδήρου που προέρχεται από ανακύκλωση, από τα μακροφάγα, και την απελευθέρωση του σιδήρου από τον αποθηκευμένο σίδηρο στα ηπατοκύτταρα. Η παραγωγή της εψιδίνης φαίνεται να ελέγχεται από τα ίδια τα επίπεδα του σιδήρου. Έτσι, όσο περισσότερος είναι ο σίδηρος, τόσο περισσότερο τα ηπατοκύτταρα παράγουν εψιδίνη και η τελευταία αναστέλλει την απορρόφηση του διαιτητικού σιδήρου καθώς και την απελευθέρωσή του από τα μακροφάγα. Στην αντίθετη περίπτωση, όταν υπάρχει ανεπάρκεια σιδήρου, η εψιδίνη δεν συντίθεται με τον ίδιο ρυθμό, συνεπώς αυξάνεται η απορρόφηση του διαιτητικού σιδήρου και η απελευθέρωσή του από τα μακροφάγα καθώς και από τις αποθήκες του.

Οι μοριακοί μηχανισμοί της δράσης της εψιδίνης εξηγήθηκαν με την ανακάλυψη ότι αυτή προσδένεται στη φερροπορτίνη, τη μοναδική έως σήμερα πρωτεΐνη που εμπλέκεται στη μεταφορά του σιδήρου από τα κύτταρα στην περιφέρεια. Η φερροπορτίνη βρίσκεται στα ηπατοκύτταρα, στα μακροφάγα και στα εντεροκύτταρα (28). Υψηλά επίπεδα εψιδίνης μειώνουν την έκφραση της φερροπορτίνης στην κυτταρική μεμβράνη και κατά συνέπεια μειώνουν την απορρόφηση του σιδήρου από τα εντεροκύτταρα, την απελευθέρωση του σιδήρου ανακύκλωσης από τα μακροφάγα και την κινητοποίηση του σιδήρου από τις αποθήκες του στα ηπατοκύτταρα.

Επιπλέον, η σύνθεση της εψιδίνης ρυθμίζεται από τις ανάγκες για σίδηρο του μηχανισμού της ερυθροποίησης (56). Κατά τη διάρκεια έντονης ερυθροποίησης, η εψιδίνη μειώνεται, αφήνοντας περισσότερο διαθέσιμο σίδηρο για τη σύνθεση της

αιμοσφαιρίνης. Δεν είναι ακόμη γνωστό πως η ερυθροποίηση επιδρά και με τι είδους σήματα στη μείωση της παραγωγής της εψιδίνης.

Σε ζωικά μοντέλα, φαίνεται ότι η παραγωγή της εψιδίνης επάγεται από τη φλεγμονή. Ωστόσο από μια μελέτη που έγινε από τους Nemeth et al. (2002) φαίνεται ότι η εψιδίνη είναι μια πρωτεΐνη οξείας φάσης τύπου II, η οποία εμπλέκεται στη σχέση μεταξύ της φλεγμονής, της αναιμίας που προέρχεται από τη φλεγμονή και της ρύθμισης του μεταβολισμού του σιδήρου (57).

Η εψιδίνη σήμερα θεωρείται η κύρια ρυθμιστική πρωτεΐνη της ομοιοστασίας του σιδήρου και αυτό φαίνεται από μελέτες σε ζώα και στον άνθρωπο που δείχνουν ότι: στα ποντίκια στα οποία έχει γίνει απενεργοποίηση του γονιδίου του υπεύθυνου για την εψιδίνη, αναπτύσσουν υπερφόρτωση σιδήρου, ενώ τα διαγονιδιακά ποντίκια που υπερεκφράζουν το γονίδιο της εψιδίνης έχουν σοβαρή αναιμία κατά τη γέννησή τους (58-60). Από μελέτες στον άνθρωπο φαίνεται ότι η γενετική απενεργοποίηση της εψιδίνης προκαλεί νεανική αιμοχρωμάτωση, ενώ η υπερέκφραση της εψιδίνης κατά τη διάρκεια της φλεγμονής προκαλεί αναιμία (61).

Ο σίδηρος, ο οποίος απορροφάται από τα εντεροκύτταρα, αυτός που προέρχεται από την ανακύκλωση του σιδήρου και βρίσκεται στα μακροφάγα και αυτός που προέρχεται από τις αποθήκες του σιδήρου στα ηπατοκύτταρα, περνά από το κυτταρόπλασμα αυτών των κυττάρων στο εξωκυττάριο υγρό και συνδέεται με την τρανσφερρίνη, με την οποία μπορεί να κυκλοφορεί στο πλάσμα. Ο τρόπος που ο ενδοκυτταρικός σίδηρος φτάνει στην κυτταρική μεμβράνη δεν είναι εντελώς γνωστός, ωστόσο φαίνεται ότι ο σίδηρος ως στοιχείο μπορεί να εξέλθει της μεμβράνης μέσω ενός μεταφορέα, της φερροπορτίνης (28). Στον άνθρωπο, η φερροπορτίνη βρίσκεται άφθονη στα εντεροκύτταρα του δωδεκαδάκτυλου, στα μακροφάγα του ήπατος και του σπλήνα και λιγότερο στα ηπατοκύτταρα. Η φερροπορτίνη έχει βρεθεί και σε άλλους τύπους κυττάρων, όπως στα κύτταρα των πνευμόνων, στα πρώιμα ερυθροκύτταρα του μυελού των οστών καθώς και στα κύτταρα των νεφρικών σωληναρίων, αλλά ο ρόλος της δεν είναι ακόμη ξεκάθαρος (62, 63). Η εψιδίνη προσδένεται στη φερροπορτίνη και το σύμπλεγμα ενδοκυτταρώνεται και καταστρέφεται στο εσωτερικό των κυττάρων (64, 65).

Όταν η παραγωγή της εψιδίνης είναι προβληματική λόγω πιθανών μεταλλάξεων στο γονίδιο της (*HAMP*) ή σε γονίδια που παίζουν σημαντικό ρυθμιστικό ρόλο στη

ρύθμιση της παραγωγής της (όπως τα γονίδια που εμπλέκονται στην παθογένεση της αιμοχρωμάτωσης (*HFE*, *TfR2* ή *HJV*) η κυτταρική έκφραση της φερροπορτίνης παρουσιάζεται αυξημένη στη βασικοπλευρική μεμβράνη των εντεροκυττάρων του δωδεκαδάκτυλου και έτσι αυξάνεται η απορρόφηση του σιδήρου (58). Παράλληλα, τα μακροφάγα εκφράζουν τη φερροπορτίνη στην κυτταρική μεμβράνη οδηγώντας σε αύξηση του σιδήρου στην κυκλοφορία με αποτέλεσμα να κορεσθεί πλήρως η τρανσφερρίνη και να αυξηθεί ο μη συνδεδεμένος με την τρανσφερρίνη σίδηρος (Non-transferrin bound iron, NTBI), ο οποίος με τη σειρά του προσλαμβάνεται από τα ηπατοκύτταρα, τα κύτταρα της καρδιάς ή άλλες κατηγορίες κυττάρων προκαλώντας καταστροφή των αντιστοιχών οργάνων.

Η παραγωγή της εψιδίνης από τα ηπατοκύτταρα ρυθμίζεται όπως και στην περίπτωση πολλών ορμονών από τη συγκέντρωση της ουσίας που ελέγχει, δηλαδή το σίδηρο. Αυτή η ανάδρομη ρύθμιση εμπλέκει μόρια τα οποία λειτουργούν ως ενδοκυτταρικοί ή εξωκυτταρικοί αισθητήρες σιδήρου και μπορούν να εμπλακούν στα μονοπάτια ρύθμισης της εψιδίνης. Τέτοια μόρια είναι οι υποδοχείς της τρανσφερρίνης TfR1 και TfR2 καθώς και η μεμβρανική πρωτεΐνη HFE, η οποία αλληλεπιδρά με τους υποδοχείς τρανσφερρίνης μπορεί να έχουν τη δράση του αισθητήρα της ολοτρανσφερρίνης.

Η αναιμία της φλεγμονής είναι μια αρκετά συχνή κατάσταση, η οποία εκδηλώνεται κυρίως σε χρόνια φλεγμονώδη νοσήματα όπως είναι η καταστροφή των συνδετικών ιστών, ορισμένοι τύποι καρκίνου και η χρόνια νεφρική ανεπάρκεια. Αυτή η αναιμία χαρακτηρίζεται από μικρότερο κύκλο ζωής των ερυθροκυττάρων και από μειωμένη ερυθροποίηση, αν και τα επίπεδα ερυθροποιητίνης δε φαίνεται να είναι μειωμένα (66, 67). Η αναιμία εκδηλώνεται με χαμηλά επίπεδα σιδήρου χωρίς όμως να έχουν μειωθεί οι αποθήκες σιδήρου αλλά αντιθέτως μειώνεται η διαθεσιμότητα του σιδήρου για την παραγωγή των ερυθροκυττάρων. Είναι ήδη γνωστό ότι η ρύθμιση της απορρόφησης του σιδήρου καθώς και της βιοδιαθεσιμότητάς του αλλά και της κατανομής του στους ιστούς γίνεται μέσω της εψιδίνης (68). Η εψιδίνη δρα διαμέσου της φερροπορτίνης, στην οποία προσδένεται και οδηγεί στην αποικοδόμησή της. Συνεπώς όταν τα επίπεδα εψιδίνης είναι αυξημένα, ο σίδηρος δεν απορροφάται από τα εντεροκύτταρα επαρκώς αλλά ούτε εξέρχεται από άλλα κύτταρα όπου βρίσκεται, στην κυκλοφορία με αποτέλεσμα τα επίπεδα σιδήρου στο

πλάσμα να είναι μειωμένα. Αυτή η κατάσταση συμβαίνει στην περίπτωση της αναιμίας της φλεγμονής (68). Είναι γνωστό ότι η εψιδίνη αυξάνεται κατά τη διάρκεια της φλεγμονής και αυτό επιτυγχάνεται με την επίδραση προφλεγμονωδών παραγόντων όπως είναι η ιντερλευκίνη-6 (IL-6) μέσω της οδού των σημάτων Janus kinase 2. Η αυξημένη εψιδίνη οδηγεί σε μειωμένο σίδηρο και ανεπαρκή ερυθροποίηση. Ωστόσο, ο πρωταρχικός μεσολαβητής για μια αύξηση της παραγωγής και δραστηριότητας της εψιδίνης είναι η ιντερλευκίνη-6 (IL-6) ανεξάρτητα από την ερυθροποιητική δραστηριότητα του μυελού ή τα επίπεδα σιδήρου στο αίμα. Σύμφωνα με έρευνες, έχει αποδειχθεί, ότι τα υψηλότερα επίπεδα εψιδίνης σημειώθηκαν 3 ώρες μετά την κορύφωση των επιπέδων IL-6 σε υγιή άτομα (61). Παροδικές αυξήσεις της εψιδίνης μπορεί να οδηγήσουν σε μία ταχεία μείωση των επιπέδων σιδήρου στο πλάσμα, η οποία με τη σειρά της μπορεί να διαταράξει τη σύνθεση της αιμοσφαιρίνης, που οδηγεί σε αναιμία (38).

Πρόσφατα (2014), ανακαλύφθηκε ένας νέος ερυθροποιητικός παράγοντας, η ερυθροφερρόνη (ERFE), μια πρωτεΐνη 340-αμινοξέων, η οποία φαίνεται να είναι ο ρυθμιστής της ερυθροποίησης (69). Η ερυθροφερρόνη παράγεται από τους ερυθροβλάστες σε απόκριση της αύξησης της EPO, και με τη σειρά της φαίνεται να είναι υπεύθυνη για τη μείωση της εψιδίνης κατά την ερυθροποιητική λειτουργία η οποία διεγείρεται από την ερυθροποιητίνη (EPO) (69). Η ερυθροφερρόνη είναι ένας ισχυρός αναστολέας της έκφρασης της εψιδίνης, η οποία αυξάνεται σε απόκριση της αύξησης της EPO από τους ερυθροβλάστες στο μυελό των οστών και το σπλήνα. Από μια μελέτη σε ποντίκια των Kautz et al (2014) φαίνεται ότι η ERFE συνεισφέρει στη μείωση της εψιδίνης σε καταστάσεις φλεγμονής και βελτιώνει τη διαθεσιμότητα του σιδήρου για ερυθροποίηση, με αποτέλεσμα την αποκατάσταση της αναιμίας (67).

Επιπλέον, η ερυθροφερρόνη θεωρείται μια μυοκίνη, η οποία παράγεται στα μυϊκά κύτταρα μετά από άσκηση και ενδέχεται να εμπλέκεται στη σύνθεση της μυοσφαιρίνης. Η ERFE συνεπώς μπορεί να έχει δύο διαφορετικούς ρυθμιστικούς ρόλους, ως ένας παράγοντας ρύθμισης της αιμοποίησης και ως μια μυοκίνη. Επίσης φαίνεται ότι οι TfR2 έχουν ένα σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση της ερυθροποίησης, με το να μειώνουν την ερυθροφερρόνη, άρα και την ερυθροποίηση. Οι TfR2 εμπλέκονται στην «ανίχνευση» του σιδήρου με αποτέλεσμα να σχετίζονται άμεσα

με τη ρύθμιση της ομοιοστασίας του σιδήρου και τη ρύθμιση της παραγωγής των ερυθροκυττάρων (46).

Η εψιδίνη αναστέλλεται από την υποξία, την αναιμία, την έλλειψη σιδήρου και την ερυθροποιητική δραστηριότητα, όλες δηλαδή τις καταστάσεις που απαιτούν την παρουσία του σιδήρου στην κυκλοφορία για τη χρησιμοποίησή του για τη σύνθεση της αιμοσφαιρίνης. Οι μηχανισμοί με τους οποίους αναστέλλεται η έκφραση του γονιδίου της εψιδίνης δεν είναι ακόμη πλήρως γνωστοί. Πιθανά οι μεταγραφικοί παράγοντες που επάγονται από την υποξία, οι HIFs (hypoxia-inducible transcription factors) αναστέλλουν την εψιδίνη (70). Σύμφωνα με μια άλλη υπόθεση, η διαλυτή αιμοτζουβελίνη (sHJV) αναστέλλει επίσης την παραγωγή εψιδίνης (71). Ο παράγοντας διαφοροποίησης (GDF15, Growth differentiation factor 15), μέλος της υπερ-οικογένειας των BMP/TGF- β , είναι ένας άλλος προτεινόμενος αναστολέας της εψιδίνης. Ο GDF15 απελευθερώνεται από τους ερυθροβλάστες στο πλάσμα των ασθενών με β -μεσογειακή αναιμία και εικάζεται ότι αναστέλλει την εψιδίνη, αλλά ακόμη δεν είναι εντελώς ξεκάθαρο αν είναι ένας φυσιολογικός ρυθμιστής της εψιδίνης (60).

Πριν την ανακάλυψη της εψιδίνης, πιστευόταν ότι η ομοιοστασία του σιδήρου ρυθμιζόταν από δύο ανεξάρτητους ρυθμιστές, το «ρυθμιστή των αποθηκών» και τον «ερυθροποιητικό ρυθμιστή» (8). Σήμερα, φαίνεται ότι αυτοί οι ρυθμιστές ουσιαστικά ρυθμίζουν μέσω πολύπλοκων οδών την έκφραση του γονιδίου της εψιδίνης. Αποτελέσματα από διάφορες μελέτες δείχνουν ότι ο «ερυθροποιητικός ρυθμιστής» έχει τη δυνατότητα να υπερισχύει του «ρυθμιστή των αποθηκών» (72). Οι Pak et al. έδειξαν ότι η αναστολή της έκφρασης της εψιδίνης επάγεται από τη λειτουργική ερυθροποίηση (56).

Μετά την ανακάλυψη της εψιδίνης θεωρείται ότι οι δύο μηχανισμοί ρύθμισης της απορρόφησης του σιδήρου χρησιμοποιούν στο τελικό στάδιο σηματοδότησης την εψιδίνη ως τελικό κοινό σηματοδοτικό μόριο. Ο «ερυθροποιητικός ρυθμιστής» φαίνεται ότι μεταφέρει στα εντεροκύτταρα ένα σήμα που αυξάνει την εντερική απορρόφηση του σιδήρου καθώς οι απαιτήσεις για σίδηρο αυξάνονται λόγω της αύξησης της ερυθροποίησης.

Η έντονη άσκηση, η οποία ουσιαστικά έχει ως αποτέλεσμα τη φλεγμονή, φαίνεται ότι αυξάνει την εψιδίνη επηρεάζοντας τα επίπεδα του σιδήρου στους αθλητές (38).

Για το σκοπό αυτό, μια σειρά από έρευνες δημοσιεύτηκαν την τελευταία 10ετία για την περαιτέρω διερεύνηση της επιρροής της σωματικής δραστηριότητας στο μηχανισμό δράσης της εψιδίνης.

4. ΟΜΟΙΟΣΤΑΣΙΑ ΣΙΔΗΡΟΥ ΚΑΙ ΑΣΚΗΣΗ

4.1 ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ ΣΙΔΗΡΟΥ ΚΑΙ ΑΣΚΗΣΗ – ΑΘΛΗΤΙΚΗ ΑΝΑΙΜΙΑ

Οι ελλείψεις σε θρεπτικά συστατικά είναι συχνές σε αθλητές που κάνουν πρωταθλητισμό. Μία από τις βασικότερες ελλείψεις σε μικροθρεπτικά 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 (φερριτίνη<35μg/L, Hb<11,5g/dL, κορεσμός τρανσφερρίνης>16%), 2) Έλλειψη σιδήρου για ανάγκες ερυθροποίησης (φερριτίνη<20μg/L, Hb <11,5g/dL, κορεσμός τρανσφερρίνης <16%) και 3) Σιδηροπενική αναιμία (φερριτίνη <12μg/L, Hb <11,5g/dL, κορεσμός τρανσφερρίνης >16%).

Ο σίδηρος, ως λειτουργικό στοιχείο 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 των επιπέδων του σιδήρου στο σώμα, είναι σημαντική για την αθλητική απόδοση. 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 (43).

Από διάφορες έρευνες που έχουν γίνει τα τελευταία χρόνια φαίνεται ότι οι αθλητές υψηλού επιπέδου όπως είναι οι κωπηλάτες και οι ποδοσφαιριστές εμφανίζουν σε ποσοστό 27% πλήρη έλλειψη σιδήρου (43). Επίσης, παρατηρήθηκε έλλειψη σιδήρου στο 18% των ανδρών σε στρατιωτική μονάδα, όπου εκτελούνταν καθημερινά

έντονες και πολύωρες ασκήσεις (75). Μετρήσεις μετά από υπαρμαραθώνιους αγώνες αντοχής έχουν δείξει επίσης σημαντική μείωση επιπέδων σιδήρου (76).

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 συνεπώς μειωμένης ικανότητας μεταφοράς οξυγόνου στους μυς (42, 77). Πολλές φορές η έλλειψη σιδήρου χωρίς όμως να είναι εγκατεστημένη αναιμία, μπορεί να οδηγήσει σε μείωση της παροχής οξυγόνου στους μυς με αποτέλεσμα την πτώση της αθλητικής απόδοσης. Είναι, επομένως, σημαντικό να κατανοηθούν πλήρως οι παράγοντες που οδηγούν σε απώλειες σιδήρου κατά την άσκηση, ώστε να ελαχιστοποιηθούν οι κίνδυνοι για την υγεία των αθλητών καθώς και να ενισχυθούν οι αθλητικές τους επιδόσεις.

Έτσι προήλθε ο όρος «Αθλητική αναιμία» και ορίζεται ως η κατάσταση όπου οι αιματολογικοί δείκτες (αιματοκρίτης, αιμοσφαιρίνη, ερυθρά) βρίσκονται σε χαμηλά επίπεδα 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 μετά από έντονες προπονήσεις ή αγώνες. 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 φυλλικού ή B_{12} και η θαλασσαιμία (42).

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 μειωμένη αερόβια αντοχή και ικανότητα για άσκηση. Συχνά συστήνεται στις γυναίκες, η πρόσληψη σιδήρου να φτάνει τα ανώτερα συνιστώμενα όρια. Πολλές αθλήτριες ακολουθούν περιοριστικές, χαμηλών θερμίδων, δίαιτες, οπότε μπορεί να είναι απαραίτητη η συμπληρωματική χορήγηση σιδήρου (78). 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.

Ο όρος όμως «Αθλητική αναιμία» πολλές φορές δεν αναφέρεται σε μια πραγματική αναιμία καθώς μόνο ο δείκτης της αιμοσφαιρίνης τείνει προς τα χαμηλότερα επίπεδα του φυσιολογικού. Τα μειωμένα επίπεδα αιμοσφαιρίνης είναι αποτέλεσμα της άμεσης αύξησης του όγκου του πλάσματος που ακολουθεί μετά από έντονη αεροβική προπόνηση. Αν πρόκειται για απλή μείωση της αιμοσφαιρίνης παροδικά, το φαινόμενο αυτό δεν θεωρείται πλέον ως παθολογικό ή επιζήμιο για την αθλητική απόδοση. Επίσης η χορήγηση συμπληρωμάτων δεν βελτιώνει την κατάσταση σιδήρου στον αθλητή (79).

4.2 ΑΠΩΛΕΙΕΣ ΣΙΔΗΡΟΥ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΑΣΚΗΣΗ

Στις περιπτώσεις όπου η άσκηση είναι έντονη ή παρατεταμένη και ειδικότερα στον πρωταθλητισμό, μπορεί να σημειωθούν απώλειες σιδήρου οι οποίες ενδέχεται να μειώσουν την αθλητική απόδοση. Οι απώλειες αυτές προέρχονται από τις παρακάτω καταστάσεις:

1) *Γαστρεντερική αιμορραγία:* Κατά την άσκηση, η ροή του αίματος στο γαστρεντερικό σωλήνα περιορίζεται σημαντικά, με σκοπό την αύξηση της ροής του αίματος προς τους σκελετικούς μυς και το δέρμα. Η σπλαχνική 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 αιμορραγία του βλεννογόνου του γαστρεντερικού σωλήνα (80, 81). Επίσης λόγω της συνεχούς πρόσκρουσης του σώματος σε μια σκληρή επιφάνεια όπως το έδαφος, στην περίπτωση του τρεξίματος οδηγεί σε πιθανή αιμορραγία (42).

Μακροχρόνιες περίοδοι προπονήσεων και αγώνων, μπορούν να οδηγήσουν σε επεισόδια γαστρεντερικής αιμορραγίας και συνεπώς σε απώλειες σιδήρου και αθλητική αναιμία. 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 (82). Επίσης, σε άλλη μελέτη πάνω σε δρομείς αντοχής και μετά από τρέξιμο 50 χιλιομέτρων παρατηρήθηκε υψηλή συχνότητα σε ιστολογικές βλάβες, στο γαστρικό βλεννογόνο του άντρου (83).

2) *Αιματουρία*: Αιματουρία ορίζεται το φαινόμενο κατά το οποίο, παρατηρείται αίμα ή άθικτα ερυθρά αιμοσφαίρια στα ούρα. Ως κύριες αιτίες του φαινομένου, προτείνονται το μηχανικό τραύμα και η αιμόλυση στο σπείραμα και η περίσσεια αιμοσφαιρίνης που προκύπτει, αποβάλλεται μέσω των ούρων (84). Επιπλέον, η έντονη κίνηση της κύστης, κατά την εκτέλεση φυσικής δραστηριότητας, μπορεί να προκαλέσει αιμορραγία, εξαιτίας μικροσκοπικών αλλοιώσεων στο εσωτερικό της τοίχωμα (84). Νεφρικά τραύματα, ειδικά σε αθλήματα επαφής, μπορεί επίσης να οδηγήσει σε αιματουρία. Από έρευνα σε ομάδα αμερικάνικου ποδοσφαίρου όπου υπάρχουν έντονα χτυπήματα μεταξύ των παικτών και πτώσεις, φάνηκε υψηλότερο ποσοστό εμφάνισης αιματουρίας στους παίκτες, μετά από αγώνα, σε σχέση με μία απλή προπόνηση (42).

Αυτό που τελικά έχει τη μεγαλύτερη επίπτωση στην εμφάνιση αιματουρίας, είναι η διάρκεια της άσκησης και της έντασης της προσπάθειας. Έτσι 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 (42).

3) *Αιμόλυση*: Είναι το αποτέλεσμα καταστροφής των ερυθρών αιμοσφαιρίων κατά την άσκηση και η πλέον συχνή αιτία αθλητικής αναιμίας. Έχει παρατηρηθεί ως αποτέλεσμα σε ένα εύρος ασκήσεων, όπως η ποδηλασία, η κολύμβηση και οι ασκήσεις αντιστάσεων. Κατά την διάρκεια αυτών των αθλημάτων φαίνεται 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 (85).

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 ευθροκυττάρων (86). 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 χημική συγγένεια για την αιμοσφαιρίνη και χρησιμοποιείται για τη δέσμευση της δεύτερης κατά την παρουσία της στα εξωκυττάρια υγρά αφού έχει διαφύγει των κατεστραμμένων ερυθροκυττάρων. Όταν η διαθέσιμη απτοσφαιρίνη κορεσθεί πλήρως σε αιμοσφαιρίνη, η υπόλοιπη αιμοσφαιρίνη και κατ' επέκταση ο συνδεδεμένος με αυτή σίδηρος, αποβάλλεται 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). Μεγαλύτερη αύξηση της αιμοσφαιρίνης και μείωση της απτοσφαιρίνης, παρατηρήθηκε σε έρευνα, να εμφανίζουν οι δρομείς σε σχέση με τους ποδηλάτες (86).

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 (87, 88).

Η διαταραχή της οσμωτικής ομοιόστασης, αποτελεί ένα άλλο πιθανό παράγοντα αιμόλυσης επαγόμενης από την άσκηση. Οι αλλαγές στην πυκνότητα και τον όγκο των ερυθροκυττάρων που οφείλονται στην άσκηση, καθιστούν τα κύτταρα πιο

επιρρεπή σε βλάβες και αλλοιώσεις των μεμβρανών τους, με συνέπεια μια πιθανή νέκρωση των ερυθροκυττάρων, ιδιαίτερα κατά τη διέλευσή τους μέσα από τη μικροκυκλοφορία (86, 89).

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 στην έκκριση 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 (42).

4) *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 (42, 90). Μια μελέτη πάνω σε άνδρες που επί 7 ημέρες πραγματοποιούσαν έντονο περπάτημα ανάβασης (6-8 ώρες ημερησίως), έδειξε σημαντική μείωση του αιματοκρίτη (11%) με παράλληλη αύξηση του όγκου πλάσματος (22%), κάτι που θεωρήθηκε ότι οδήγησε, τελικά, στην παρατηρούμενη μείωση του αιματοκρίτη (91).

5) *Εφίδρωση*: Ένας φυσιολογικός μηχανισμός θερμορύθμισης κατά την άσκηση είναι η παραγωγή ιδρώτα. Ο ιδρώτας περιέχει διάφορα ανόργανα συστατικά μεταξύ αυτών και σίδηρο. 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. Οι απώλειες σιδήρου από το δέρμα προέρχονται από την έκκριση ιδρώτα, καθώς και από τα νεκρά επιθηλιακά κύτταρα που απομακρύνονται από αυτό. Τα αποτελέσματα της περιεκτικότητας του ιδρώτα σε σίδηρο είναι πιο αντιπροσωπευτικά μετά τα πρώτα τριάντα λεπτά, και αφού έχει προηγηθεί καθαρισμός του δέρματος από νεκρά

κύτταρα. Η εκτιμώμενη ποσότητα σιδήρου σε αυτή την περίπτωση είναι σχετικά μικρή (περίπου 0,14mg/L), παρόλα αυτά σε αθλητές που κάνουν έντονη και παρατεταμένη άσκηση, ειδικά σε θερμό περιβάλλον, μπορεί να οδηγήσει σε μεγάλες απώλειες σιδήρου από τον οργανισμό (92).

4.4 ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΑΣΚΗΣΗΣ ΣΤΗΝ ΑΠΟΚΡΙΣΗ ΤΗΣ ΕΨΙΔΙΝΗΣ

Νεότερες μελέτες για την ομοιοστασία του σιδήρου έχουν διαμορφώσει μια νέα θεωρία σύμφωνα με την οποία, η εψιδίνη αποτελεί σημαντικό διαμεσολαβητή για την έλλειψη σιδήρου στους αθλητές, μετά από παρατεταμένη και έντονη άσκηση. Ο ενδεχόμενος αυτός μηχανισμός, έχει διεγείρει το ενδιαφέρον της επιστημονικής κοινότητας και αποτέλεσε εφιαλτήριο για τη διεξαγωγή πολυάριθμων ερευνών με σκοπό τη διερεύνηση του συγκεκριμένου φαινομένου (38, 89).

Στις περισσότερες μελέτες που εξετάζουν το ρόλο της άσκησης στην ομοιοστασία του σιδήρου και ειδικότερα της εψιδίνης, φαίνεται ότι η αύξηση των επιπέδων εψιδίνης λειτουργεί ως ομοιοστατική απόκριση σε έναν αριθμό φυσιολογικών αλλαγών στο σώμα, συμπεριλαμβανομένων της φλεγμονής ή/και αυξημένων επιπέδων σιδήρου. Κατά την έντονη και παρατεταμένη άσκηση παρατηρείται αύξηση των επιπέδων εψιδίνης, ως απάντηση στην αύξηση των επιπέδων φλεγμονωδών κυτταροκινών και σιδήρου στον ορό. Συγκεκριμένα, τα επίπεδα της εψιδίνης φτάνουν τη μέγιστη τιμή τους 3-6 ώρες μετά την άσκηση, όπως διαπιστώθηκε από έρευνα στην οποία χορηγήθηκαν με ένεση λιποπολυσακχαρίτες σε υγιή άτομα, ώστε να προκληθεί οξεία φλεγμονή και προσδιορίστηκε η κορύφωση των επιπέδων εψιδίνης (93). Η κύρια κυτταροκίνη που παράγεται είναι η ιντερλευκίνη-6 (IL-6) (94, 95). Όπως έχει προαναφερθεί η φλεγμονή ή η λοίμωξη και η παραγόμενη IL-6 είναι οι βασικές αιτίες αύξησης της σύνθεσης 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 (61, 96).

Η άσκηση αντοχής έχει φανεί ότι προκαλεί αντίδραση οξείας φάσης, με τα επίπεδα κυτταροκινών και πρωτεϊνών οξείας φάσης μετά το πέρας της άσκησης να είναι πολλές φορές παρόμοια με εκείνα των ατόμων με σήψη. 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 βρίσκεται στους σκελετικούς μύες μετά από παρατεταμένη και έντονη άσκηση και θεωρείται πλέον ως μυοκίνη. Η συγκέντρωση της επηρεάζεται παράλληλα από το είδος της άσκησης, την ένταση και τη διάρκεια. Σε άσκηση αντιστάσεων, μεγαλύτερη ένταση της άσκησης οδήγησε σε μεγαλύτερα επίπεδα IL-6 (97). Σε μελέτη με 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 της μυοκίνης επέστρεφαν στα κανονικά (98).

Μερικές μελέτες προτείνουν ότι η άσκηση μπορεί να αλλάξει την απορρόφηση του σιδήρου στο δωδεκαδάκτυλο (99, 100). Όπως έχει αναφερθεί, η εντερική απορρόφηση του σιδήρου είναι ουσιαστικά ο μοναδικός ρυθμιστής της ομοιοστασίας του σιδήρου και βασίζεται σε δύο κύρια σημεία. Στην απορρόφηση του σιδήρου μέσω της ψηκτροειδούς παρυφής και στο πέραςμα του σιδήρου στην κυκλοφορία από την πλευροβασική μεμβράνη του εντεροκυττάρου. Στην πρώτη περίπτωση εμπλέκεται ο μεταφορέας DMT1 και στην δεύτερη η φερροπορτίνη. Με βάση τα παραπάνω, μπορούμε να οδηγηθούμε στο συμπέρασμα ότι η αυξημένη έκφραση εψιδίνης έχει έναν κεντρικό αρνητικό ρυθμιστικό ρόλο στην απορρόφηση του σιδήρου (101, 102). Οι Anderson et al., εξέτασαν τη σχέση μεταξύ εψιδίνης και DMT1, κυτοχρώματος b, ηφαιστίνης και φερροπορτίνης στο δωδεκαδάκτυλο αρουραίων και φαίνεται ότι η αυξημένη συγκέντρωση εψιδίνης μετά την άσκηση οδηγεί στην υποβάθμιση των μεταφορέων σιδήρου, προκαλώντας μείωση της εντερικής απορρόφησης του σιδήρου και παγίδευση του σιδήρου σε ηπατοκύτταρα και μακροφάγα (101). Φαίνεται ξεκάθαρα, ο ρόλος που μπορεί να έχει η εψιδίνη στις συχνές περιπτώσεις ανεπάρκειας σιδήρου και αθλητικής αναιμίας (103).

Μελέτη που δημοσιεύτηκε πρόσφατα, για τη διερεύνηση της επιρροής της άσκησης στη δραστηριότητα της εψιδίνης, έδειξε ότι τα επίπεδα εψιδίνης ήταν αυξημένα κατά τη διάρκεια των πρώτων 24 ωρών μετά την άσκηση σε σύγκριση με τις τιμές πριν την άσκηση. Συγχρόνως, παρατηρήθηκε αισθητή υποχώρηση κοντά στις αρχικές τιμές μετά από 72 ώρες ανάκαμψης. Ειδικότερα, συλλέχθηκαν τα δείγματα ούρων 14 αθλητριών μααραθωνίου πριν, αμέσως μετά, 24 ώρες και 72 ώρες μετά τον αγώνα. Τα αποτελέσματα των εξετάσεων των περισσότερων αθλητριών έδειξαν αύξηση των επιπέδων εψιδίνης, ενώ η διατήρηση των επιπέδων της ορμόνης των υπόλοιπων εθελοντριών, σε σταθερές τιμές καθ' όλη τη διάρκεια του πειράματος, αποδόθηκε στην ένταση της προπόνησης πριν τον αγώνα και στις διατροφικές επιλογές. Συμπερασματικά, εγείρεται το ερώτημα της πιθανής διαφοροποίησης της έκκρισης της εψιδίνης μεταξύ αθλητών με μειωμένα και φυσιολογικά επίπεδα σιδήρου (39).

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 τρανσφερρίνης 2 (TfR2), η αιμοτζουβελίνη (hemojuvelin, HJV) και η μορφογενετική πρωτεΐνη των οστών (BMPs) (103). Η HJV είναι μια πρωτεΐνη η οποία παίζει βασικό ρόλο στη ρύθμιση της εψιδίνης και κατά συνέπεια του σιδήρου. Το γονίδιο HJV που κωδικοποιεί την αντίστοιχη πρωτεΐνη, είναι αυτό που συνδέεται με την νεανική αιμοχρωμάτωση, μια ασθένεια που οδηγεί σε υπερφόρτιση σιδήρου. Ασθενείς με μετάλλαξη στο γονίδιο της HJV έχουν πολύ χαμηλή εψιδίνη και αυτό δείχνει πως η HJV ρυθμίζει την έκφραση της εψιδίνης (104). Πρόσφατα, αποδείχθηκε ότι η HJV είναι ένας συνυποδοχέας των μορφογενετικών πρωτεϊνών και η ρύθμιση της εψιδίνης πραγματοποιείται μέσω μιας οδού που εξαρτάται από τις μορφογενετικές πρωτεΐνες (BMP/SMAD) (104). Πρόσφατες έρευνες έχουν δείξει ότι η HJV εκτός από το ήπαρ εκφράζεται και στους σκελετικούς μυς. 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 εψιδίνης κατά την άσκηση. Ο μηχανισμός αυτός, βέβαια, χρειάζεται περαιτέρω διερεύνηση(105).

Η εψιδίνη παρόλα αυτά επηρεάζεται και από άλλες παθοφυσιολογικές καταστάσεις πέραν της φλεγμονής και της υπερφόρτισης σιδήρου, όπως είναι η αναιμία και η υποξία. Η αναιμία, η οποία πολλές φορές σχετίζεται και με υποξία μπορεί να θεωρηθεί ένας μηχανισμός μέσω του οποίου τα ερυθρά στέλνουν σήμα στο δωδεκαδάκτυλο και αυξάνουν την απορρόφηση του σιδήρου (74). Οι Nicolas et al., καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι η απόκριση του γονιδίου της εψιδίνης στην υποξία παρατηρείται σε ανθρώπινα κύτταρα και η μείωση της εψιδίνης που επάγεται από την υποξία μπορεί να είναι ο βασικός λόγος της αυξημένης απορρόφησης του σιδήρου από τα εντεροκύτταρα, όταν ο οργανισμός απειλείται από τη μειωμένη διαθεσιμότητα σιδήρου (73). Σε μια πρόσφατη μελέτη των Badenhorst et al. (2014), φαίνεται ότι η άσκηση σε ένα περιβάλλον «υποξίας» μειώνει την εψιδίνη, η οποία αυξάνεται κατά τη διάρκεια της έντονης άσκησης (106).

Ο μηχανισμός με τον οποίο η υποξία οδηγεί σε μείωση της εψιδίνης δεν είναι ξεκάθαρος. Πιθανότερο, είναι ο επαγόμενος από την υποξία μεταγραφικός παράγοντας (HIF). Ο HIF μπορεί να ρυθμίσει την νεφρική και ηπατική σύνθεση ερυθροποιητίνης και έτσι έμμεσα να καταστείλει την έκφραση της εψιδίνης. Επίσης, μπορεί να επάγει την έκκριση δύο πρωτεϊνών, της φουρίνης και της διαμεμβρανικής πρωτεΐνης σερίνης, που μέσω κάποιων μεταβολικών οδών μπορούν να επιφέρουν μείωση της έκφρασης της εψιδίνης (97).

4.5 ΥΠΕΡΜΑΡΑΘΩΝΙΟΙ ΚΑΙ ΟΜΟΙΟΣΤΑΣΙΑ ΣΙΔΗΡΟΥ

Οι υπερμαραθώνιοι όπως, έχει προαναφερθεί είναι αγώνες τρεξίματος υπεραντοχής. Οι αθλητές καλύπτουν πορεία εκατοντάδων χιλιομέτρων τρέχοντας παρατεταμένα και πολλές φορές ο τερματισμός μπορεί να απαιτεί μεγάλα χρονικά διαστήματα συνεχούς προσπάθειας που μπορεί να ξεπερνούν το ένα εικοσιτετράωρο. Με βάση τις γνωστές επιδράσεις της έντονης άσκησης στην ομοιοστασία του σιδήρου, έχουν γίνει ορισμένες μελέτες για να διαπιστωθεί αν

πραγματικά η υπερβολική άσκηση οδηγεί σε αλλαγές στα επίπεδα σιδήρου των αθλητών.

Σε μία μελέτη που έγινε σε 7 δρομείς που ολοκλήρωσαν υπερμαραθώνιο διάρκειας 48 ωρών και αφού ελήφθησαν δείγματα αίματος 3 ώρες πριν, 12 και 24 ώρες μετά την έναρξη του αγώνα και 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 (76).

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)(107).

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 $\mu\text{g/L}$). Τα επίπεδα τελικά επανήλθαν στα κανονικά 2 ημέρες μετά (108).

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 (89).

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 (109).

Έγινε επίσης έρευνα σε υπερμαραθωνοδρόμους που ολοκλήρωσαν ένα πρωτόκολλο 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 πρωτοκόλλου. 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 (110).

Τέλος, μια ακόμα μελέτη έντονης άσκησης διεξήχθη σε αθλητές που τερμάτισαν τον αγώνα Ironman (αγώνας υπεραντοχής με τρέξιμο, κολύμβηση και ποδηλασία). Είκοσι επτά 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 (111).

4.6. ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΑ ΣΙΔΗΡΟΥ ΣΕ ΑΘΛΗΤΕΣ

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

Τα συμπληρώματα σιδήρου κυκλοφορούν σε μορφή αλάτων σιδήρου (θειικά, γλυκονικά και φουμαρικά άλατα) ή αίμης, η οποία απορροφάται καλύτερα. Τα

άλατα δισθενούς σιδήρου εμφανίζουν καλύτερη απορροφησιμότητα σε σχέση με αυτά του τριθενούς. 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) (112). Η συμπληρωματική λήψη σιδήρου είναι πολύ συνηθισμένη από αθλητές. Οι αθλητές πολύ συχνά λαμβάνουν διάφορα συμπληρώματα διατροφής μεταξύ αυτών είναι και τα συμπληρώματα σιδήρου.

Υπάρχει διχασμός απόψεων μεταξύ των επιστημόνων για την αποτελεσματικότητα της χορήγησης συμπληρωμάτων σιδήρου σε αθλητές.

Σύμφωνα με τις περισσότερες μελέτες, η ενδοφλέβια ή από του στόματος χορήγηση συμπληρωμάτων σιδήρου, σε μη αναιμικούς αθλητές, μειώνει το αίσθημα της κόπωσης και βελτιώνει τη διάθεση τους για προπόνηση, χωρίς όμως να βελτιώνεται η απόδοσή τους. Αυτά τα αποτελέσματα, υποδεικνύουν μια πιθανή ψυχοσωματική θετική επιρροή των συμπληρωμάτων σιδήρου, στα συναισθήματα της διάθεσης και της κόπωσης των μη αναιμικών αθλητών. Ενώ, σε σιδηροπενικούς αθλητές, η πλειοψηφία των μελετών δείχνει ότι αφ' ενός η χορήγηση συμπληρωμάτων βελτιώνει τα επίπεδα σιδήρου στον οργανισμό και αφ' ετέρου δεν ασκεί ευεργετική επίδραση στην αθλητική τους απόδοση (113).

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 (112).

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) (112).

Είναι εμφανές ότι, η χορήγηση σιδήρου έχει συνδεθεί κάποιες φορές με βελτιωμένη αθλητική απόδοση και μείωση συμπτωμάτων κόπωσης σε επαγγελματίες αθλητές και έντονα ασκούμενους. Οι περισσότεροι αθλητές που συμμετείχαν στις μελέτες είχαν φυσιολογικά επίπεδα σιδήρου πριν τη χορήγηση συμπληρωμάτων. Παρόλα αυτά, ίσως στην περίπτωση των αθλητών υψηλού επιπέδου τα «φυσιολογικά» επίπεδα σιδήρου μπορεί να μην επαρκούν αλλά ίσως τα επίπεδα φερριτίνης είναι αυτά που όταν είναι επαρκή μπορούν να συνεισφέρουν στην καλύτερη δυνατή αθλητική 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 είναι απαραίτητη σε 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 (113).

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 (112).

ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Σκοπός της μελέτης είναι η αξιολόγηση των επιπέδων σιδήρου καθώς και διαλεύκανση του ρόλου της εψιδίνης στην ομοιοστασία του σιδήρου κατά την έντονη άσκηση και ειδικότερα σε αθλητές υψηλού επιπέδου και σε υπερμαραθώνιους δρομείς.

Υποθέτουμε ότι το είδος της άσκησης, η διάρκειά της και η έντασή της επηρεάζουν την ομοιοστασία του σιδήρου, αυξάνουν την εψιδίνη και έτσι μειώνεται ο σίδηρος και πιθανά, ο αθλητής μπορεί να οδηγηθεί σε αναιμία.

2. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

Στην παρούσα μελέτη εξετάστηκαν δύο διαφορετικές κατηγορίες αθλητών. Η πρώτη κατηγορία ήταν ενήλικες αθλητές ποδοσφαίρου δηλαδή αθλητές υψηλού επιπέδου (ΑΥΕ) (n=19) και η δεύτερη κατηγορία ήταν οι δρομείς του υπερμαραθωνίου αγώνα «Σπάρταθλον» (ΔΣ) (n=41).

2.1 Ερευνητικό πρωτόκολλο παρέμβασης αθλητών υψηλού επιπέδου

Το δείγμα της έρευνας αποτέλεσαν νέοι ενήλικες αθλητές ποδοσφαίρου ενεργά μέλη ποδοσφαιρικών ομάδων ερασιτεχνικών κατηγοριών του νομού Αττικής.

Οι προϋποθέσεις για την συμμετοχή τους στην μελέτη ήταν:

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

Επίσης, από όλους τους εθελονές ζητήθηκε κατά την διάρκεια της συμμετοχής τους στην έρευνα, να αποφύγουν να χρησιμοποιήσουν οποιοδήποτε αντιφλεγμονώδες ή αναλγητικό φάρμακο. Επιπλέον, σε όλους τους συμμετέχοντες δόθηκαν οδηγίες

σχετικά με την διατήρηση των διατροφικών τους συνήθειών κατά το χρονικό διάστημα της συμμετοχής τους στην έρευνα.

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

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

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

1. Παραλήφθηκε αίμα για βιοχημικές και αιματολογικές εξετάσεις
2. Σάλιο για βιοχημικές εξετάσεις
3. Έγινε μέτρηση της ΜΙΔ
4. Έγινε μέτρηση της σύστασης σώματος με απορροφησιομετρία διπλοενεργειακών φωτονίων (Dual Energy X-Ray Absorptiometry, DXA)

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

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

Πίνακας 2.1. Μέσος όρος και τυπική απόκλιση ανθρωπομετρικών, αιματολογικών, προπονητικών και βιοχημικών χαρακτηριστικών των αθλητών ΑΥΕ

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

Πρωτόκολλο Loughborough Intermittent Shuttle Test (LIST)

Οι δοκιμαζόμενοι τρέχουν ανάμεσα σε 2 γραμμές οι οποίες απέχουν μεταξύ τους 20m. Η ταχύτητα του δοκιμαζόμενου αλλάζει συνεχώς και αντιστοιχεί σε συγκεκριμένα ποσοστά της VO₂max των αθλητών και οι οποίες υπαγορεύονται από ηχητικό σήμα από ειδικά διαμορφωμένο πρόγραμμα υπολογιστή. Πιο συγκεκριμένα οι περίοδοι άσκησης έχουν ως εξής:

1. 3 x 20 m περπάτημα
2. 1 x 20 m σπριντ (μέγιστη ταχύτητα)
3. 4 sec αποκατάσταση
4. 3 x 20 m σε ταχύτητα που αντιστοιχεί στο 55% VO₂max
5. 3 x 20 m σε ταχύτητα που αντιστοιχεί στο το 95% VO₂max

Αυτό το μοτίβο ακολουθείται για διαστήματα 15min τα οποία ακολουθούνται από αντίστοιχα 3λεπτα διαστήματα ανάπαυσης. Η συνολική χρονική διάρκεια του τεστ

ήταν 90min. Το πρωτόκολλο LIST έγινε σε παρακείμενα του Χαροκοπείου Πανεπιστημίου γήπεδα ποδοσφαίρου.

2.2 Ερευνητικό πρωτόκολλο «Σπαρταθλητών»

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

Παραλήφθηκε αίμα για βιοχημικές και αιματολογικές εξετάσεις από τους αθλητές την προηγούμενη ημέρα της έναρξης του αγώνα, αμέσως μετά τη λήξη του αγώνα και 36-48 ώρες μετά τη λήξη του αγώνα.

Πίνακας 2.2. Μέσος όρος και τυπική απόκλιση ανθρωπομετρικών χαρακτηριστικών των αθλητών ΔΣ

ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ	ΜΕΣΟΣ ΟΡΟΣ ± ΤΥΠΙΚΗ ΑΠΟΚΛΙΣΗ
<u>Ανθρωπομετρικά</u>	
Ηλικία (έτη)	44,7 ± 6,8
Σωματικό βάρος (Kg)	72,1± 9,8
Ύψος (cm)	176,5± 8,0
Δείκτης μάζας σώματος (kg/m ²)	23,1 ± 2,2

2.3 Μέθοδοι και εργαλεία εκτίμησης των αποτελεσμάτων

2.3.1 Ανθρωπομετρία

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

2.3.2 Σύσταση σώματος

Η σύσταση σώματος προσδιορίστηκε μόνον στους αθλητές υψηλού επιπέδου. Η σύσταση του σώματος σε άλιπη και λιπώδη μάζα προσδιορίστηκε περίπου 1

εβδομάδα πριν από την έναρξη της μελέτης για κάθε εθελοντή ξεχωριστά, με τη μέθοδο της απορροφησιομετρίας ακτινών Χ διπλής ενέργειας (dual-energy X-ray absorptiometry, DXA) χρησιμοποιώντας τον σαρωτή σώματος (model DPX, Lunar Corp., Madison, WI, software version 3.6), ο οποίος βρίσκεται στο Τμήμα Επιστήμης Διαιτολογίας-Διατροφής του Χαροκοπείου Πανεπιστημίου.

2.3.3 Υπολογισμός Μέγιστης Πρόσληψης Οξυγόνου

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

2.3.4 Προσδιορισμός μυϊκής δύναμης

Η μέτρηση μυϊκής δύναμης προσδιορίστηκε μόνον στους αθλητές υψηλού επιπέδου. Η μέτρηση της μέγιστης ισομετρικής ροπής, πραγματοποιήθηκε με την βοήθεια του ισομετρικού δυναμόμετρου (BIODEX).

2.3.5 Αντίληψη καθυστερημένου μυϊκού πόνου

Η αξιολόγηση του καθυστερημένου μυϊκού πόνου έγινε μόνο στους αθλητές υψηλού επιπέδου. Για την αξιολόγηση του καθυστερημένου μυϊκού πόνου χρησιμοποιήθηκε μία οπτική αναλογική κλίμακα (Visual Analog Scale – VAS) (υποκειμενικής αξιολόγησης του πόνου) 10 σημείων, η οποία συνίσταται από μία ευθεία γραμμή μήκους 10 εκατοστών όπου, η μία της άκρη αντιστοιχεί στην ένδειξη «καθόλου πόνος» και η άλλη της στην ένδειξη «ανυπόφορος πόνος».

2.3.6 Αιμοληψίες

Οι αιμοληψίες των αθλητών ΑΥΕ έγιναν σε ειδικά διαμορφωμένο χώρο του Εργαστηρίου Διατροφής και Κλινικής Διαιτολογίας από έμπειρο προσωπικό και παρουσία γιατρού. Πριν από κάθε αιμοληψία προηγήθηκε ένα 12ώρο νηστείας.

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

Οι αιμοληψίες για την ομάδα αθλητών ΔΣ πραγματοποιήθηκαν σε ειδικά διαμορφωμένο χώρο από έμπειρο προσωπικό του Εργαστηρίου Διατροφής και Κλινικής Διαιτολογίας και παρουσία γιατρού.

Σε κάθε αιμοληψία ελήφθησαν 10 mL αίματος συνολικά. Τα 5 mL από αυτά χρησιμοποιήθηκαν για την απομόνωση του ορού (vacutainers ορού) και τα 5 mL για απομόνωση πλάσματος (vacutainers με αντιπηκτικό EDTA).

2.3.7 Απομόνωση ορού και πλάσματος από το αίμα

Για την παραλαβή του ορού, το αίμα το οποίο παραλήφτηκε αφέθηκε σε θερμοκρασία δωματίου για 30 min. Στη συνέχεια φυγοκεντρήθηκε στα 1500 x g για 10 min σε θερμοκρασία 20°C και παραλήφθηκε το υπερκείμενο, που αντιστοιχεί στον ορό. Το υπερκείμενο μοιράστηκε σε σωλήνες τύπου errendorfs και φυλάχθηκε στους - 80°C, μέχρι την περεταίρω ανάλυσή του.

Για την παραλαβή του πλάσματος, το αίμα το οποίο παραλήφθηκε φυγοκεντρήθηκε αμέσως μετά την αιμοληψία στα 1500 x g για 10 min σε θερμοκρασία 20°C και παραλήφθηκε το υπερκείμενο, που αντιστοιχεί στο πλάσμα. Το υπερκείμενο μοιράστηκε σε σωλήνες τύπου errendorfs και φυλάχθηκε στους - 80°C μέχρι την περεταίρω ανάλυσή του.

2.3.8 Βιοχημικοί προσδιορισμοί – Εκτίμηση της των επιπέδων σιδήρου

2.3.8.1 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.

2.3.8.2 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 (μονοκλωνικά αντισώματα κατά της φερριτίνης), τα οποία είναι καθηλωμένα σε μαγνητικά σφαιρίδια, αλλά και με τα αντισώματα-2 (μονοκλωνικά 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 (υπόστρωμα) 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 δραστικότητα 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.

2.3.8.3 Προσδιορισμός διαλυτών υποδοχέων τρανσφερρίνης (sTfR)

Ο προσδιορισμός των διαλυτών υποδοχέων τρανσφερρίνης (sTfR) έγινε με ενζυμική ανοσοπροσροφητική μέθοδο (ELISA) τύπου «sandwich» με μικροπλάκα, όπου χρησιμοποιούνται δύο διαφορετικά μονοκλωνικά αντισώματα ειδικά για τον sTfR (R&D Systems, Inc., USA). Τα δείγματα ή τα πρότυπα μεταφέρονται μέσα στα φρεάτια της μικροπλάκας που είναι προεπιστρωμένα με ένα μονοκλωνικό αντίσωμα το οποίο μπορεί να προσδέσει και ακινητοποιήσει τους sTfR. Μετά την έκπλυση και απομάκρυνση τυχόν αδέσμευτης άλλης πρωτεΐνης, προστίθεται το δεύτερο μονοκλωνικό αντίσωμα αντι-sTfR συζευγμένο με υπεροξειδάση. Μετά την έκπλυση και την απομάκρυνση τυχόν αδέσμευτου συζευγμένου αντισώματος, η ποσότητα του συζυγούς που απομένει στο φρεάτιο είναι ανάλογη προς την ποσότητα του αρχικώς συλληφθέντος sTfR. Η ποσότητα του συζευγμένου ενζύμου μετράται μετά από επώαση με ένα χρωμογόνο υπόστρωμα.

2.3.8.4 Προσδιορισμός εψιδίνης στον ορό

Ο προσδιορισμός της βιοδραστικής εψιδίνης-25 έγινε με ενζυμική ανοσοπροσροφητική μέθοδο (ELISA) βασιζόμενη στην αρχή της ανταγωνιστικής πρόσδεσης (DRG Instruments GmbH, Germany). Τα δείγματα ή τα πρότυπα μεταφέρονται μέσα στα φρεάτια της μικροπλάκας που είναι προεπιστρωμένα με ένα μονοκλωνικό αντίσωμα το οποίο κατευθύνεται προς ένα συγκεκριμένο τόπο του μορίου της εψιδίνης. Η εψιδίνη από τα δείγματα ανταγωνίζεται την εψιδίνη-25-βιοτίνη (συζυγές μόριο) ώστε να προσδεθεί στο αντίσωμα που είναι προεπιστρωμένο. Μετά από επώαση, γίνεται έκπλυση της μικροπλάκας ώστε να σταματήσει η ανταγωνιστική αντίδραση. Στην επόμενη επώαση τα μόρια που είναι συνδεδεμένα με τη βιοτίνη προσδιορίζονται μετά από την αντίδρασή του με υπεροξειδάση της στρεπταβιδίνης. Η μικροπλάκα επωάζεται πάλι και κατόπιν εκπλένεται. Μετά την προσθήκη χρωμογόνου υποστρώματος, η ένταση του χρώματος είναι αντιστρόφως ανάλογη με τη συγκέντρωση της εψιδίνης του ορού.

2.3.8 Στατιστική ανάλυση

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

3. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

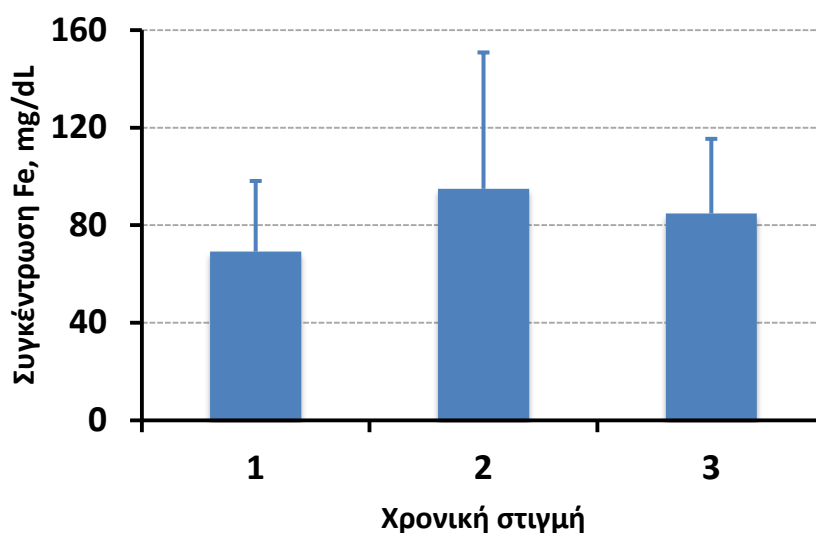
3.1 Αποτελέσματα αθλητών υψηλού επιπέδου (ΑΥΕ)

Τα αποτελέσματα των 19 εθελοντών – αθλητών για όλες τις παραμέτρους που μετρήθηκαν και για τις τρεις χρονικές στιγμές φαίνονται στον Πίνακα 3. Στο πρώτο στάδιο, δηλαδή πριν την άσκηση, η συγκέντρωση του σιδήρου κυμαίνεται στο $69,13 \pm 38,1$ mg/dL. Το κατώτερο επίπεδο σιδήρου που βρέθηκε μεταξύ των αθλητών ήταν 17 mg/dL, ενώ το ανώτερο 164 mg/dL. Οι φυσιολογικές τιμές σιδήρου που έχουν οριστεί στο πείραμα κυμαίνονται ανάμεσα σε 40 - 135 mg/dL. Το γεγονός αυτό συνεπάγεται ότι 15 αθλητές έχουν φυσιολογικά επίπεδα σιδήρου, ένας αθλητής έχει τιμές σιδήρου ανώτερες του φυσιολογικού και τρεις παρουσιάζουν ανεπάρκεια σιδήρου.

Στο δεύτερο στάδιο, αμέσως μετά την άσκηση, η συγκέντρωση σιδήρου στον ορό μετρήθηκε σε 17 από τους 19 αθλητές. Ο μέσος όρος των μετρήσεων αυξήθηκε στο $94,88 \pm 42,84$ mg/dL. Το κατώτερο επίπεδο σιδήρου που εντοπίστηκε ήταν ξανά 17 mg/dL και αντίστοιχα το ανώτερο 184 mg/dL. Σε σύγκριση με τα αποτελέσματα του πρώτου σταδίου, στους 13 αθλητές (76,5%), παρουσιάστηκε αύξηση των τιμών του σιδήρου, και τρεις από αυτούς εμφάνισαν τιμές υψηλότερες των φυσιολογικών,

ενώ ένας αθλητής παρά την αύξηση των επιπέδων, δεν κατόρθωσε να φτάσει τις φυσιολογικές τιμές. Στους υπόλοιπους τέσσερις αθλητές (23,5%), μειώθηκε η συγκέντρωση σιδήρου. Συγκεκριμένα, οι δύο εξ' αυτών εξακολούθησαν να έχουν φυσιολογικές τιμές, ο δε ένας εμφάνισε ακόμη σοβαρότερη ανεπάρκεια σιδήρου. Στο τρίτο στάδιο, 24 ώρες μετά την άσκηση, η συγκέντρωση σιδήρου στον ορό μετρήθηκε επίσης σε 17 αθλητές. Ο μέσος όρος των μετρήσεων παρουσιάστηκε ξανά αυξημένος αλλά σε μικρότερο βαθμό σε σχέση με το δεύτερο στάδιο και κυμαινόταν στο $84,75 \pm 40,63$ mg/dL. Το κατώτερο επίπεδο σιδήρου ήταν 15 mg/dL και το υψηλότερο 141 mg/dL. Συγκρίνοντας τα αποτελέσματα του τρίτου με το πρώτο στάδιο, στους 10 αθλητές (58,8%), η συγκέντρωση του σιδήρου αυξήθηκε. Μόνο ένας από αυτούς άγγιξε οριακά υψηλές τιμές, ενώ οι υπόλοιποι παρέμειναν σε φυσιολογικά επίπεδα. Στους υπόλοιπους 7 (41,2%), η συγκέντρωση σιδήρου μειώθηκε, με τέσσερις από αυτούς να εμφανίζουν τιμές εντός των φυσιολογικών ορίων και τρεις αθλητές να έχουν ακόμη χαμηλότερα των φυσιολογικών επίπεδα.

Εικόνα 3.1. Συγκέντρωση του Fe (Mean $\pm$ SD) στους αθλητές ΑΥΕ

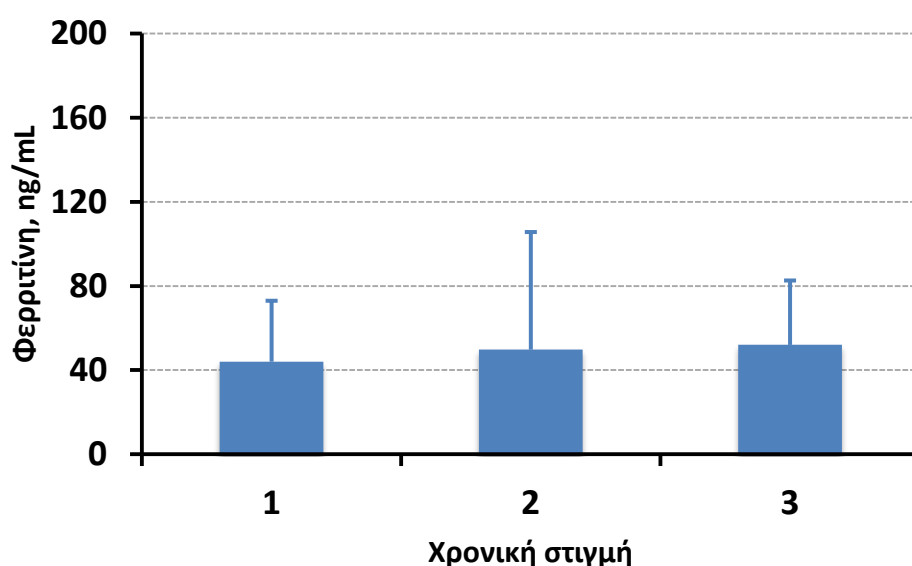


Συγκρίνοντας τα αποτελέσματα του τρίτου με το δεύτερο στάδιο, στους πέντε αθλητές παρουσιάστηκε αύξηση των επιπέδων σιδήρου, αλλά όλοι παρέμειναν εντός των φυσιολογικών ορίων. Σε 10 αθλητές (58,8%), η συγκέντρωση του σιδήρου μειώθηκε και μόνο δύο είχαν τιμή χαμηλότερη των φυσιολογικών ορίων, ενώ οι υπόλοιποι βρίσκονταν εντός των φυσιολογικών ορίων. Τέλος, ένας αθλητής

διατήρησε σταθερά τα επίπεδα σιδήρου και συγκεκριμένα, χαμηλότερα των φυσιολογικών ορίων.

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

Εικόνα 3.2. Συγκέντρωση της φερριτίνης (Mean $\pm$ SD) στους αθλητές ΑΥΕ



Στο δεύτερο στάδιο, αμέσως μετά την άσκηση, η συγκέντρωση φερριτίνης στον ορό μετρήθηκε σε 17 από τους 19 αθλητές. Ο μέσος όρος των μετρήσεων αυξήθηκε στο $49,76 \pm 27,4$ ng/mL. Το κατώτερο επίπεδο φερριτίνης που εντοπίστηκε ήταν 9,8 ng/mL και αντίστοιχα το ανώτερο 97,6 ng/mL. Σε σύγκριση με τα αποτελέσματα του πρώτου σταδίου, στους 10 αθλητές (58,8%), παρουσιάστηκε αύξηση των τιμών της φερριτίνης, ένας εκ των οποίων εμφανίστηκε με τιμές χαμηλότερες του φυσιολογικού ορίου, ενώ οι υπόλοιποι βρίσκονταν εντός των φυσιολογικών ορίων. Σε τέσσερεις αθλητές (23,5%), μειώθηκε η συγκέντρωση της φερριτίνης. Συγκεκριμένα, οι τρεις εξ' αυτών εξακολούθησαν να έχουν φυσιολογικές τιμές, ενώ ένας είχε ακόμη χαμηλότερα επίπεδα σιδήρου από τα φυσιολογικά. Στον χρόνο t3,

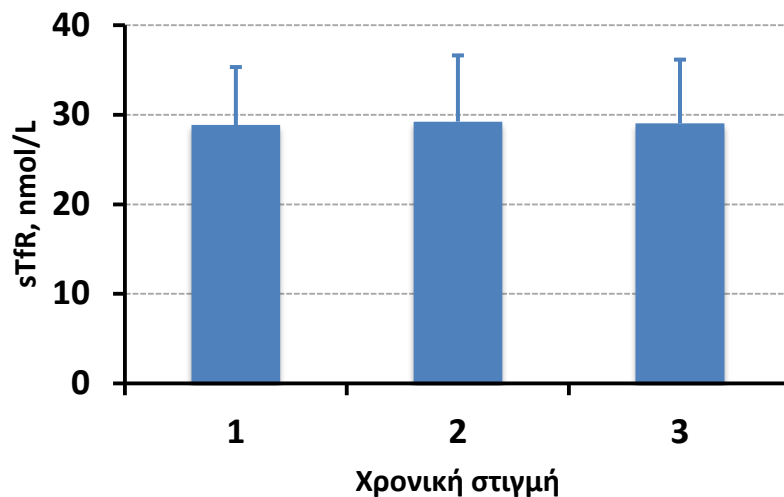
24 ώρες μετά την άσκηση, η συγκέντρωση φερριτίνης στον ορό μετρήθηκε σε 17 αθλητές. Ο μέσος όρος των μετρήσεων παρουσιάστηκε αυξημένος $52,02 \pm 26,71$ ng/mL. Το κατώτερο επίπεδο φερριτίνης ήταν 9,6 ng/mL και το υψηλότερο 95,7 ng/mL. Συγκρίνοντας τα αποτελέσματα του τρίτου με το πρώτο στάδιο, στους 10 αθλητές (58,8%), η συγκέντρωση της φερριτίνης αυξήθηκε. Μόνο ένας από αυτούς παρέμεινε σε τιμές χαμηλότερες των φυσιολογικών και οι υπόλοιποι βρίσκονταν εντός των φυσιολογικών ορίων. Σε τέσσερις αθλητές (23,5%), η συγκέντρωση φερριτίνης μειώθηκε, με τρεις από αυτούς να εμφανίζουν τιμές εντός των φυσιολογικών ορίων και έναν αθλητή να έχει ακόμη χαμηλότερα των φυσιολογικών επίπεδα. Συγκρίνοντας τα αποτελέσματα του τρίτου με το δεύτερο στάδιο, στους εννέα αθλητές παρουσιάστηκε αύξηση των επιπέδων φερριτίνης, από τους οποίους επτά παρέμειναν εντός των φυσιολογικών τιμών και δύο έχουν μικρότερες τιμές από αυτές των κατώτερων φυσιολογικών. Σε επτά αθλητές (41,1%), η συγκέντρωση της φερριτίνης μειώθηκε και μόνον ένας αθλητής είχε τιμή χαμηλότερη των φυσιολογικών ορίων, ενώ οι υπόλοιποι βρίσκονταν εντός των φυσιολογικών ορίων. Παρατηρώντας τους μέσους όρους των επιπέδων φερριτίνης στις 3 χρονικές στιγμές, διαπιστώνουμε ότι ελαφρώς αυξάνεται από το πρώτο στάδιο ($44,05 \pm 20,91$ ng/mL) στο δεύτερο ($49,76 \pm 27,4$ ng/mL) και στη συνέχεια εξακολουθεί να αυξάνεται στο τρίτο στάδιο ($52,02 \pm 26,71$ ng/mL). Σύμφωνα με το p-value, μόνο η συσχέτιση του πρώτου με το τρίτο στάδιο είναι στατιστικά σημαντική, αφού $a = 0,03 < p = 0,05$. Οι τιμές των επιπέδων του sTfR δεν φαίνεται να άλλαξαν στις τρεις χρονικές στιγμές (βλ. Πίνακα 3). Η συγκέντρωση της εψιδίνης αυξήθηκε στατιστικά σημαντικά μετά τον αγώνα από $27,45 \pm 12,98$ σε $37,42 \pm 13,74$ ng/mL και στον χρόνο t3 η συγκέντρωση άρχισε να επανέρχεται στα ίδια επίπεδα με αυτά της αρχής του αγώνα (βλ. Πίνακα 3).

3.2 Αποτελέσματα Σπαρταθλητών (ΔΣ)

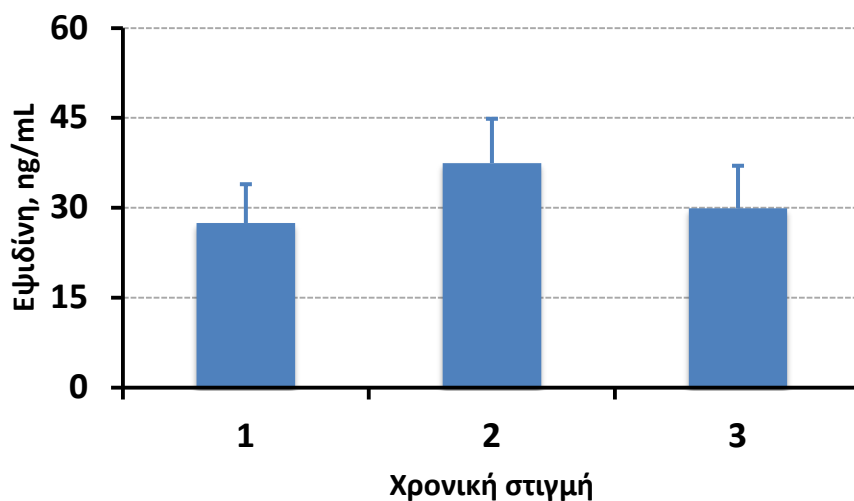
Τα αποτελέσματα των 41 Σπαρταθλητών για όλες τις παραμέτρους που μετρήθηκαν και για όλες τις χρονικές στιγμές φαίνονται στον Πίνακα 4. Πριν την έναρξη του αγώνα μετρήθηκε η συγκέντρωση σιδήρου και στους 41 αθλητές. Ο μέσος όρος των μετρήσεων ήταν $81,05 \pm 28,96$ mg/dL. Η κατώτερη τιμή σιδήρου που βρέθηκε 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 αυξημένα επίπεδα σιδήρου πέραν των φυσιολογικών.

Εικόνα 3.3. Συγκέντρωση των sTfR (Mean±SD) στους αθλητές ΑΥΕ



Εικόνα 3.4. Συγκέντρωση της εψιδίνης (Mean±SD) στους αθλητές ΑΥΕ



Πίνακας 3.1. Μέσος όρος και τυπική απόκλιση των συγκεντρώσεων σιδήρου, φερριτίνης, sTfR και εψιδίνης στον ορό των αθλητών (ΑΥΕ) κατά τη διάρκεια του πειράματος

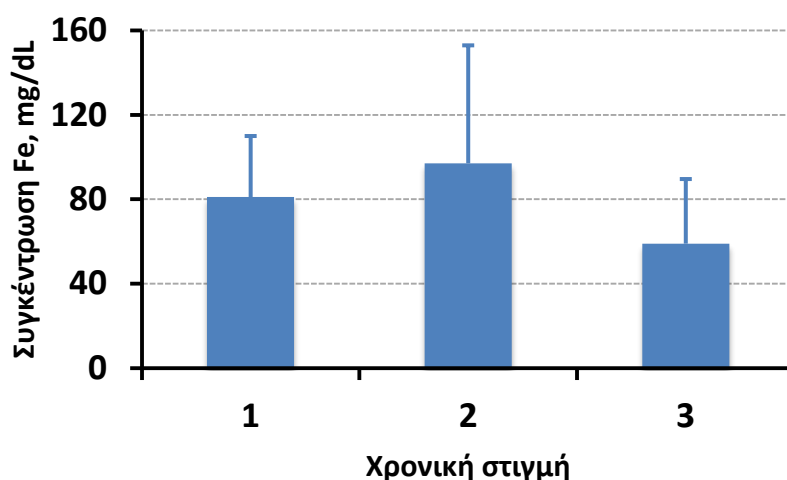
	t ₀ πριν την άσκηση	t ₁ αμέσως μετά την άσκηση	t ₂ 24 ώρες μετά την άσκηση	P - value	Φυσιολογικές τιμές
Σίδηρος (mg/dL)	69,13 ± 38,1	94,88 ± 42,84	84,75 ± 40,63	0,02 ¹ /0,19 ² /0,24 ³	41 – 132
Φερριτίνη (ng/mL)	44,05 ± 20,91	49,76 ± 27,4	52,02 ± 26,71	0,08 ¹ /0,03 ² /0,43 ³	25 – 380
sTfR (nmol/L)	28,84±6,47	29,22±7,39	29,02±7,12	0,711 ¹ /0,804 ² /0,832 ³	
Εψιδίνη (ng/mL)	27,45±12,98	37,45±13,74	29,88±12,00	0,055 ¹ /0,05 ² /0,567 ³	

1 Το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας της συσχέτισης των τιμών των t₀ και t₁

2 Το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας της συσχέτισης των τιμών των t₀ και t₂

3 Το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας της συσχέτισης των τιμών των t₁ και t₂

Εικόνα 3.5. Συγκέντρωση του Fe (Mean±SD) στους αθλητές ΔΣ



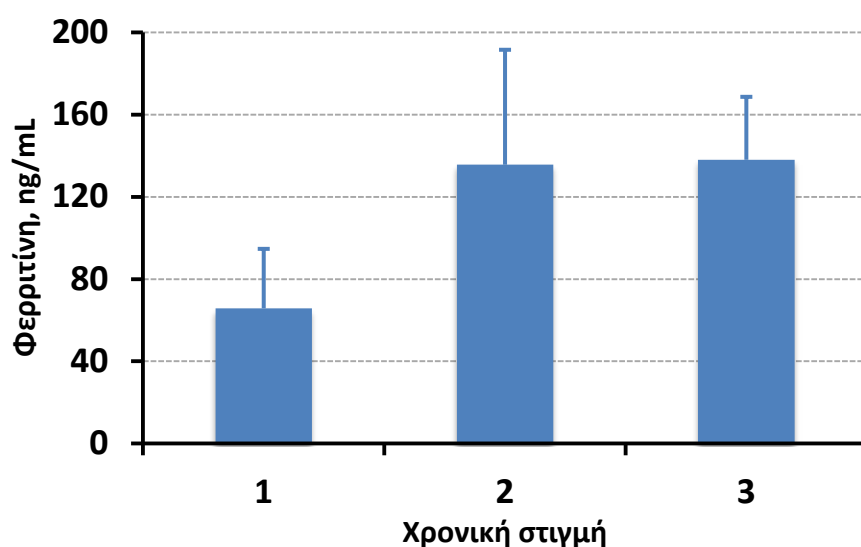
Αμέσως μετά την ολοκλήρωση του αγώνα, η συγκέντρωση του σιδήρου αυξήθηκε και ο μέσος όρος ήταν 97,05 ± 55,93 mg/dL. Η χαμηλότερη τιμή σιδήρου που βρέθηκε ήταν 14 mg/dL ενώ η μεγαλύτερη 260 mg/dL. Συγκριτικά με το αρχικό στάδιο του πειράματος, σε 20 αθλητές (49%) μειώθηκε η συγκέντρωση σιδήρου μετά την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

Στο τρίτο στάδιο, δηλαδή 36-48 ώρες μετά την ολοκλήρωση του αγώνα, η

συγκέντρωση του σιδήρου μετρήθηκε σε 16 αθλητές. 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. Συγκρίνοντας τους μέσους όρους, παρατηρούμε ότι υπάρχει μια αύξηση 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 στατιστικά σημαντική μείωση των επιπέδων σιδήρου μεταξύ του πρώτου και τρίτου σταδίου καθώς και μεταξύ του δεύτερου και τρίτου σταδίου, αφού $a=0,001 < p=0,05$ και στις δύο περιπτώσεις.

Όσον αφορά στη φερριτίνη, στο πρώτο στάδιο, ο μέσος όρος της συγκέντρωσής της ήταν $65,76 \pm 66,07$ ng/mL. Η κατώτερη τιμή βρέθηκε να είναι 7,8 ng/mL ενώ η ανώτερη 370,9 ng/mL. 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.

Εικόνα 3.6. Συγκέντρωση της φερριτίνης (Mean $\pm$ SD) στους αθλητές ΔΣ

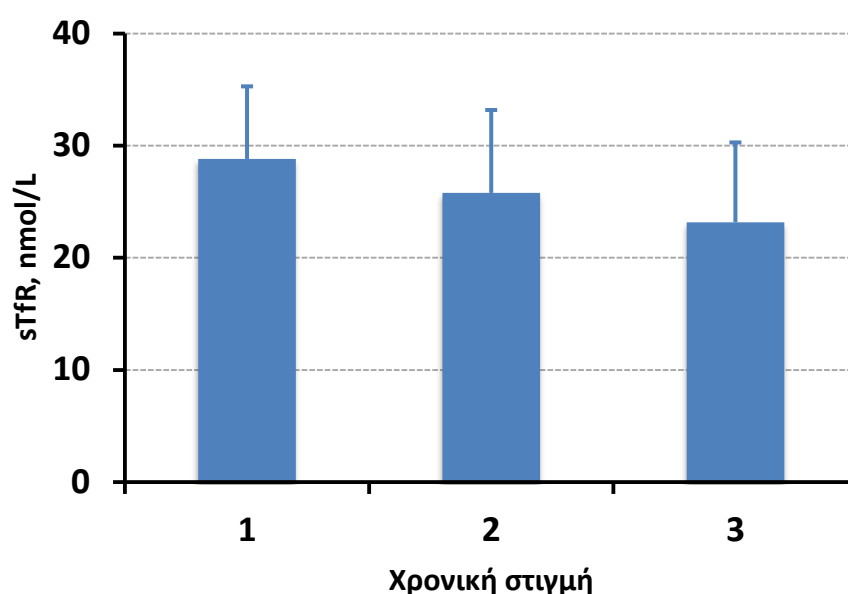


Στο δεύτερο στάδιο, ο μέσος όρος σε 40 αθλητές ήταν $135,63 \pm 94,22$ ng/mL, δηλαδή υπερδιπλάσιος σε σχέση με τα αρχικά επίπεδα. Η χαμηλότερη τιμή που εντοπίστηκε

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, ο μέσος όρος της συγκέντρωσης φερριτίνης ήταν $138,04 \pm 109,69$ ng/mL και αυτό δείχνει ότι η φερριτίνη παραμένει αυξημένη και μετά από 48 ώρες μετά τη λήξη του αγώνα. 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.

Εικόνα 3.7. Συγκέντρωση των sTfR (Mean $\pm$ SD) στους αθλητές ΔΣ

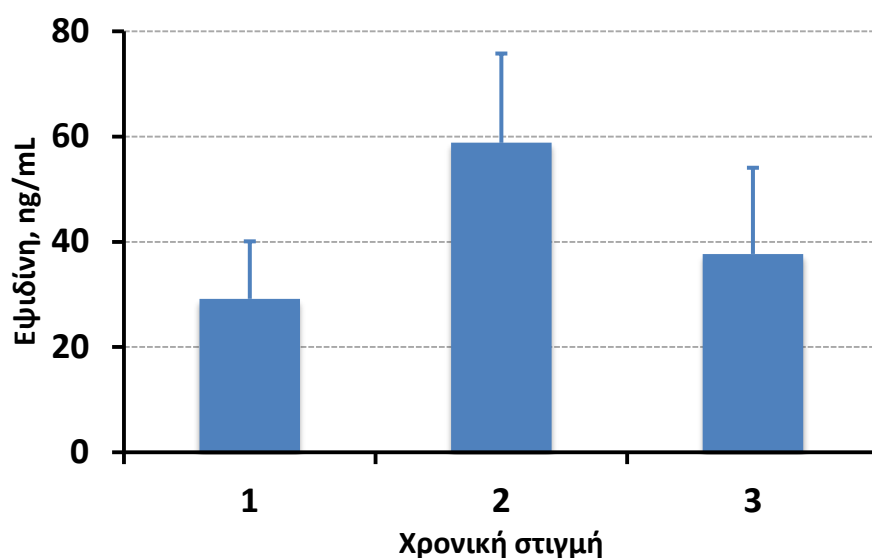


Συγκρίνοντας τους μέσους όρους, παρατηρούμε ότι υπάρχει μια μεγάλη αύξηση στα επίπεδα φερριτίνης από το πρώτο στάδιο ($65,76 \pm 66,07$ ng/mL) στο δεύτερο ($135,63 \pm 94,22$ ng/mL), ενώ στο τρίτο παραμένει σχεδόν στα ίδια επίπεδα ($138,04 \pm 109,69$ ng/mL). Σύμφωνα με την τιμή του p-value, υπάρχει στατιστικά σημαντική αύξηση της φερριτίνης μεταξύ του πρώτου και του δεύτερου σταδίου

καθώς και μεταξύ του πρώτου και τρίτου σταδίου, αφού $a=0,000 < p=0,05$ και στις δύο περιπτώσεις.

Οι αλλαγές στα επίπεδα του sTfR φαίνονται στον Πίνακα 4, και φαίνεται ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική μείωση όχι μόνο από την αρχή του αγώνα σε σύγκριση με το τέλος του αγώνα, αλλά η συγκέντρωσή τους μειώνεται περεταίρω, δηλαδή στις 36-48 ώρες μετά το τέλος του αγώνα.

Εικόνα 3.8. Συγκέντρωση της εψιδίνης (Mean $\pm$ SD) στους αθλητές ΔΣ



Η συγκέντρωση της εψιδίνης αυξήθηκε στατιστικά σημαντικά μετά τον αγώνα από 29,16 $\pm$ 10,92 σε 58,81 $\pm$ 16,97 ng/mL και στον χρόνο t3 η συγκέντρωση ήταν στα 37,69 $\pm$ 16,38, στατιστικά σημαντικά αυξημένη σε σχέση με το πρώτο στάδιο, αλλά επίσης φαίνεται ότι άρχισε να μειώνεται σταδιακά, αν και υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά με τα επίπεδα του πρώτου σταδίου (βλ. Πίνακα 4).

4. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Από προηγούμενες μελέτες φαίνεται ότι η επίπονη και παρατεταμένη άσκηση προάγει την ανεπάρκεια σιδήρου σε αθλητές υψηλού επιπέδου και κατά συνέπεια την αθλητική αναιμία. Παρόλα αυτά υπάρχουν στη βιβλιογραφία αντικρουόμενες απόψεις και αυτό οφείλεται στη διαφορετικότητα των μελετών, στη μεθοδολογία που έχει επιλεγεί, αλλά και στο είδος της άσκησης, την έντασή της και τη διάρκειά της (99). Σκοπός της μελέτης μας ήταν να αξιολογηθεί η κατάσταση του σιδήρου σε δύο διαφορετικά είδη άσκησης. Επιλέχθηκαν μία ομάδα νέων αθλητών υψηλού

Πίνακας 3.2. Μέσος όρος και τυπική απόκλιση των συγκεντρώσεων σιδήρου, φερριτίνης, sTfR και εψιδίνης στον ορό των αθλητών (ΔΣ) κατά τη διάρκεια του πειράματος

	t ₀ πριν τον αγώνα	t ₁ αμέσως μετά τον αγώνα	t ₂ 36-48 ώρες μετά τον αγώνα	P - value	Φυσιολογικές τιμές
Σίδηρος (mg/dL)	81,05 ± 28,96	97,05 ± 55,93	59 ± 30,62	0,189 ¹ /0,001 ² /0,001 ³	41 – 132
Φερριτίνη (ng/mL)	65,76 ± 66,07	135,63 ± 94,22	138,04 ± 109,69	0,000 ¹ /0,000 ² /0,582 ³	25 – 380
sTfR (nmol/L)	28,80±6,24	25,77±3,71	23,15±2,21	0,008 ¹ /0,003 ² /0,001 ³	
Εψιδίνη (ng/mL)	29,16±10,92	58,81±16,97	37,69±16,38	0,000 ¹ /0,000 ² /0,011 ³	

1 Το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας της συσχέτισης των τιμών των t₀ και t₁

2 Το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας της συσχέτισης των τιμών των t₀ και t₂

3 Το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας της συσχέτισης των τιμών των t₁ και t₂

επιπέδου (ΑΥΕ) καθώς και μια ομάδα εθελοντών-αθλητών που συμμετείχαν στον υπερμαραθώνιο αγώνα «Σπάρταθλον». Οι παράμετροι που επιλέχθηκαν για να αξιολογηθεί η κατάσταση αλλά και η ομοιοστασία του σιδήρου στους αθλητές ήταν ο σίδηρος ορού, η φερριτίνη, οι διαλυτοί υποδοχείς τρανσφερρίνης και η εψιδίνη. Παράλληλα, είναι γνωστό ότι επαγγελματίες αθλητές που ακολουθούν έντονα προπονητικά προγράμματα με μικρούς χρόνους αποκατάστασης, όπως είναι οι αθλητές υψηλού επιπέδου ή οι Σπαρταθλητές, λόγω της ραβδομυόλυσης και του αυξημένου οξειδωτικού στρες βρίσκονται σε κατάσταση σοβαρής φλεγμονής (114, 115). Τα ευρήματα της συγκεκριμένης μελέτης για ΑΥΕ παρουσίασαν αρχικά αύξηση των επιπέδων σιδήρου αμέσως μετά την ολοκλήρωση του πρωτοκόλλου. Ενώ 24 ώρες αργότερα, οι τιμές σιδήρου είχαν υποχωρήσει, παραμένοντας ωστόσο υψηλότερες από τις αρχικές πριν την άσκηση. Αντίθετα, στους Σπαρταθλητές μετά το τέλος του αγώνα υπήρξε μια μικρή μη στατιστικά σημαντική αύξηση των επιπέδων σιδήρου, ενώ 36-48 ώρες μετά τη λήξη του αγώνα ο σίδηρος ήταν στατιστικά σημαντικά μειωμένος. Η επικρατέστερη υπόθεση για την πορεία των τιμών σιδήρου μετά τις 24 ώρες είναι η περαιτέρω μείωση κάτω από τις αρχικές τιμές, θεωρία που ενισχύεται και από τα αποτελέσματα πρόσφατης μελέτης (2012), σύμφωνα με την οποία, επαγγελματίες ποδοσφαιριστές εμφανίζουν σε μεγάλο

ποσοστό ανεπάρκεια σιδήρου μετά από μια απαιτητική χρονιά (43). Επίσης, η συνεχής κρούση του ποδιού ενός αθλητή στο έδαφος, κατά τη διάρκεια του τρεξίματος ή αγώνων όπως το ποδόσφαιρο μπορεί να προκαλέσει αιμόλυση, δηλαδή καταστροφή των ευθροκυττάρων λόγω των συνεχών δυνάμεων (86). Οι εν λόγω δυνάμεις αντίδρασης που ασκούνται από το έδαφος παρ' όλο που θεωρούνται ισχυρότερες σε σκληρές επιφάνειες, μπορεί να αυξηθούν σημαντικά σε μαλακές επιφάνειες όπως το γρασίδι. Λόγω της ανωμαλίας της επιφάνειας αυτής, μπορεί να προκληθούν ποικίλες και άνισα κατανεμημένες πιέσεις και ως συνέπεια μεγαλύτερη ρήξη ερυθρών αιμοσφαιρίων (87). Η αιμοσφαιρίνη που απελευθερώνεται στο πλάσμα, μαζί με το συνδεδεμένο σε αυτή σίδηρο αυξάνεται και στη συνέχεια συνδέεται με την απτοσφαιρίνη και αποβάλλεται στα ούρα. Έτσι εξηγείται η μείωση των επιπέδων σιδήρου 24 ώρες μετά τον αγώνα ποδοσφαίρου ή μετά από 36-48 ώρες μετά τη λήξη του «Σπάρταθλον» (86).

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

Εκτός αυτών, αιτίες της πτώσης των επιπέδων σιδήρου στις 24 ώρες, αποτελούν η γαστρεντερική αιμορραγία και η αιματοουρία, ως συνέπειες της άσκησης. Αφ' ενός, επειδή η γαστρεντερική ισχαιμία που οφείλεται στην έντονη σωματική άσκηση οδηγεί σε αλλοίωση και αιμορραγία του εντερικού βλεννογόνου (116) και αφ' ετέρου λόγω ερεθισμού του ενδοθηλίου της ουροδόχου κύστης που συνεπάγεται απώλεια ερυθρών αιμοσφαιρίων και κατ' επέκταση αιμοσφαιρίνης. Εξάλλου η εψιδίνη, η οποία αυξήθηκε και στις δύο ομάδες αθλητών ακριβώς μετά τον αγώνα, συνετέλεσε στη μείωση των επιπέδων σιδήρου μετά από 24 ώρες στους ΑΥΕ και μετά από 36-48 ώρες στους ΔΣ. Η εψιδίνη αυξάνεται λόγω της αύξησης της μυοκίνης IL-6, που με τη σειρά της αυξάνεται ως απάντηση στη ραβδομύλυση και φλεγμονή που προκαλείται μετά από συνεχή και έντονη άσκηση. Η εψιδίνη είναι η ορμόνη που εμπλέκεται στην ομοιοστασία του σιδήρου και όταν αυξάνεται επιδρά στην έκφραση της φερροπορτίνης (Fpn), που αποτελεί την πρωτεΐνη-εξαγωγέα του

σιδήρου από το κύτταρο. Η εψιδίνη ασκεί τη δράση της αναστέλλοντας τη δράση της φερροπορτίνης, με αποτέλεσμα να μειώνεται η απορρόφηση του διαιτητικού σιδήρου από τα εντεροκύτταρα του δωδεκαδάκτυλου καθώς και η απελευθέρωση του σιδήρου από τα μακροφάγα (65).

Σε φυσιολογικές συνθήκες, η φερριτίνη χρησιμοποιείται ως δείκτης των αποθηκών του σιδήρου. Ο ρόλος της κυκλοφορούσας στο πλάσμα φερριτίνης δεν είναι σαφής καθώς και η κυκλοφορούσα φερριτίνη είναι πτωχή σε σίδηρο. Η φερριτίνη αποτελεί μια πρωτεΐνη οξείας φάσης και τα επίπεδα της αυξάνονται σε οξείες φλεγμονώδεις καταστάσεις. Στην παρούσα μελέτη τα ελαφρώς αυξημένα επίπεδα φερριτίνης αμέσως μετά την ολοκλήρωση του πρωτοκόλλου εξακολουθούν να παρουσιάζουν αύξηση 24 ώρες μετά στην περίπτωση των ΑΥΕ, ενώ στην περίπτωση των ΔΣ τα επίπεδα φερριτίνης αυξάνονται στατιστικά σημαντικά μετά το τέλος του αγώνα και παραμένουν αυξημένα και μετά από 36-48 ώρες μετά τη λήξη του. Στις περιπτώσεις αυτές η αύξηση της φερριτίνης δε συνδέεται με κάποια μεταβολή των αποθηκών του σιδήρου, αλλά θεωρείται ένας δείκτης φλεγμονής που συνδέεται με την άσκηση. Η φλεγμονή, η οποία υπάρχει μετά από έναν δύσκολο αγώνα, υψηλής έντασης ή/και παρατεταμένο, όπως συμβαίνει και στις δύο ομάδες που επιλέχθηκαν προέρχεται κυρίως από τη μυϊκή καταστροφή και το οξειδωτικό στρες. Τα αυξημένα επίπεδα φερριτίνης στον ορό και στις δύο περιπτώσεις άσκησης δείχνουν την κατάσταση ασκησιογενούς φλεγμονής που βρίσκονται οι αθλητές. Σε προηγούμενη μελέτη φαίνεται ότι η παρατεταμένη και επίπονη άσκηση επάγει την αύξηση της IL-6, και των πρωτεϊνών οξείας φάσης c-αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP) και αμυλοειδούς Α του ορού (SAA) φτάνοντας σε τέτοιες συγκεντρώσεις όπως στην περίπτωση σοβαρού τραύματος ή σήψης ή συστηματικής φλεγμονής ή ακόμη και ατόμων που είναι κοντά στο θάνατο (117).

Τα αποτελέσματα από τον προσδιορισμό των sTfR, μας δείχνουν ότι ενώ στην περίπτωση ενός αγωνίσματος όπως το ποδόσφαιρο (διαλλειματική άσκηση, υψηλής έντασης) τα επίπεδα των sTfR δεν αλλάζουν, στην περίπτωση των ΔΣ όπου η άσκηση έχει μέτρια ένταση αλλά είναι παρατεταμένη και επίπονη, τα επίπεδα των sTfR μειώνονται στατιστικά σημαντικά στο τέλος του αγώνα και βρίσκονται επίσης μειωμένα και 48 ώρες μετά τη λήξη του. Η μείωση των sTfR αντανακλούν τη μείωση της ερυθροποίησης και την καταστολή των προγονικών κυττάρων της ερυθράς

σειράς λόγω της φλεγμονής. Ουσιαστικά δεν υπάρχουν προγονικά ερυθροποιητικά κύτταρα και έτσι εγκαθίσταται η αναιμία σε αυτή τη χρονική στιγμή. Η μείωση της ερυθροποίησης στους συγκεκριμένους αθλητές του «Σπάρταθλον» ενισχύεται και από προηγούμενες μελέτες όπου παράλληλα με τους δείκτες φλεγμονής, μετρήθηκε ο αριθμός των προγονικών κυττάρων ερυθράς σειράς (EPs). Σε αυτή τη μελέτη φαίνεται ότι η δραματική αύξηση της IL-6 επηρεάζει την αιμοποιητική δραστηριότητα και τη διαφοροποίηση των κυττάρων της ερυθράς σειράς (118). Η NGAL παρόλο που αυξάνεται μετά τον αγώνα, ξαναμειώνεται στην τρίτη φάση και δρα ως κατασταλτικός παράγοντας στην παραγωγή των EPs. Στον άνθρωπο, η NGAL φαίνεται να μειώνει την ερυθροποίηση *in vitro* (119).

Οι διαφορές που υπάρχουν στους δείκτες της ομοιοστασίας του σιδήρου μεταξύ των δύο ομάδων (ΑΥΕ και ΔΣ) μπορεί εν μέρει να εξηγηθούν λόγω της διαφορετικής έντασης και διάρκειας του κάθε αγωνίσματος. Ουσιαστικά και στις δύο περιπτώσεις είναι φανερό ότι υπάρχει εγκατάσταση φλεγμονής μετά από κάθε αγώνα είτε αυτός είναι μικρής διάρκειας, όπως ένας αγώνας ποδοσφαίρου, είτε είναι παρατεταμένης διάρκειας όπως είναι το «Σπάρταθλον». Η φλεγμονή αυτή είναι σαφώς η κύρια οδός αύξησης της εψιδίνης, και φαίνεται ότι όσο μεγαλύτερη είναι η φλεγμονή τόσο περισσότερη είναι και η εψιδίνη που παράγεται. Ο ρόλος της εψιδίνης που παράγεται μετά από την άσκηση, πιθανά να σχετίζεται με τη μειωμένη απορρόφηση σιδήρου από τα εντεροκύτταρα και τη μειωμένη απελευθέρωσή του από τα μακροφάγα. Συνεπώς το αποτέλεσμα αυτής της δράσης της εψιδίνης φαίνεται λίγες ώρες αργότερα, στην τρίτη φάση, τη φάση της ανάκαμψης όπου ο σίδηρος βρίσκεται μειωμένος στην κυκλοφορία. Από την άλλη πλευρά, η διάρκεια της άσκησης φαίνεται να επηρεάζει την αιμοποίηση. Ενώ μερικές μελέτες δείχνουν ότι η άσκηση υψηλής έντασης αλλά μικρής διάρκειας (*supra-maximal exercise*) αυξάνει την ερυθροποιητική δραστηριότητα του μυελού των οστών, άλλες μελέτες που έγιναν σε μαραθωνοδρόμους έδειξαν ότι η παρατεταμένη άσκηση μειώνει την ερυθροποιητική δραστηριότητα και ειδικότερα 12 ώρες μετά το τέλος της άσκησης (120). Το ίδιο αποτέλεσμα παρατήρησαν και οι Adam et al., το 2008 σε μελέτη που έκαναν μετά από ένα μαραθώνιο (121). Στη δική μας μελέτη, φαίνεται ότι η διαλλειματική άσκηση που είναι ένας αγώνας ποδοσφαίρου δεν επηρεάζει τους sTfR και πιθανά είναι ένας δείκτης που δείχνει ότι η ερυθροποίηση συνεχίζεται

ομαλά ή τουλάχιστον δεν αναστέλλεται παροδικά. Αντίθετα, τα επίπεδα των sTfR ήταν μειωμένα μετά τον παρατεταμένο υπερμαραθώνιο και μετά από 36-48 ώρες, συνηγορώντας σε παροδική μείωση της αιμοποίησης στον πληθυσμό αυτό (118). Συμπερασματικά, η ομοιόσταση του σιδήρου στους αθλητές επηρεάζεται από την άσκηση και ειδικότερα από το είδος της άσκησης. Η φερριτίνη δεν μπορεί να θεωρηθεί ένας αξιόπιστος δείκτης επάρκειας σιδήρου διότι λειτουργεί και ως πρωτεΐνη οξείας φάσης. Ο κύριος ρυθμιστής της ομοιόστασης του σιδήρου, η εψιδίνη αυξάνεται, δηλώνοντας την απόκριση του οργανισμού στη φλεγμονή, παγιδεύοντας το σίδηρο εντός των μακροφάγων ή μειώνοντας την απορρόφησή του. Η παρατεταμένη άσκηση είναι αυτή που αναστέλλει παροδικά την αιμοποίηση και πιθανά συμβάλλει σε μακροχρόνια βάση στην εγκατάσταση αναιμίας. Από τα παραπάνω αποτελέσματα θα πρέπει να γίνει γνωστό σε αθλητές και προπονητές ότι αν και ο οργανισμός διαθέτει μηχανισμούς για την επανόρθωση της φλεγμονής στους αθλητές και την ανάρρωσή τους, η κατάσταση του σιδήρου πολλές φορές απαιτεί ιδιαίτερη προσοχή κατά τη διάρκεια των προαγωνιστικών και αγωνιστικών περιόδων. Επίσης οι αθλητές θα πρέπει να εξασφαλίζουν επαρκή επίπεδα σιδήρου πριν από κάθε αγώνα.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Grandjean AC. Diets of elite athletes: has the discipline of sports nutrition made an impact? *J Nutr* 1997;127:874S-877S.
2. Economos CD, Bortz SS, Nelson ME. Nutritional practices of elite athletes. Practical recommendations. *Sports Med* 1993;16:381-99.
3. Sheftel AD, Mason AB, Ponka P. The long history of iron in the Universe and in health and disease. *Biochim Biophys Acta* 2012;1820:161-87.
4. Beutler E. History of iron in medicine. *Blood Cells Mol Dis* 2002;29:297-308.
5. Busacchi V. [Vincenzo Menghini and the discovery of iron in the blood]. *Bull Sci Med (Bologna)* 1958;130:202-5.
6. Nielsen P, Nachtigall D. Iron supplementation in athletes. Current recommendations. *Sports Med* 1998;26:207-16.
7. Beard JL. Iron biology in immune function, muscle metabolism and neuronal functioning. *J Nutr* 2001;131:568S-579S; discussion 580S.
8. Finch CA, Huebers H. Perspectives in iron metabolism. *N Engl J Med* 1982;306:1520-8.
9. Bothwell TH, Pirzio-Biroli G, Finch CA. Iron absorption. I. Factors influencing absorption. *J Lab Clin Med* 1958;51:24-36.
10. 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;55:216-20.
11. Carpenter CE, Mahoney AW. Contributions of heme and nonheme iron to human nutrition. *Crit Rev Food Sci Nutr* 1992;31:333-67.
12. Hurrell R, Egli I. Iron bioavailability and dietary reference values. *Am J Clin Nutr* 2010;91:1461S-1467S.
13. Zoller H, Koch RO, Theurl I, et al. Expression of the duodenal iron transporters divalent-metal transporter 1 and ferroportin 1 in iron deficiency and iron overload. *Gastroenterology* 2001;120:1412-9.
14. von Drygalski A, Adamson JW. Iron metabolism in man. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2013;37:599-606.
15. McKie AT, Barrow D, Latunde-Dada GO, et al. An iron-regulated ferric reductase associated with the absorption of dietary iron. *Science* 2001;291:1755-9.
16. Wessling-Resnick M. Iron imports. III. Transfer of iron from the mucosa into circulation. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2006;290:G1-6.
17. Brune M, Magnusson B, Persson H, Hallberg L. Iron losses in sweat. *Am J Clin Nutr* 1986;43:438-43.
18. Hunt JR. Moving toward a plant-based diet: are iron and zinc at risk? *Nutr Rev* 2002;60:127-34.
19. Adams EB. Nutritional anaemias. *Br J Clin Pract* 1968;22:501-4.
20. Hallberg L, Rossander-Hulthen L, Brune M, Gleerup A. Inhibition of haem-iron absorption in man by calcium. *Br J Nutr* 1993;69:533-40.
21. Hurrell RF, Reddy M, Cook JD. Inhibition of non-haem iron absorption in man by polyphenolic-containing beverages. *Br J Nutr* 1999;81:289-95.
22. 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;114:217-23.
23. Martinez-Torres C, Romano E, Layrisse M. Effect of cysteine on iron

- absorption in man. *Am J Clin Nutr* 1981;34:322-7.
24. 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;72:S019-29.
25. Gomme PT, McCann KB, Bertolini J. Transferrin: structure, function and potential therapeutic actions. *Drug Discov Today* 2005;10:267-73.
26. Papanikolaou G, Pantopoulos K. Iron metabolism and toxicity. *Toxicol Appl Pharmacol* 2005;202:199-211.
27. McKie AT, Marciani P, Rolfs A, et al. A novel duodenal iron-regulated transporter, IREG1, implicated in the basolateral transfer of iron to the circulation. *Mol Cell* 2000;5:299-309.
28. Donovan A, Lima CA, Pinkus JL, et al. The iron exporter ferroportin/Slc40a1 is essential for iron homeostasis. *Cell Metab* 2005;1:191-200.
29. Hentze MW, Muckenthaler MU, Andrews NC. Balancing acts: molecular control of mammalian iron metabolism. *Cell* 2004;117:285-97.
30. Fontecave M, Pierre JL. Iron: metabolism, toxicity and therapy. *Biochimie* 1993;75:767-73.
31. Yen AW, Fancher TL, Bowlus CL. Revisiting hereditary hemochromatosis: current concepts and progress. *Am J Med* 2006;119:391-9.
32. Pietrangelo A. Hereditary hemochromatosis--a new look at an old disease. *N Engl J Med* 2004;350:2383-97.
33. DeMaeyer E, Adiels-Tegman M. The prevalence of anaemia in the world. *World Health Stat Q* 1985;38:302-16.
34. Stoltzfus RJ, Dreyfuss ML, Chwaya HM, Albonico M. Hookworm control as a strategy to prevent iron deficiency. *Nutr Rev* 1997;55:223-32.
35. Dreyfuss ML, Stoltzfus RJ, Shrestha JB, 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;130:2527-36.
36. Verloop MC. Iron depletion without anemia: a controversial subject. *Blood* 1970;36:657-71.
37. Peeling P. Exercise as a mediator of hepcidin activity in athletes. *Eur J Appl Physiol* 2010;110:877-83.
38. 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;103:381-91.
39. 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;95:569-71.
40. MacGillivray RT, Mendez E, Shewale JG, Sinha SK, Lineback-Zins J, Brew K. The primary structure of human serum transferrin. The structures of seven cyanogen bromide fragments and the assembly of the complete structure. *J Biol Chem* 1983;258:3543-53.
41. Bailey S, Evans RW, Garratt RC, et al. Molecular structure of serum transferrin at 3.3-A resolution. *Biochemistry* 1988;27:5804-12.
42. Carlson DL, Mawdsley RH. Sports anemia: a review of the literature. *Am J Sports Med* 1986;14:109-12.
43. Reinke S, Taylor WR, Duda GN, et al. Absolute and functional iron deficiency in professional athletes during training and recovery. *Int J Cardiol* 2012;156:186-91.
44. Troadec MB, Laine F, Daniel V, 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;106:435-43.
45. Lawen A, Lane DJ. Mammalian iron homeostasis in health and disease: uptake, storage, transport, and molecular mechanisms of action. *Antioxid Redox Signal* 2013;18:2473-507.
 46. Lawen A. Is erythroferrone finally the long sought-after systemic erythroid regulator of iron? *World J Biol Chem* 2015;6:78-82.
 47. Chua AC, Graham RM, Trinder D, Olynyk JK. The regulation of cellular iron metabolism. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2007;44:413-59.
 48. Koliaraki V, Marinou M, Samiotaki M, Panayotou G, Pantopoulos K, Mamalaki A. Iron regulatory and bactericidal properties of human recombinant hepcidin expressed in *Pichia pastoris*. *Biochimie* 2008;90:726-35.
 49. Granick S. Structure and physiological functions of ferritin. *Physiol Rev* 1951;31:489-511.
 50. Torti FM, Torti SV. Regulation of ferritin genes and protein. *Blood* 2002;99:3505-16.
 51. Theil EC. Ferritin: at the crossroads of iron and oxygen metabolism. *J Nutr* 2003;133:1549S-53S.
 52. Joshi JG, Clauberg M. Ferritin: an iron storage protein with diverse functions. *Biofactors* 1988;1:207-12.
 53. Krause A, Neitz S, Magert HJ, et al. LEAP-1, a novel highly disulfide-bonded human peptide, exhibits antimicrobial activity. *FEBS Lett* 2000;480:147-50.
 54. Park CH, Valore EV, Waring AJ, Ganz T. Heparin, a urinary antimicrobial peptide synthesized in the liver. *J Biol Chem* 2001;276:7806-10.
 55. Jordan JB, Poppe L, Haniu M, et al. Heparin revisited, disulfide connectivity, dynamics, and structure. *J Biol Chem* 2009;284:24155-67.
 56. Pak M, Lopez MA, Gabayan V, Ganz T, Rivera S. Suppression of hepcidin during anemia requires erythropoietic activity. *Blood* 2006;108:3730-5.
 57. Nemeth E, Valore EV, Territo M, Schiller G, Lichtenstein A, Ganz T. Heparin, a putative mediator of anemia of inflammation, is a type II acute-phase protein. *Blood* 2003;101:2461-3.
 58. Nicolas G, Bennoun M, Devaux I, et al. Lack of hepcidin gene expression and severe tissue iron overload in upstream stimulatory factor 2 (USF2) knockout mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001;98:8780-5.
 59. Nicolas G, Bennoun M, Porteu A, et al. Severe iron deficiency anemia in transgenic mice expressing liver hepcidin. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002;99:4596-601.
 60. Camaschella C, Silvestri L. New and old players in the hepcidin pathway. *Haematologica* 2008;93:1441-4.
 61. Nemeth E, Rivera S, Gabayan V, et al. IL-6 mediates hypoferrremia of inflammation by inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin. *J Clin Invest* 2004;113:1271-6.
 62. Wolff NA, Liu W, Fenton RA, Lee WK, Thevenod F, Smith CP. Ferroportin 1 is expressed basolaterally in rat kidney proximal tubule cells and iron excess increases its membrane trafficking. *J Cell Mol Med* 2011;15:209-19.
 63. Zhang DL, Hughes RM, Ollivierre-Wilson H, Ghosh MC, Rouault TA. A ferroportin transcript that lacks an iron-responsive element enables duodenal and erythroid precursor cells to evade translational repression. *Cell Metab* 2009;9:461-73.
 64. Ganz T, Nemeth E. Heparin and iron homeostasis. *Biochim Biophys Acta*

- 2012;1823:1434-43.
65. Nemeth E, Tuttle MS, Powelson J, et al. Hepcidin regulates cellular iron efflux by binding to ferroportin and inducing its internalization. *Science* 2004;306:2090-3.
66. Adamson JW. The anemia of inflammation/malignancy: mechanisms and management. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2008:159-65.
67. Kautz L, Jung G, Nemeth E, Ganz T. Erythroferrone contributes to recovery from anemia of inflammation. *Blood* 2014;124:2569-74.
68. Ganz T. Hepcidin and iron regulation, 10 years later. *Blood*;117:4425-33.
69. Kautz L, Jung G, Valore EV, Rivella S, Nemeth E, Ganz T. Identification of erythroferrone as an erythroid regulator of iron metabolism. *Nat Genet* 2014;46:678-84.
70. Peyssonnaud C, Zinkernagel AS, Schuepbach RA, et al. Regulation of iron homeostasis by the hypoxia-inducible transcription factors (HIFs). *J Clin Invest* 2007;117:1926-32.
71. Babitt JL, Huang FW, Wrighting DM, et al. Bone morphogenetic protein signaling by hemojuvelin regulates hepcidin expression. *Nat Genet* 2006;38:531-9.
72. Krijt J, Jonasova A, Neuwirtova R, Necas E. Effect of erythropoietin on hepcidin expression in hemojuvelin-mutant mice. *Blood Cells Mol Dis* 2010;44:257-61.
73. Nicolas G, Chauvet C, Viatte L, et al. The gene encoding the iron regulatory peptide hepcidin is regulated by anemia, hypoxia, and inflammation. *J Clin Invest* 2002;110:1037-44.
74. Raja KB, Duane P, Peters TJ. Effects of turpentine-induced inflammation on the hypoxic stimulation of intestinal Fe³⁺ absorption in mice. *Int J Exp Pathol* 1990;71:785-9.
75. Merkel D, Huerta M, Grotto I, et al. Prevalence of iron deficiency and anemia among strenuously trained adolescents. *J Adolesc Health* 2005;37:220-3.
76. 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;113:2781-93.
77. Nelson M, Bakaliou F, Trivedi A. Iron-deficiency anaemia and physical performance in adolescent girls from different ethnic backgrounds. *Br J Nutr* 1994;72:427-33.
78. 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;13:93-6.
79. Weight LM, Klein M, Noakes TD, Jacobs P. 'Sports anemia'--a real or apparent phenomenon in endurance-trained athletes? *Int J Sports Med* 1992;13:344-7.
80. 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;91:866-71.
81. 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;48:435-9.
82. McMahon LF, Jr., Ryan MJ, Larson D, Fisher RL. Occult gastrointestinal blood loss in marathon runners. *Ann Intern Med* 1984;100:846-7.
83. Gaudin C, Zerath E, Guezennec CY. Gastric lesions secondary to long-distance running. *Dig Dis Sci* 1990;35:1239-43.

84. 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;79:99-105.
85. Selby GB, Eichner ER. Endurance swimming, intravascular hemolysis, anemia, and iron depletion. New perspective on athlete's anemia. *Am J Med* 1986;81:791-4.
86. 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;94:38-42.
87. 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;29:1287-92.
88. Peeling P, Dawson B, Goodman C, et al. Training surface and intensity: inflammation, hemolysis, and hepcidin expression. *Med Sci Sports Exerc* 2009;41:1138-45.
89. Chiu YH, Lai JI, Wang SH, et al. Early changes of the anemia phenomenon in male 100-km ultramarathoners. *J Chin Med Assoc* 2014;78:108-13.
90. Wilkerson JE, Gutin B, Horvath SM. Exercise-induced changes in blood, red cell, and plasma volumes in man. *Med Sci Sports* 1977;9:155-8.
91. 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;56:305-16.
92. Waller MF, Haymes EM. The effects of heat and exercise on sweat iron loss. *Med Sci Sports Exerc* 1996;28:197-203.
93. 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;106:1864-6.
94. Pedersen BK, Steensberg A, Schjerling P. Exercise and interleukin-6. *Curr Opin Hematol* 2001;8:137-41.
95. 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;58:158-61.
96. Ganz T. Hepcidin, a key regulator of iron metabolism and mediator of anemia of inflammation. *Blood* 2003;102:783-8.
97. 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;546:299-305.
98. 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;92:2547-53.
99. Liu YQ, Duan XL, Chang YZ, Wang HT, Qian ZM. Molecular analysis of increased iron status in moderately exercised rats. *Mol Cell Biochem* 2006;282:117-23.
100. Ehn L, Carlmark B, Hoglund S. Iron status in athletes involved in intense physical activity. *Med Sci Sports Exerc* 1980;12:61-4.
101. Anderson GJ, Frazer DM, Wilkins SJ, et al. Relationship between intestinal iron-transporter expression, hepatic hepcidin levels and the control of iron absorption. *Biochem Soc Trans* 2002;30:724-6.
102. Nicolas G, Viatte L, Bennoun M, Beaumont C, Kahn A, Vaulont S. Hepcidin, a new iron regulatory peptide. *Blood Cells Mol Dis* 2002;29:327-35.

103. Kong WN, Gao G, Chang YZ. Hepcidin and sports anemia. *Cell Biosci*;4:19.
104. Silvestri L, Pagani A, Camaschella C. Furin-mediated release of soluble hemojuvelin: a new link between hypoxia and iron homeostasis. *Blood* 2008;111:924-31.
105. 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;21:19-26.
106. Badenhorst CE, Dawson B, Goodman C, et al. Influence of post-exercise hypoxic exposure on hepcidin response in athletes. *Eur J Appl Physiol* 2014;114:951-9.
107. 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;33:27-31; discussion 32.
108. 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;10:2711-4.
109. 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;3:111-7.
110. 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;10:357-62.
111. Comassi M, Vitolo E, Pratali L, et al. Acute effects of different degrees of ultra-endurance exercise on systemic inflammatory responses. *Intern Med J* 2014;45:74-9.
112. DellaValle DM. Iron supplementation for female athletes: effects on iron status and performance outcomes. *Curr Sports Med Rep* 2013;12:234-9.
113. Woods A, Garvican-Lewis LA, Saunders PU, et al. Four weeks of IV iron supplementation reduces perceived fatigue and mood disturbance in distance runners. *PLoS One* 2014;9:e108042.
114. Skenderi KP, Kavouras SA, Anastasiou CA, Yiannakouris N, Matalas AL. Exertional Rhabdomyolysis during a 246-km continuous running race. *Med Sci Sports Exerc* 2006;38:1054-7.
115. Skenderi KP, Tsironi M, Lazaropoulou C, et al. Changes in free radical generation and antioxidant capacity during ultramarathon foot race. *Eur J Clin Invest* 2008;38:159-65.
116. Bainton DF, Finch CA. The Diagnosis of Iron Deficiency Anemia. *Am J Med* 1964;37:62-70.
117. Margeli A, Skenderi K, Tsironi M, et al. Dramatic elevations of interleukin-6 and acute-phase reactants in athletes participating in the ultradistance foot race spartathlon: severe systemic inflammation and lipid and lipoprotein changes in protracted exercise. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:3914-8.
118. Spiropoulos A, Goussetis E, Margeli A, et al. Effect of inflammation induced by prolonged exercise on circulating erythroid progenitors and markers of erythropoiesis. *Clin Chem Lab Med* 2010;48:199-203.
119. Miharada K, Hiroyama T, Sudo K, Danjo I, Nagasawa T, Nakamura Y. Lipocalin 2-mediated growth suppression is evident in human erythroid and monocyte/macrophage lineage cells. *J Cell Physiol* 2008;215:526-37.
120. Bonsignore MR, Morici G, Santoro A, et al. Circulating hematopoietic progenitor cells in runners. *J Appl Physiol* (1985) 2002;93:1691-7.

121. Adams V, Linke A, Breuckmann F, et al. Circulating progenitor cells decrease immediately after marathon race in advanced-age marathon runners. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2008;15:602-7.