

HEPCIDINA: HORMONA REGULADORA DEL METABOLISMO DEL HIERRO EN EL DEPORTISTA

HEPCIDIN: REGULATORY HORMONE TO IRON METABOLISM IN THE ATHLETES

Domínguez, R., Maté-Muñoz, JL.

Domínguez, R. Profesor en Grado de Ciencias de la Actividad Física y el Deporte, Universidad Alfonso X El Sabio (España). Doctorando en Ciencias de la Actividad Física y el Deporte. Correo electrónico: rdomiher@uax.es

Maté-Muñoz, JL. Profesor en Grado de Ciencias de la Actividad Física y el Deporte, Universidad Alfonso X El Sabio (España). Doctor en Actividad Física y Salud. Correo electrónico: jmatmuo@uax.es

Código UNESCO: 2411.06. Fisiología del Ejercicio

Clasificación Consejo de Europa: 6

Recibido el 21 de marzo de 2014

Aceptado el 7 de abril de 2014

PALABRAS CLAVE:

Hepcidina,
Hierro,
Anemia,
Deficiencia de
hierro

RESUMEN

La nutrición cobra una enorme importancia a la hora de asegurar un estado de salud y un rendimiento deportivo óptimo. Uno de los principales objetivos irá encaminado a asegurar un adecuado estado de las reservas corporales de hierro, dado que la deficiencia de hierro es la más frecuente y a que dicho elemento forma parte constituyente de la hemoglobina y mioglobina. Existe una relación directa entre los niveles de hemoglobina y el VO_{2max} , principal factor limitante del rendimiento de resistencia. Recientemente se ha descubierto una nueva hormona (hepcidina), cuyo efecto principal es la de actuar como regulador negativo en la absorción del hierro, al degradar la ferroportina. El objetivo del presente estudio ha sido el de analizar los distintos trabajos que han estudiado la respuesta de la hepcidina al ejercicio como requisito para poder dar pautas que permitan regular los niveles de hepcidina en el deportista, previniendo posibles estados ferropénicos.

KEY WORDS:

Hepcidin,
Iron,
Anaemia, Iron
depletion

ABSTRACT

Nutrition is very important to ensure proper health and optimum sports performance. Thus, an objective of Nutrition will be to ensure an adequate state of body iron stores, because iron deficiency is the most common nutritional deficiency and because iron is a constituent element of hemoglobin and myoglobin. There is a direct relationship between hemoglobin levels and VO_{2max} , main limiting factor of endurance performance. It was recently discovered a new hormone (hepcidin), whose main effect is to act as a negative regulator of iron absorption by degrading ferroportin. The aim of this study was to analyze the studies that have studied the response of hepcidin to exercise as a requirement to give guidelines that allow to regulate hepcidin levels in athletes, preventing possible iron deficiency stores.

INTRODUCCIÓN

La nutrición cobra una enorme importancia a la hora de asegurar un correcto estado de salud y de rendimiento en el deportista ⁽¹⁾. En el caso de los micronutrientes (vitaminas y minerales) un estado deficitario puede llevar consigo la disminución del rendimiento tanto físico ⁽²⁾ como mental ⁽³⁾, debido a las numerosas funciones que éstos elementos desempeñan en el organismo ⁽⁴⁾.

En cuanto al hierro se refiere, si consideramos las funciones en las que interviene en el organismo destacaríamos las relacionadas con el transporte de oxígeno ⁽⁵⁾, debido a que forma parte constituyente de la hemoglobina y la mioglobina ^(6,7). Es por ello que un rendimiento óptimo dependerá de un correcto estado de todos los parámetros relacionados con el metabolismo del hierro ⁽⁸⁾, debido a su directa relación con el $VO_{2m\acute{a}x}$.

El $VO_{2m\acute{a}x}$, se define como la cantidad más elevada de oxígeno que el organismo es capaz de absorber, transportar y consumir por unidad de tiempo ⁽⁹⁾. Este parámetro fisiológico reflejará la capacidad cardiorrespiratoria ⁽¹⁰⁾, siendo el principal factor limitante del rendimiento en deportistas de resistencia ^(11,12). A su vez, se ha propuesto que el transporte de oxígeno será uno de los factores que condicionará el $VO_{2m\acute{a}x}$, cobrando un especial papel el gasto cardíaco ⁽¹³⁾ y, concretamente, los niveles de hemoglobina ⁽¹⁴⁾. De este modo, se ha cuantificado que incrementos de 1 gramo en la hemoglobina total se asocia con incrementos de $4 \text{ ml}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ en el $VO_{2m\acute{a}x}$ ⁽¹⁵⁾.

Si nos fijamos en las tasas de deficiencia de hierro, nos encontramos que ésta es la deficiencia nutricional más frecuente en la población mundial ⁽¹⁶⁾. En el caso de la población deportista puede llegar a afectar hasta a un tercio de la misma ⁽¹⁷⁾, proponiéndose al ejercicio como un factor capaz de inducir cambios en los parámetros hematológicos ⁽¹⁸⁾. De este modo, se ha observado que los parámetros sanguíneos relacionados con el metabolismo del hierro pueden disminuir a lo largo de una temporada de entrenamiento ^(19,20).

Uno de los objetivos en la preparación del deportista debería ser mantener los parámetros relacionados con el metabolismo del hierro estables dentro de unos valores óptimos tanto durante la temporada de entrenamiento ⁽²¹⁾, como en competición. Y es que, debemos de considerar que en un grupo de remeros altamente entrenados, aquéllos que presentaban disminuidos éstos parámetros a lo largo de la temporada fueron capaces de realizar una menor carga de entrenamiento ⁽²²⁾. Por su parte, anteriormente, se observó que en

un grupo de nadadores altamente entrenados, una fase de *tapering* únicamente tuvo un efecto positivo en aquellos deportistas que incrementaron sus niveles de hemoglobina y hematocrito al final de dicha fase en comparación con los valores iniciales ⁽²³⁾.

A comienzos de siglo se descubrió una nueva hormona relacionada con el metabolismo del hierro: la hepcidina ^(24,25). Dicha hormona se segrega en el hígado y, la isoforma más importante es la hepcidina-25 que se encuentra formada por 25 aminoácidos y 4 puntos disulfuros ⁽²⁶⁾. Las otras 2 isoformas hepcidina-20 y hepcidina-22 se encuentran en niveles muy inferiores y únicamente mostrarán incrementos significativos de sus síntesis en situaciones de importantes incrementos en la síntesis de hepcidina-25 ^(27,28).

El mecanismo de acción de la acción de la hepcidina es la degradación de la ferroportina ^(29,30). La ferroportina es un canal encargado de transportar el hierro de los enterocitos duodenales y el proveniente de los macrófagos al suero ⁽³¹⁾. Es por ello que, estados crónicamente elevados de hepcidina provocarán estados ferropénicos ⁽³²⁾. Por el contrario, alteraciones en la síntesis de hepcidina, como la observada en los pacientes de hemocromatosis, se asocia con sobrecargas de hierro ⁽³³⁾. Por tanto, nos encontramos ante una hormona que se comportará como la principal reguladora en los procesos de absorción del hierro ^(34,35).

Dado que unos niveles elevados de hepcidina puede desembocar en estados ferropénicos ⁽³⁶⁾, el objetivo del presente trabajo de revisión bibliográfica ha sido el de estudiar aquellas investigaciones que han analizado la respuesta de la hepcidina al ejercicio.

MATERIAL Y MÉTODOS

Para la búsqueda de información hemos realizado una búsqueda en las base de datos Dialnet, Pubmed, Scielo, Scopus, SportDiscus y Web of Science mediante palabras clave incluidas en el Medical Subjects Headings (MeSH). La estrategia de búsqueda fue la siguiente "hepcidin AND (iron deficiency OR sports OR exercise OR training OR endurance OR strength)".

De los 73 artículos que encontramos, únicamente 13 cumplieron los criterios de selección. En el gráfico 1, podemos observar los criterios de exclusión que propusimos:

- No tener acceso al texto completo.
- Estar un idioma que no fuese español ni inglés.
- Estudios realizados en animales.

- Artículos que no incluyen la hepcidina como variable de estudio.
- Artículos que incluyen la hepcidina como variable de estudio, pero que no se estudian la respuesta aguda de la hepcidina al ejercicio.

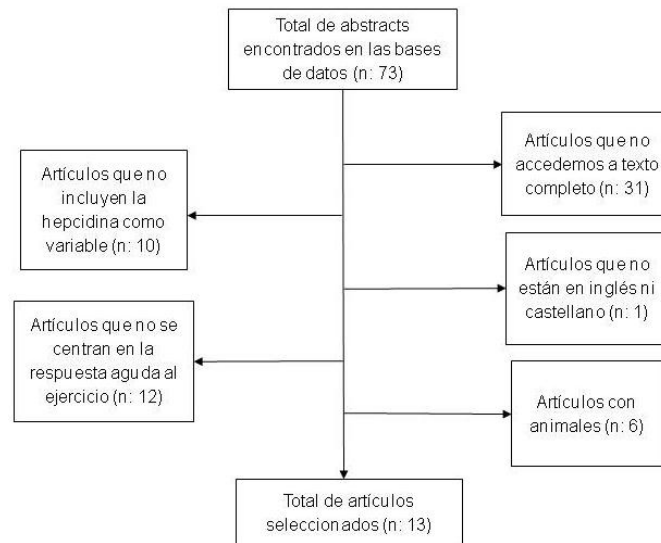


Fig. 1.- Criterios seguidos en la selección de estudios que conforman el estudio

RESPUESTA DE LA HEPCIDINA AL EJERCICIO

La inflamación es uno de los factores que inducen a la síntesis de hepcidina^(37,38) en un intento por disminuir las reservas de hierro, dado que éste nutriente será esencial para la supervivencia de agentes patógenos⁽³⁹⁾. De este modo, se ha observado como muchas enfermedades crónicas cursan con una anemia por inflamación⁽⁴⁰⁾. En monos y ratas con anemia debida a una enfermedad crónica, la inyección de bloqueadores de Interleukina-6 (IL-6) se normalizan los niveles elevados de hepcidina, aumentando los parámetros relacionados con el metabolismo del hierro^(37,41). Por tanto, a raíz de la relación existente entre los niveles de hepcidina con los de (IL-6) y proteína C-reactiva (PCR)⁽⁴⁰⁾, y a que el ejercicio induce a una respuesta inflamatoria elevando los niveles de citocinas⁽⁴²⁾, Roecker y cols.⁽⁴³⁾ quisieron comprobar el efecto de correr una maratón sobre los niveles de hepcidina.

En ese primer estudio, la muestra estuvo conformada por corredoras entrenadas que participaron en una maratón. Como resultado se encontraron sujetos *responder* (10/14) y *non-responder* (4/14), coincidiendo las non-responder coincidía con aquellas deportistas que presentaban valores de inicio significativamente elevados de hepcidina⁽⁴³⁾. Posteriormente, en un estudio que incluyó a una muestra de corredores (hombres y mujeres) se

observó un incremento en los niveles de hepcidina tras realizar una sesión de carrera que consistió en 15 minutos al 75-80%

frecuencia cardíaca máxima ($FC_{m\acute{a}x}$) + 45 minutos al 85-90% $FC_{m\acute{a}x}$ ⁽⁴⁴⁾. Dichos aumentos significativos en los niveles de hepcidina se acompañaron de incrementos en los niveles de IL-6⁽⁴⁴⁾. Sin embargo, en dicho estudio se comprobó que la respuesta de la hepcidina se atenuó en los sujetos que presentaban deficiencia de hierro (P2009c), con un pico a las 6 horas postejercicio⁽⁴⁴⁾.

Con objeto de comprobar un posible efecto por una práctica muy utilizada en los deportistas de alto nivel, se comprobó el efecto de realizar 1 sesión de entrenamiento diaria en comparación con realizar una sesión doble diaria de carrera en un grupo de corredores altamente entrenados⁽⁴⁵⁾. En dicho estudio se comprobó un incremento de los niveles de IL-6 y de hepcidina a las sesiones de ejercicio, no existiendo un efecto acumulativo y proponiendo que 12 horas podría ser un período de tiempo razonable para normalizar los niveles de hepcidina y poder realizar una segunda sesión de ejercicio⁽⁴⁵⁾.

Dado que el hierro libre proveniente de una hemólisis incrementada pudiese incrementar una respuesta inflamatoria⁽⁴⁶⁾, este mismo grupo de investigadores quiso comprobar si correr en dos superficies distintas (asfalto vs

hierba) pudiese alterar la síntesis de hepcidina⁽⁴⁷⁾. En dicho estudio, un grupo de corredores corrió una distancia de 10 km al 75-80% $VO_{2máx}$ tanto en hierba como en asfalto, al tiempo que, también, realizaron 10 series de 1 km al 90-95% $VO_{2máx}$. En dicho estudio, se produjeron incrementos superiores en los niveles de hepcidina, hemólisis e inflamación, al ejercitarse a una mayor intensidad (90-95% $VO_{2máx}$) no influyendo el tipo de ejercicio⁽⁴⁷⁾. En este contexto, ganó en importancia el hecho de que la mayor hemólisis debido al ejercicio pudiese incrementar la respuesta inflamatoria y de la hepcidina⁽⁴⁷⁾.

Troadec y cols.⁽⁴⁸⁾, por su parte, encontraron que una sesión de 45 minutos al 60% de la frecuencia cardíaca de reserva en cicloergómetro no fue suficiente para afectar a los niveles de hepcidina ni de IL-6. En dicho estudio, los autores sugieren que el carácter poco excéntrico del cicloergómetro, en comparación con la carrera, podría explicar esta ausencia de respuesta. Sin embargo, posteriormente, otro estudio tuvo por objetivo comparar el efecto de dos modalidades diferentes de ejercicio (carrera vs cicloergómetro) a dos intensidades diferentes (65% $VO_{2máx}$ vs 85% $VO_{2máx}$)⁽⁴⁹⁾.

Se comprobó que el grupo que se ejercitó a baja intensidad en cicloergómetro (60 minutos al 65% $VO_{2máx}$) mostró significativamente una menor respuesta hemolítica con respecto al grupo que se ejercitó en carrera a alta intensidad (8 x 3 minutos al 85% $VO_{2máx}$). Igualmente, se comprobó que ejercitarse a una intensidad elevada (8 x 3 minutos al 85% $VO_{2máx}$) en carrera vs cicloergómetro presenta una mayor respuesta en los niveles de IL-6⁽⁴⁹⁾. Sin embargo, a pesar de las diferencias en estos parámetros, no existió diferencia en los niveles de hepcidina, considerándose que ésta se incrementaba independientemente de las 4 condiciones de ejercicio⁽⁴⁹⁾.

El anterior estudio, se realizó después de dos estudios previos en los que se intentó sin éxito poder influir sobre la síntesis de hepcidina (reduciéndola) al realizar una sesión de ejercicio de larga duración e intensidad tras siguiendo un plan de hidratación con agua o una solución de agua mezclada con hidratos de carbono^(50,51). La hipótesis de que una reposición hídrica con una solución con hidratos de carbono pudiese atenuar la respuesta de la hepcidina al ejercicio tenía su base en que, anteriormente se había observado como dicha práctica era efectiva a la hora de disminuir los niveles de IL-6 postejercicio^(52,53). Sin embargo, en ninguno de los dos estudios señalados, dicha práctica afectó a la respuesta de la hepcidina al ejercicio^(50,51).

En cuanto al efecto de la duración del ejercicio sobre la respuesta de la hepcidina, Antosiewicz y cols.⁽⁵⁴⁾ han comprobado que tan solo 3 series de Wingate con 4,5 minutos de recuperación son suficientes para provocar incrementos significativos en los niveles de hepcidina tanto en población sedentaria como en judocas entrenados. Anteriormente, Newlin y cols.⁽⁵⁵⁾ observaron como en un grupo de mujeres, una sesión de 120 minutos de carrera al 65% $VO_{2máx}$ produce una respuesta más acentuada en los niveles de hepcidina en comparación con una sesión de 60 minutos a la misma intensidad que, a su vez, también fue suficiente para inducir a un incremento en la síntesis con respecto a los valores iniciales.

Sin embargo, un estudio que tomó medidas de los niveles de hepcidina durante y al finalizar una carrera a pie de 100 km en corredores entrenados, no observó alteraciones en los niveles de hepcidina, a pesar de que sí se comprobó una respuesta incrementada tanto en los niveles de IL-6 como PCR⁽⁵⁶⁾. Si nos fijamos a la duración de dicha prueba, comprobamos que dicho factor obliga a que la intensidad de ejercicio deba de ser baja, situándose ésta seguramente, en torno al primer umbral ventilatorio. Si consideramos éste resultado junto al encontrado por Troadec y cols.⁽⁴⁸⁾, en el que no se encontró alteraciones en los niveles de hepcidina tras ejercitarse a una intensidad de ejercicio del 60% de la frecuencia cardíaca de reserva, podríamos pensar que la respuesta de la hepcidina al ejercicio tendría lugar a partir de una determinada intensidad de ejercicio, que podríamos denominar *intensidad umbral* y situarse en torno al 65% $VO_{2máx}$.

También, recientemente, se ha observado que la respuesta de la hepcidina en mujeres tras realizar una sesión de ejercicio de 40 minutos al 75% $VO_{2máx}$ no se vio afectado por la ingesta de anticonceptivos orales⁽⁵⁷⁾. De este modo, dado que a muchas deportistas se les pudiese recomendar este tipo de tratamiento hormonal, demostrada su efectividad a la hora de reducir las pérdidas por sangrado durante la menstruación⁽⁵⁸⁾, podemos pensar que éstas no presentarán alteraciones en los procesos de absorción⁽⁵⁷⁾.

El último estudio realizado sobre la materia, en proceso de impresión aún⁽⁵⁹⁾ (Badenhorst, 2014), se ha centrado en analizar la respuesta de la hepcidina postejercicio tras seguir una recuperación en condiciones de normoxia o de hipoxia intermitente, a unas concentraciones de oxígeno similares a las encontradas a una altitud de 2900 m. En dicho estudio, se ha comprobado cómo tras realizar una sesión de 8 series de 3 minutos al 85% $VO_{2máx}$ a la tres

horas se produce un incremento significativo de los niveles de hepcidina, si bien, dicho incremento es significativamente menor tras seguir una recuperación en una condición de hipoxia intermitente en comparación con respecto a una situación de normoxia⁽⁵⁹⁾ (Badenhorst, 2014).

APLICACIONES PRÁCTICAS

A la vista del conocimiento actual, en el deporte el foco de atención no debe centrarse únicamente en el consumo de hierro sino en favorecer situaciones en las que el organismo es capaz de absorber hierro. Y, ello pasa por controlar los niveles de hepcidina, dado que valores crónicamente elevados, independientemente del contenido de la dieta, conducirán a estados ferropénicos^(36,60).

Por ello, la primera medida debería ser la de brindar al deportista una adecuada educación nutricional que tenga en cuenta aquellos factores que favorecen la absorción del hierro, para potenciar su consumo, y de aquellos que dificultarán la absorción con intención de disminuirlos⁽⁶¹⁾. En este contexto, habría que indicar que los factores que favorecen la absorción del hierro son la vitamina C⁽⁶²⁾, el denominado *factor carne* (referido a una serie de componentes de la carne y el pescado)⁽⁶³⁾, la vitamina A y los beta-carotenos⁽⁶⁴⁾. Por el contrario, entre los factores que dificultan la intensidad encontramos al calcio⁽⁶⁵⁾, la fibra⁽⁶⁶⁾, los polifenoles⁽⁶⁷⁾, el cocinado prolongado y el congelado^(68,69).

El hierro de la dieta debería de ser el más importante⁽⁷⁰⁾, dado que la ingesta excesiva de hierro, como la proveniente de la ingesta de suplementos, se asociará con aumentos en los niveles de hepcidina⁽⁷¹⁾. Es más, se ha observado que en deportistas que se han suplementado a lo largo de toda su vida deportiva se ha encontrado una mayor prevalencia del gen HFE, relacionado con la hemocromatosis hereditaria⁽⁷²⁾ y que, seguramente, podría verse influido por la hepcidina. Y es que debemos de saber que las alteraciones en dicho gen se asocian con alteraciones en la capacidad de síntesis de hepcidina⁽⁷³⁾.

En base a los estudios llevados a cabo por Sim y cols.^(57,58), también, podríamos pensar que en mujeres que presentan pérdidas de hierro muy elevadas a través de la menstruación, podrían recurrir al uso de anticonceptivos orales siempre y cuando el médico-deportivo lo considere como una medida oportuna.

Tampoco, debemos de olvidarnos del reciente estudio que ha estudiado el efecto de realizar

una exposición a un protocolo de hipoxia intermitente tras una sesión de ejercicio⁽⁵⁹⁾. Dicho estudio, junto con aquellos que han observado como condiciones de hipoxia atenúan la respuesta de la hepcidina^(74,75), abren una línea de investigación muy interesante que debería estudiar la utilización de este tipo de protocolos para regular los niveles de hepcidina y, posiblemente, mejorar el estado férrico de los deportistas.

Sin embargo, para el entrenador, será de vital importancia, controlar todos aquellos parámetros relacionados con la síntesis de hepcidina sobre los que directamente puede acceder. De este trabajo de revisión, podemos apreciar como el tipo de modalidad deportiva no parece afectar a la síntesis de hepcidina, por lo que, no existen argumentos para recomendar modalidades deportivas de menor impacto en aquellos sujetos que presentan anemia o ferropenia. Debemos de considerar que dicha recomendación que se ha dado frecuentemente en el contexto deportivo, bajo la base de que podrían reducir las pérdidas derivadas de la hemólisis, no han podido ser comprobadas^(47,49).

Sin embargo, sí parece que la intensidad de ejercicio pudiese ser un factor muy importante que afecta a la síntesis de hepcidina. Se ha propuesto una intensidad *umbral*, situada en torno al 65% del $VO_{2máx}$ y que podría ser la intensidad a partir de la cual se dificultarían los procesos de absorción del hierro. Por esta razón, en aquellos deportistas con bajos niveles de hierro o, simplemente a nivel preventivo, una recomendación para entrenador más que reducir la carga de entrenamiento en relación al volumen de entrenamiento sería realizarlo en base al volumen. De este modo, sesiones de ejercicio de baja intensidad, no afectarán a la homeostasis del hierro corporal.

En cuanto al tiempo de recuperación entre sesiones de ejercicio, la recomendación dada por Peeling y cols.⁽⁴⁴⁾ en la que se propone 12 horas como el tiempo mínimo entre sesiones de ejercicio habría que tomarlo con cautela. De este modo, no será lo mismo el tiempo entre sesiones que no afectan a la síntesis de hepcidina (< 65% $VO_{2máx}$) que aquellas que sí tienen un efecto directo (> 65% $VO_{2máx}$). Además, debemos de considerar que si a las 6 horas todavía se encuentran elevados los niveles de hepcidina⁽⁴⁵⁾, intervalos de 12 horas, aunque aseguren una normalización de los niveles de hepcidina, darán intervalos muy pequeños con niveles de hepcidina bajos, lo que seguramente pudiese afectar negativamente a las reservas de hierro del deportista.

CONCLUSIÓN

El ejercicio constituye un factor que afecta a la síntesis de hepcidina, provocando incrementos a intensidades superiores al 65% $VO_{2m\acute{a}x}$. Conocer la respuesta de la hepcidina al ejercicio, así como su tiempo de latencia, nos brindará información acerca de cuáles son los momentos óptimos para la absorción del hierro. De este modo, con objeto de prevenir posibles estados deficitarios es fundamental incluir la hepcidina a la organización y control del entrenamiento deportivo, pudiendo prevenir posibles estados ferropénicos y asegurando un correcto rendimiento deportivo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. American College of Sport Medicine. Joint position statement: nutrition and athletic performance. American College of Sport Medicine, American Dietetic Association, and Dietitians of Canada. *Med Sci Sports Exerc* 2000; 32:2130-45.
2. Lukaski HC. Vitamin and mineral status: effects on physical performance. *Nutrition* 2004; 20:632-44.
3. Bourre JM. The role of nutritional factors on the structure and function of the brain: an update on dietary requirements. *Rev Neurol* 2004; 160: 767-92.
4. Nuviola RJ, Lapieza MG, Bernal E. Magnesium, Zinc, and Cooper status in Women involved in different Sports. *Int J Sport Nutr* 1999; 9:295-309.
5. Domínguez R. Hemólisis en el deporte: una revisión bibliográfica. *Rev Rendimiento Dep* 2013; 27(1).
6. Anker SD, Comin CJ, Filippatos G, Willenheimer R, Dickstein K, Drexler H, Ponikowski P, FAIR- HF Trial Investigators. Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency. *New Eng J Med* 2009; 361: 2436-48.
7. Schumacher YO, Schmid A, Granthwohl D, Bültermann D, Berg A. Hematological indices and iron status in athletes of various sports and performance. *Med Sci Sports Exerc* 2002; 34: 869-75.
8. Mercer KW, Densmore JJ. Hematologic disorders in the athlete. *Clin Sports Med* 2005; 24(3): 599-621.
9. Pallarés JG, Morán-Navarro R. Propuesta metodológica para el entrenamiento de la resistencia cardiorrespiratoria. *J Sport Health Res* 2012; 4(2):119-36.
10. Bisi MC, Stagni R, Gnudi G. Automatic detection of maximal oxygen uptake and ventilatory threshold. *Comput Biol Med.* 2011;41:18-23
11. Levine BD. $VO_{2m\acute{a}x}$: what do we know, and what do we still need to know? *J Physiol* 2008; 586(1):25-34.
12. Wagner PD. New ideas on limitations to $VO_{2m\acute{a}x}$. *Exerc Sport Sci Rev* 2000; 28(1):10-4.
13. Spurway NC, Ekblom B, Noakes TD, Wagner PD. What limits $VO_{2m\acute{a}x}$? A symposium held at the BASES Conference, 6 September 2010. *J Sports Sci* 2012; 30(6): 517-31.
14. Lundby C, Thomsen JJ, Boushel R, Koskolou M, Warberg J, Calbet JA, Robach P. Erythropoietin treatment elevates haemoglobin concentration by increasing red cell volume and depressing plasma volume. *J Physiol* 2007; 578(1): 309-14.
15. Schmidt W, Prommer N. Impact of alterations in total hemoglobin mass on $VO_{2m\acute{a}x}$. *Exerc Sport Sci Rev* 2010; 38(2): 68-75.
16. Umbreit J. Iron deficiency: A concise review. *Am J Hematol* 2005; 78: 225-31.
17. Di Santolo M, Stel G, Gonano F, Cauci S. Anemia and iron status in Young fertile non-professional female athletes. *Eur J Appl Physiol* 2008; 102: 703-9.
18. Tsalis G, Nikolaidis MG, Mougios V. Effects of iron intake through food supplementation on iron status and performance of healthy adolescent swimmers during a training season. *Int J Sports Med* 2004; 25: 306-13.
19. Reinke S, Taylor WR, Duda GM, Von Haehling S, Reinke P, Volk HD, Anker SD, Doehner W. Absolute and functional iron deficiency in professional athletes during training and recovery. *Int J Cardiol* 2012; 156: 186-91.
20. Rietjens GJ, Kuipers H, Hartgens F, Keizer HA. Red blood cell profile of elite Olympic distance triathletes. A three-year follow-up. *Int J Sports Med* 2002; 23(6): 391-6.
21. Ostojic S, Ahmetovic Z. Indicators of iron status in elite soccer players during the sport season. *Int J Lab Hematol* 2008; 31: 447-52.
22. Dellavalle DM, Haas JD. Iron status is associated with endurance performance and training in female rowers. *Med Sci Sports Exerc* 2012; 44(8): 1552-9.
23. Krause A, Neitz S, Magert HJ, Schulz A, Forssmann WG, Schulz-Knappe P, Adermann K. LEAP-1, a novel highly disulfide-bonded human peptide,

- exhibits antimicrobial activity. *FEBS Letters* 2000; 480: 147-50.
24. Mujika I, Padilla S, Geysant A, Chatard JC. Hematological responses to training and taper in competitive swimmers: relationship with performance. *Arch Physiol Biochem* 1998; 105(4): 379-85.
 25. Pigeon C, Ilyin G, Courselaud B, Leroyer P, Turlin B, Brissot P, Loreal O. A new mouse liver-specific gene, encoding a protein homologous to human antimicrobial peptide hepcidina, is overexpressed during iron overload. *J Biol Chem* 2001; 276: 7811-9.
 26. Kroot JC, Tjalsma H, Fleming R, Swinkels DW. Hepcidin in human iron disorders: diagnostic implications. *Clin Chem* 2011; 57(12): 1650-69.
 27. Schranz M, Bakry R, Creus M, Bonn G, Vogel W, Zoller H. Activation and inactivation of the iron hormone hepcidina: biochemical characterization of prohepcidin cleavage and sequential degradation to N-terminally truncated hepcidina isoforms. *Blood Cells Mol Dis* 2009; 43: 169-79.
 28. Valore EV, Ganz T. Posttranslational processing of hepcidin in human hepatocytes is mediated by the prohormone convertase furin. *Blood Cells Mol Dis* 2008; 40: 132-38.
 29. Collins JF, Wessling-Resnick M, Kutson MD. Hepcidin regulation of iron transport. *J Nutr* 2008; 138(11): 2284-8.
 30. Wessling-Resnick M. Iron homeostasis and the inflammatory response. *Ann Rev Nutr* 2010; 30: 105-22.
 31. Ward DM, Kaplan J. Ferroportin-mediated iron transport: expression and regulation. *Biochem Biophys Acta* 2012; 1823(9): 1426-33.
 32. Shanmugam NK, Cherayil BJ. Serum-induced up-regulation of hepcidin expression involves the bone morphogenetic protein signaling pathway. *Biochem Biophys Res Commun* 2013; 441(2): 383-6.
 33. Ganz T. Hepcidin and iron metabolism, 10 years later. *Blood* 2012; 117(17): 4425-33.
 34. Nemeth E, Ganz T. Regulation of iron metabolism by hepcidin. *Ann Rev Nutr* 2006; 26: 323-42.
 35. Yu-Quian, L, Yan-Zhong C, Bin Z, Hai-Tao W, Xiang L. Does hepatic hepcidina play an important role in exercise-associated anemia in rats? *Int J Sport Nutr Exerc Metab* 2011; 21: 19-26.
 36. Hashizume M, Uchiyama Y, Horai N, Tomosugi N, Mihara M, Tocilizumab A. A humanized anti-interleukin-6 receptor antibody, improved anemia in monkey arthritis by suppressing IL-6 induced hepcidin production. *Rheumatol Int* 2009; 30: 917-23.
 37. Song SN, Tomosugi N, Kawabata H, Ishikawa T, Nishikawa T, Yoshizaki K. Downregulation of hepcidin resulting from longterm treatment with an IL-6 receptor antibody (focilizumab) improves anemia of inflammation in multicentric Castleman disease. *Blood* 2010; 116(18): 3627-34.
 38. Robson-Ansley P, Barwood M, Eglin C, Ansley L. The effect of carbohydrate ingestion on the interleukin-6 response to a 90-min run time trial. *International J Sports Physiol Perform* 2009; 4: 186-94.
 39. Khalil A, Goodhand JR, Wahed M, Yeung J, Ali FR, Rampton DS. Efficacy and tolerability of intravenous iron dextran and oral iron in inflammatory bowel disease: a case-matched study in clinical practice. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2011; 23(11): 1029-35.
 40. Banzet S, Sanchez H, Chapot R, Bigard X, Vaulont S, Koulmann N. Interleukin-6 contributes to hepcidina mRNA increase in response to exercise. *Cytokine*, 2012; 58(2): 158-61
 41. Fisher CP. Interleukin-6 in acute exercise and training: What is the biological relevance? *Exerc Immunol Rev* 2006; 12: 6-33.
 42. Roecker L, Meier-Buttermilch R, Bretchel 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.
 43. Peeling P, Dawson W, Goodman C, Landers G, Wiegerenick ET, Swinkels DW, Trinder D. Effects of exercise on hepcidina response and iron metabolism during recovery. *Int J Sports Nutr Exerc Metab* 2009c; 19(6): 583-97.
 44. Peeling P, Dawson B, Goodman C, Landers G, Wiegerenick ET, Swinkels DW, Trinder D. Cumulative effects of consecutive running sessions on hemolysis, inflammation and hepcidin activity. *Eur J Appl Physiol* 2009; 106: 51-9.
 45. 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.
 46. Peeling P, Dawson W, Goodman C, Landers G, Wiegerenick ET, Swinkels DW, Trinder D. Training Surface and Intensity: Inflammation, Hemolysis, and

- Hepcidin Expression. *Med Sci Sports Exerc* 2009; 41: 1138-45.
47. Troadec MB, Lainé F, Daniel V, Rochcongar P, Ropert M, Cabillic F, Perrin M, Morcet J, Loréal O, Olbina G, Westerman M, Nemeth E, Ganz T, Brissot P. Daily regulation of serum and urinary hepcidin is not influenced by submaximal cycling exercise in humans with normal iron metabolism. *Eur J Appl Physiol* 2010; 106: 435-44.
 48. Sim M, Dawson B, Landers G, Swinkels DW, Tjasma H, Trinder D, Peeling P. Effect of exercise modality and intensity on postexercise interleukin-6 and hepcidina levels. *Int J Sports Nutr Exerc Metab* 2013; 23: 178-86.
 49. Robson-Ansley P, Walsh Q, Sala D. The effect of carbohydrate ingestion on plasma interleukin-6, hepcidina and iron concentrations following prolonged exercise. *Cytokine*, 2011; 53(2): 196-200.
 50. Sim M, Dawson B, Landers G, Swinkels DW, Tjalsma H, Trinder D, Peeling P. The effects of carbohydrate ingestion during endurance running on post-exercise inflammation and hepcidina levels. *Eur J Appl Physiol* 2012; 12: 1289-98.
 51. Bishop NC, Walsh NP, Haines DL, Richards EE, Gleeson M. Pre-exercise carbohydrate status and immune responses to prolonged cycling: II Effect on plasma cytokine concentration. *Int J Sports Nutr Exerc Metab* 2001; 11: 503-12.
 52. Robson-Ansley P, Barwood M, Eglin C, Ansley L. The effect of carbohydrate ingestion on the interleukin-6 response to a 90-min run time trial. *Internationa J Sports Physiolol Perform* 2009; 4: 186-94.
 53. Antosiewicz J, Kaczor JJ, Kasprovicz K, Laskowski R, Kujach S, Luszczuk M, Radziminski L, Ziemann E. Repeated "all out" interval exercise causes an increase in serum hepcidin concentration in both trained and untrained men. *Cell Immunol* 2013; 283(1-2): 12-7.
 54. Newlin MK, Williams S, McNamara T, Tjalsma H, Swinkels DW, Haymes EM. The effects of acute exercise bouts on hepcidina in women. *Int J Sports Nutr Exerc Metab* 2012; 22: 79-89.
 55. Kasprovicz K, Ziemann E, Ratkowski W, Laskowski R, Kaczor JJ, Dadci R, Antosiewicz J. Running a 100-km-ultra-marathon induces an inflammatory response but does not raise the level of the plasma iron-regulatory protein hepcidina. *J Sports Med Phys Fitness* 2013; 53: 533-7.
 56. Sim M, Dawson B, Landers G, Swinkels DW, Tjasma H, Yeap BB, Trinder D, Peeling P. Oral contraception does not alter typical post-exercise interleukin-6 and hepcidin levels in females. *J Sci Med Sports* 2013; Nov 28 [Epub ahead of print].
 57. Sim M, Dawson B, Landers G, Trinder D, Peeling P. Iron regulation in athletes: exploring the menstrual cycle and effects of different exercise modalities on hepcidin production. *Int J Sports Nutr Exerc Metab* 2013; Sep 30 [Epub ahead of print].
 58. Badenhorst CE, Dawson W, Goodman C, Sim M, Cox GR, Gore CJ, Tjalsma H, Swinkels DW, Peeling P. Influence of post-exercise hypoxic exposure on hepcidina response in athletes. *Eur J Appl Physiol* 2014; Feb 1 [Epub ahead of print].
 59. Ma X, Patterson KJ, Gieschen KM, Bodary P. Are serum hepcidina levels chronically elevated in collegiate female distance runners? *Int J Sports Nutr Exerc Metab* 2013; 23: 513-21.
 60. Anschuetz S, Rodgers CD, Taylor AW. Meal Composition and Iron Status of Experienced Male and Female Distance Runners. *J Exerc Sci Fitness* 2010; 8(1): 25-33.
 61. Vidal Miñana MC, Farré Rovira R. Evaluación antropométrica del estado nutricional y estimación de las ingestas de hierro y de vitamina C de mujeres posmenopáusicas y hombres mayores de 45 años. *Nutr Hosp* 2001; 15: 162-9.
 62. Hallberg L. Bioavailability of dietary iron in man. *Ann Rev Nutr* 1981; 1: 123-47.
 63. García-Casal MN, Layrisse M, Solano L, Baron MA, Arguello F, Llovera D. Vitamin A and beta-carotene can improve non-heme iron absorption from rice, wheat and corn by humans. *J Nutr* 1998; 128(3): 646-50.
 64. Hallberg L, Rossander T, Hulten L, Brune M, Gleerup A. Inhibition of haem-iron absorption in man by calcium. *Br J Nutr*, 1993; 69: 533-40.
 65. Escudero E, González P. La fibra dietética. *Nutr Hosp* 2006; 21(2): 61-72.
 66. Vila M, Quintana M. Dietary iron intake in adolescent women in educational institutions. *An Fac Med* 2008; 69(3): 172-175.
 67. Lombardi-Boccia G, Martínez-Domínguez B, Aguzzi A. Total heme and non-heme iron in raw and cooked meats. *J Food Sci* 2002; 67, 1738-41.
 68. Purchas RW, Simcock DC, Knight TW, Wilkinson BHP. Variation in the form of

- iron in beef and lamb meat and losses of iron during cooking and storage. *Int J Food Sci Technol* 2003; 38: 827-37.
69. Heather J, Petrie MS, Strover EA, Craig A. Nutritional Concerns for the Child and Adolescent Competitor. *Nutrition* 2004; 20: 620-31.
 70. Lin L, Valore EV, Nemeth E, Goodnough JB, Gabayan V, Ganz T. Iron transferrin regulates hepcidin synthesis in primary hepatocyte culture through hemojuvelin and BMP2/4. *Blood* 2007; 110: 2182-9.
 71. Chicharro JL, Hoyos J, Gómez-Gallego F, Villa JG, Bandrés F, Celaya P, Jiménez F, Alonso JM, Córdova A, Lucia A. Mutations in the hereditary haemochromatosis gene HFE in professional endurance athletes. *Br J Sports Med* 2004; 38: 418-21.
 72. Nicolas G, Viatte L, Lou DQ, Bennoun M, Beaumont C, Kahn A, Andrews NC, Vaulont S. Constitutive hepcidin expression prevents iron overload in a mouse model of hemochromatosis. *Nat Genet* 2003; 34(1): 97-101.
 73. Darshan D, Anderson GJ. Interacting signals in the control of hepcidina expression. *Biometals* 2009; 22(1): 77-87.
 74. Talbot NP, Lakhil S, Smith TG, Privat C, Nickol AH, Rivera-Ch M, León-Verlarde F, Dorrington KL, Mole DR, Robbins PA. Regulation of hepcidin expression at high altitude. *Blood* 2012; 119(3): 857-60.

Referencias totales citadas: 74.

Referencias citadas correspondientes a la Rev Ib CC Act Fis Dep: 0.