

HEPCIDINA: HORMONA REGULADORA DEL METABOLISMO DEL HIERRO EN EL DEPORTISTA

HEPCIDIN: REGULATORY HORMONE TO IRON METABOLISM IN THE ATHLETES

Domínguez, R., Muñoz-Maté, J.L.

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: rdomlher@uax.es

Muñoz-Maté, J.L. 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.

2 INTRODUCCIÓN

3 La nutrición cobra una enorme importancia a la
4 hora de asegurar un correcto estado de salud y
5 de rendimiento en el deportista ⁽¹⁾. En el caso de
6 los micronutrientes (vitaminas y minerales) un
7 estado deficitario puede llevar consigo la
8 disminución del rendimiento tanto físico ⁽²⁾ como
9 mental ⁽³⁾, debido a las numerosas funciones que
10 éstos elementos desempeñan en el organismo
11 ⁽⁴⁾.

12
13 En cuanto al hierro se refiere, si consideramos las
14 funciones en las que interviene en el organismo
15 destacaríamos las relacionadas con el transporte
16 de oxígeno ⁽⁵⁾, debido a que forma parte
17 constituyente de la hemoglobina y la mioglobina
18 ^(6,7). Es por ello que un rendimiento óptimo
19 dependerá de un correcto estado de todos los
20 parámetros relacionados con el metabolismo del
21 hierro ⁽⁸⁾, debido a su directa relación con el
22 $VO_{2m\acute{a}x}$.

23
24 El $VO_{2m\acute{a}x}$, se define como la cantidad más
25 elevada de oxígeno que el organismo es capaz
26 de absorber, transportar y consumir por unidad
27 de tiempo ⁽⁹⁾. Este parámetro fisiológico reflejará
28 la capacidad cardiorrespiratoria ⁽¹⁰⁾, siendo el
29 principal factor limitante del rendimiento en
30 deportistas de resistencia ^(11,12). A su vez, se ha
31 propuesto que el transporte de oxígeno será uno
32 de los factores que condicionará el $VO_{2m\acute{a}x}$,
33 cobrando un especial papel el gasto cardíaco ⁽¹³⁾
34 y, concretamente, los niveles de hemoglobina ⁽¹⁴⁾.
35 De este modo, se ha cuantificado que
36 incrementos de 1 gramo en la hemoglobina total
37 se asocia con incrementos de $4 \text{ ml}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ en
38 el $VO_{2m\acute{a}x}$ ⁽¹⁵⁾.

39
40 Si nos fijamos en las tasas de deficiencia de
41 hierro, nos encontramos que ésta es la
42 deficiencia nutricional más frecuente en la
43 población mundial ⁽¹⁶⁾. En el caso de la población
44 deportista puede llegar a afectar hasta a un tercio
45 de la misma ⁽¹⁷⁾, proponiéndose al ejercicio como
46 un factor capaz de inducir cambios en los
47 parámetros hematológicos ⁽¹⁸⁾. De este modo, se
48 ha observado que los parámetros sanguíneos
49 relacionados con el metabolismo del hierro
50 pueden disminuir a lo largo de una temporada de
51 entrenamiento ^(19,20).

52
53 Uno de los objetivos en la preparación del
54 deportista debería ser mantener los parámetros
55 relacionados con el metabolismo del hierro
56 estables dentro de unos valores óptimos tanto
57 durante la temporada de entrenamiento ⁽²¹⁾, como
58 en competición. Y es que, debemos de
59 considerar que en un grupo de remeros
60 altamente entrenados, aquéllos que presentaban
61 disminuidos éstos parámetros a lo largo de la
62 temporada fueron capaces de realizar una menor
63 carga de entrenamiento ⁽²²⁾. Por su parte,
64 anteriormente, se observó que en un grupo de

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

71
72 A comienzos de siglo se descubrió una nueva
73 hormona relacionada con el metabolismo del
74 hierro: la hepcidina ^(24,25). Dicha hormona se
75 segrega en el hígado y, la isoforma más
76 importante es la hepcidina-25 que se encuentra
77 formada por 25 aminoácidos y 4 puntos disulfuros
78 ⁽²⁶⁾. Las otras 2 isoformas hepcidina-20 y
79 hepcidina-22 se encuentran en niveles muy
80 inferiores y únicamente mostrarán incrementos
81 significativos de sus síntesis en situaciones de
82 importantes incrementos en la síntesis de
83 hepcidina-25 ^(27,28).

84
85 El mecanismo de acción de la acción de la
86 hepcidina es la degradación de la ferroportina
87 ^(29,30). La ferroportina es un canal encargado de
88 transportar el hierro de los enterocitos
89 duodenales y el proveniente de los macrófagos al
90 suero ⁽³¹⁾. Es por ello que, estados crónicamente
91 elevados de hepcidina provocarán estados
92 ferropénicos ⁽³²⁾. Por el contrario, alteraciones en
93 la síntesis de hepcidina, como la observada en
94 los pacientes de hemocromatosis, se asocia con
95 sobrecargas de hierro ⁽³³⁾. Por tanto, nos
96 encontramos ante una hormona que se
97 comportará como la principal reguladora en los
98 procesos de absorción del hierro ^(34,35).

99
100 Dado que unos niveles elevados de hepcidina
101 puede desembocar en estados ferropénicos ⁽³⁶⁾,
102 el objetivo del presente trabajo de revisión
103 bibliográfica ha sido el de estudiar aquellas
104 investigaciones que han analizado la respuesta
105 de la hepcidina al ejercicio.

107 MATERIAL Y MÉTODOS

108
109 Para la búsqueda de información hemos
110 realizado una búsqueda en las base de datos
111 Dialnet, Pubmed, Scielo, Scopus, SportDiscus y
112 Web of Science mediante palabras clave
113 incluidas en el Medical Subjects Headings
114 (MeSH). La estrategia de búsqueda fue la
115 siguiente "hepcidin AND (iron deficiency OR
116 sports OR exercise OR training OR endurance
117 OR strength)".

118
119 De los 73 artículos que encontramos, únicamente
120 13 cumplieron los criterios de selección. En el
121 gráfico 1, podemos observar los criterios de
122 exclusión que propusimos:

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

128
129
130
131

- 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.

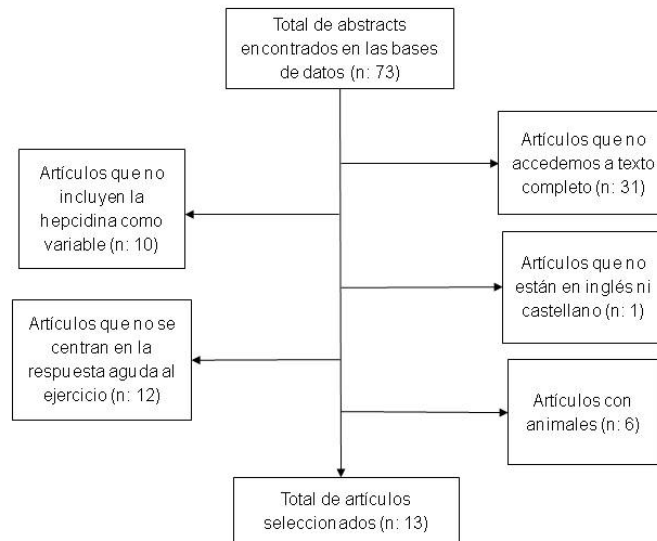


Fig. 1.- Criterios seguidos en la selección de estudios que conforman el estudio

132

133 134 **RESPUESTA DE LA HEPCIDINA AL** 135 **EJERCICIO**

136
137 La inflamación es uno de los factores que
138 inducen a la síntesis de hepcidina ^(37,38) en un
139 intento por disminuir las reservas de hierro, dado
140 que éste nutriente será esencial para la
141 supervivencia de agentes patógenos ⁽³⁹⁾. De este
142 modo, se ha observado como muchas
143 enfermedades crónicas cursan con una anemia
144 por inflamación ⁽⁴⁰⁾. En monos y ratas con anemia
145 debida a una enfermedad crónica, la inyección de
146 bloqueadores de Interleukina-6 (IL-6) se
147 normalizan los niveles elevados de hepcidina,
148 aumentando los parámetros relacionados con el
149 metabolismo del hierro ^(37,41). Por tanto, a raíz de
150 la relación existente entre los niveles de
151 hepcidina con los de (IL-6) y proteína C-reactiva
152 (PCR) ⁽⁴⁰⁾, y a que el ejercicio induce a una
153 respuesta inflamatoria elevando los niveles de
154 citocinas ⁽⁴²⁾, Roecker y cols. ⁽⁴³⁾ quisieron
155 comprobar el efecto de correr una maratón sobre
156 los niveles de hepcidina.

157
158 En ese primer estudio, la muestra estuvo
159 conformada por corredoras entrenadas que
160 participaron en una maratón. Como resultado se
161 encontraron sujetos *responder* (10/14) y *non-*
162 *responder* (4/14), coincidiendo las non-responder
163 coincidía con aquellas deportistas que
164 presentaban valores de inicio significativamente
165 elevados de hepcidina ⁽⁴³⁾. Posteriormente, en un
166 estudio que incluyó a una muestra de corredores
167 (hombres y mujeres) se

168

169 observó un incremento en los niveles de
170 hepcidina tras realizar una sesión de carrera que
171 consistió en 15 minutos al 75-80%
172
173 frecuencia cardíaca máxima ($FC_{m\acute{a}x}$) + 45 minutos
174 al 85-90% $FC_{m\acute{a}x}$ ⁽⁴⁴⁾. Dicho aumentos
175 significativos en los niveles de hepcidina se
176 acompañaron de incrementos en los niveles de
177 IL-6 ⁽⁴⁴⁾. Sin embargo, en dicho estudio se
178 comprobó que la respuesta de la hepcidina se
179 atenuó en los sujetos que presentaban
180 deficiencia de hierro (P2009c), con un pico a las
181 6 horas postejercicio ⁽⁴⁴⁾.

182

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

196

197 Dado que el hierro libre proveniente de una
198 hemólisis incrementada pudiese incrementar una
199 respuesta inflamatoria ⁽⁴⁶⁾, este mismo grupo de
200 investigadores quiso comprobar si correr en dos
201 superficies distintas (asfalto vs hierba) pudiese
202 alterar la síntesis de hepcidina ⁽⁴⁷⁾. En dicho

203 estudio, un grupo de corredores corrió una
204 distancia de 10 km al 75-80% $VO_{2máx}$ tanto en
205 hierba como en asfalto, al tiempo que, también,
206 realizaron 10 series de 1 km al 90-95% $VO_{2máx}$.
207 En dicho estudio, se produjeron incrementos
208 superiores en los niveles de hepcidina, hemólisis
209 e inflamación, al ejercitarse a una mayor
210 intensidad (90-95% $VO_{2máx}$) no influyendo el tipo
211 de ejercicio ⁽⁴⁷⁾. En este contexto, ganó en
212 importancia el hecho de que la mayor hemólisis
213 debido al ejercicio pudiese incrementar la
214 respuesta inflamatoria y de la hepcidina ⁽⁴⁷⁾.
215
216 Troadec y cols. ⁽⁴⁸⁾, por su parte, encontraron que
217 una sesión de 45 minutos al 60% de la frecuencia
218 cardíaca de reserva en cicloergómetro no fue
219 suficiente para afectar a los niveles de hepcidina
220 ni de IL-6. En dicho estudio, los autores sugieren
221 que el carácter poco excéntrico del
222 cicloergómetro, en comparación con la carrera,
223 podría explicar esta ausencia de respuesta. Sin
224 embargo, posteriormente, otro estudio tuvo por
225 objetivo comparar el efecto de dos modalidades
226 diferentes de ejercicio (carrera vs cicloergómetro)
227 a dos intensidades diferentes (65% $VO_{2máx}$ vs
228 85% $VO_{2máx}$) ⁽⁴⁹⁾.
229
230 Se comprobó que el grupo que se ejercitó a baja
231 intensidad en cicloergómetro (60 minutos al 65%
232 $VO_{2máx}$) mostró significativamente una menor
233 respuesta hemolítica con respecto al grupo que
234 se ejercitó en carrera a alta intensidad (8 x 3
235 minutos al 85% $VO_{2máx}$). Igualmente, se
236 comprobó que ejercitarse a una intensidad
237 elevada (8 x 3 minutos al 85% $VO_{2máx}$) en carrera
238 vs cicloergómetro presenta una mayor respuesta
239 en los niveles de IL-6 ⁽⁴⁹⁾. Sin embargo, a pesar
240 de las diferencias en estos parámetros, no existió
241 diferencia en los niveles de hepcidina,
242 considerándose que ésta se incrementaba
243 independientemente de las 4 condiciones de
244 ejercicio ⁽⁴⁹⁾.
245
246 El anterior estudio, se realizó después de dos
247 estudios previos en los que se intentó sin éxito
248 poder influir sobre la síntesis de hepcidina
249 (reduciéndola) al realizar una sesión de ejercicio
250 de larga duración e intensidad tras siguiendo un
251 plan de hidratación con agua o una solución de
252 agua mezclada con hidratos de carbono ^(50,51). La
253 hipótesis de que una reposición hídrica con una
254 solución con hidratos de carbono pudiese
255 atenuar la respuesta de la hepcidina al ejercicio
256 tenía su base en que, anteriormente se había
257 observado como dicha práctica era efectiva a la
258 hora de disminuir los niveles de IL-6 postejercicio
259 ^(52,53). Sin embargo, en ninguno de los dos
260 estudios señalados, dicha práctica afectó a la
261 respuesta de la hepcidina al ejercicio ^(50,51).
262
263 En cuanto al efecto de la duración del ejercicio
264 sobre la respuesta de la hepcidina, Antosiewicz y
265 cols. ⁽⁵⁴⁾ han comprobado que tan solo 3 series

266 de Wingate con 4,5 minutos de recuperación son
267 suficientes para provocar incrementos
268 significativos en los niveles de hepcidina tanto en
269 población sedentaria como en judocas
270 entrenados. Anteriormente, Newlin y cols. ⁽⁵⁵⁾
271 observaron como en un grupo de mujeres, una
272 sesión de 120 minutos de carrera al 65% $VO_{2máx}$
273 produce una respuesta más acentuada en los
274 niveles de hepcidina en comparación con una
275 sesión de 60 minutos a la misma intensidad que,
276 a su vez, también fue suficiente para inducir a un
277 incremento en la síntesis con respecto a los
278 valores iniciales.
279
280 Sin embargo, un estudio que tomó medidas de
281 los niveles de hepcidina durante y al finalizar una
282 carrera a pie de 100 km en corredores
283 entrenados, no observó alteraciones en los
284 niveles de hepcidina, a pesar de que sí se
285 comprobó una respuesta incrementada tanto en
286 los niveles de IL-6 como PCR ⁽⁵⁶⁾. Si nos fijamos
287 a la duración de dicha prueba, comprobamos que
288 dicho factor obliga a que la intensidad de ejercicio
289 deba de ser baja, situándose ésta seguramente,
290 en torno al primer umbral ventilatorio. Si
291 consideramos éste resultado junto al encontrado
292 por Troadec y cols. ⁽⁴⁸⁾, en el que no se encontró
293 alteraciones en los niveles de hepcidina tras
294 ejercitarse a una intensidad de ejercicio del 60%
295 de la frecuencia cardíaca de reserva, podríamos
296 pensar que la respuesta de la hepcidina al
297 ejercicio tendría lugar a partir de una determinada
298 intensidad de ejercicio, que podríamos
299 denominar *intensidad umbral* y situarse en torno
300 al 65% $VO_{2máx}$.
301
302 También, recientemente, se ha observado que la
303 respuesta de la hepcidina en mujeres tras realizar
304 una sesión de ejercicio de 40 minutos al 75%
305 $VO_{2máx}$ no se vio afectado por la ingesta de
306 anticonceptivos orales ⁽⁵⁷⁾. De este modo, dado
307 que a muchas deportistas se les pudiese
308 recomendar este tipo de tratamiento hormonal,
309 demostrada su efectividad a la hora de reducir las
310 pérdidas por sangrado durante la menstruación
311 ⁽⁵⁸⁾, podemos pensar que éstas no presentarán
312 alteraciones en los procesos de absorción ⁽⁵⁷⁾.
313
314 El último estudio realizado sobre la materia, en
315 proceso de impresión aún ⁽⁵⁹⁾ (Badenhorst,
316 2014), se ha centrado en analizar la respuesta de
317 la hepcidina postejercicio tras seguir una
318 recuperación en condiciones de normoxia o de
319 hipoxia intermitente, a unas concentraciones de
320 oxígeno similares a las encontradas a una altitud
321 de 2900 m. En dicho estudio, se ha comprobado
322 como tras realizar una sesión de 8 series de 3
323 minutos al 85% $VO_{2máx}$ a la tres horas se produce
324 un incremento significativo de los niveles de
325 hepcidina, si bien, dicho incremento es
326 significativamente menor tras seguir una
327 recuperación en una condición de hipoxia

328intermitente en comparación con respecto a una
329situación de normoxia ⁽⁵⁹⁾ (Badenhorst, 2014).

331 APLICACIONES PRÁCTICAS

332
333A la vista del conocimiento actual, en el deporte
334el foco de atención no debe centrarse
335únicamente en el consumo de hierro sino en
336favorecer situaciones en las que el organismo es
337capaz de absorber hierro. Y, ello pasa por
338controlar los niveles de hepcidina, dado que
339valores crónicamente elevados,
340independientemente del contenido de la dieta,
341conducirán a estados ferropénicos ^(36,60).

342
343Por ello, la primera medida debería ser la de
344brindarle al deportista una adecuada educación
345nutricional que tenga en cuenta aquellos factores
346que favorecen la absorción del hierro, para
347potenciar su consumo, y de aquellos que
348dificultarán la absorción con intención de
349disminuirlos ⁽⁶¹⁾. En este contexto, habría que
350indicar que los factores que favorecen la
351absorción del hierro son la vitamina C ⁽⁶²⁾, el
352denominado *factor carne* (referido a una serie de
353componentes de la carne y el pescado) ⁽⁶³⁾, la
354vitamina A y los beta-carotenos ⁽⁶⁴⁾. Por el
355contrario, entre los factores que dificultan la
356intensidad encontramos al calcio ⁽⁶⁵⁾, la fibra ⁽⁶⁶⁾,
357los polifenoles ⁽⁶⁷⁾, el cocinado prolongado y el
358congelado ^(68,69).

359
360El hierro de la dieta debería de ser el más
361importante ⁽⁷⁰⁾, dado que la ingesta excesiva de
362hierro, como la proveniente de la ingesta de
363suplementos, se asociará con aumentos en los
364niveles de hepcidina ⁽⁷¹⁾. Es más, se ha
365observado que en deportistas que se han
366suplementado a lo largo de toda su vida deportiva
367se ha encontrado una mayor prevalencia del gen
368HFE, relacionado con la hemocromatosis
369hereditaria ⁽⁷²⁾ y que, seguramente, podría verse
370influido por la hepcidina. Y es que debemos de
371saber que las alteraciones en dicho gen se
372asocian con alteraciones en la capacidad de
373síntesis de hepcidina ⁽⁷³⁾.

374
375En base a los estudios llevados a cabo por Sim y
376cols. ^(57,58), también, podríamos pensar que en
377mujeres que presentan pérdidas de hierro muy
378elevadas a través de la menstruación, podrían
379recurrir al uso de anticonceptivos orales siempre
380y cuando el médico-deportivo lo considere como
381una medida oportuna.

382
383Tampoco, debemos de olvidarnos del reciente
384estudio que ha estudiado el efecto de realizar una
385exposición a un protocolo de hipoxia intermitente
386tras una sesión de ejercicio ⁽⁵⁹⁾. Dicho estudio,
387junto con aquellos que han observado como
388condiciones de hipoxia atenúan la respuesta de
389la hepcidina ^(74,75), abren una línea de
390investigación muy interesante que debería

391estudiar la utilización de este tipo de protocolos
392para regular los niveles de hepcidina y,
393posiblemente, mejorar el estado férrico de los
394deportistas.

395
396Sin embargo, para el entrenador, será de vital
397importancia, controlar todos aquellos parámetros
398relacionados con la síntesis de hepcidina sobre
399los que directamente puede acceder. De este
400trabajo de revisión, podemos apreciar como el
401tipo de modalidad deportiva no parece afectar a
402la síntesis de hepcidina, por lo que, no existen
403argumentos para recomendar modalidades
404deportivas de menor impacto en aquellos sujetos
405que presentan anemia o ferropenia. Debemos de
406considerar que dicha recomendación que se ha
407dado frecuentemente en el contexto deportivo,
408bajo la base de que podrían reducir las pérdidas
409derivadas de la hemólisis, no han podido ser
410comprobadas ^(47,49).

411
412Sin embargo, sí parece que la intensidad de
413ejercicio pudiese ser un factor muy importante
414que afecta a la síntesis de hepcidina. Se ha
415propuesto una intensidad *umbral*, situada en
416torno al 65% del $VO_{2máx}$ y que podría ser la
417intensidad a partir de la cual se dificultarían los
418procesos de absorción del hierro. Por esta razón,
419en aquellos deportistas con bajos niveles de
420hierro o, simplemente a nivel preventivo, una
421recomendación para entrenador más que reducir
422la carga de entrenamiento en relación al volumen
423de entrenamiento sería realizarlo en base al
424volumen. De este modo, sesiones de ejercicio de
425baja intensidad, no afectarán a la homeostasis
426del hierro corporal.

427
428En cuanto al tiempo de recuperación entre
429sesiones de ejercicio, la recomendación dada por
430Peeling y cols. ⁽⁴⁴⁾ en la que se propone 12 horas
431como el tiempo mínimo entre sesiones de
432ejercicio habría que tomarlo con cautela. De este
433modo, no será lo mismo el tiempo entre sesiones
434que no afectan a la síntesis de hepcidina ($< 65\%$
435 $VO_{2máx}$) que aquellas que sí tienen un efecto
436directo ($> 65\% VO_{2máx}$). Además, debemos de
437considerar que si a las 6 horas todavía se
438encuentran elevados los niveles de hepcidina ⁽⁴⁵⁾,
439intervalos de 12 horas, aunque aseguren una
440normalización de los niveles de hepcidina, darán
441intervalos muy pequeños con niveles de
442hepcidina bajos, lo que seguramente pudiese
443afectar negativamente a las reservas de hierro
444del deportista.

445 446 447 CONCLUSIÓN

448
449El ejercicio constituye un factor que afecta a la
450síntesis de hepcidina, provocando incrementos a
451intensidades superiores al 65% $VO_{2máx}$. Conocer
452la respuesta de la hepcidina al ejercicio, así como
453su tiempo de latencia, nos brindará información

454 acerca de cuáles son los momentos óptimos para
455 la absorción del hierro. De este modo, con objeto
456 de prevenir posibles estados deficitarios es
457 fundamental incluir la hepcidina a la organización
458 y control del entrenamiento deportivo, pudiendo
459 prevenir posibles estados ferropénicos y
460 asegurando un correcto rendimiento deportivo.

461

462 REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

463

464 1. American College of Sport Medicine.
465 Joint position statement: nutrition and
466 athletic performance. American College
467 of Sport Medicine, American Dietetic
468 Association, and Dietitians of Canada.
469 Med Sci Sports Exerc 2000; 32:2130-
470 45.
471 2. Lukaski HC. Vitamin and mineral status:
472 effects on physical performance. *Nutrition*
473 2004; 20:632-44.
474 3. Bourre JM. The role of nutritional
475 factors on the structure and function of
476 the brain: an update on dietary
477 requirements. *Rev Neurol* 2004; 160:
478 767-92.
479 4. Nuviala RJ, Lapieza MG, Bernal E.
480 Magnesium, Zinc, and Cooper status in
481 Women involved in different Sports. *Int*
482 *J Sport Nutr* 1999; 9:295-309.
483 5. Domínguez R. Hemólisis en el deporte:
484 una revisión bibliográfica. *Rev*
485 *Rendimiento Dep* 2013; 27(1).
486 6. Anker SD, Comin CJ, Filippatos G,
487 Willenheimer R, Dickstein K, Drexler H,
488 Ponikowski P, FAIR- HF Trial
489 Investigators. Ferric carboxymaltose in
490 patients with heart failure and iron
491 deficiency. *New Eng J Med* 2009; 361:
492 2436-48.
493 7. Schumacher YO, Schmid A, Granthwohl
494 D, Bültermann D, Berg A. Hematological
495 indices and iron status in athletes of
496 various sports and performance. *Med*
497 *Sci Sports Exerc* 2002; 34: 869-75.
498 8. Mercer KW, Densmore JJ. Hematologic
499 disorders in the athlete. *Clin Sports Med*
500 2005; 24(3): 599-621.
501 9. Pallarés JG, Morán-Navarro R.
502 Propuesta metodológica para el
503 entrenamiento de la resistencia
504 cardiorrespiratoria. *J Sport Health Res*
505 2012; 4(2):119-36.
506 10. Bisi MC, Stagni R, Gnudi G. Automatic
507 detection of maximal oxygen uptake and
508 ventilatory threshold. *Comput Biol*
509 *Med.* 2011;41:18-23
510 11. Levine BD. VO_{2max} : what do we know,
511 and what do we still need to know? *J*
512 *Physiol* 2008; 586(1):25-34.
513 12. Wagner PD. New ideas on limitations to
514 VO_{2max} . *Exerc Sport Sci Rev* 2000;
515 28(1):10-4.

516

517

518

519

520

521

522

523

524

525

526

527

528

529

530

531

532

533

534

535

536

537

538

539

540

541

542

543

544

545

546

547

548

549

550

551

552

553

554

555

556

557

558

559

560

561

562

563

564

565

566

567

568

569

570

571

572

573

574

575

576

577

578

13. Spurway NC, Ekblom B, Noakes TD, Wagner PD. What limits VO_{2max} ? 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_{2max} . *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, Geyssant 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

- 579 overexpressed during iron overload. *J*
580 *Biol Chem* 2001; 276: 7811-9. 642
581 26. Kroot JC, Tjalsma H, Fleming R, 643
582 Swinkels DW. Hepcidin in human 644
583 disorders: diagnostic implications. *Clin*
584 *Chem* 2011; 57(12): 1650-69. 645
585 27. Schranz M, Bakry R, Creus M, Bonn G, 646
586 Vogel W, Zoller H. Activation and 647
587 inactivation of the iron hormone 648
588 hepcidina: biochemical characterization 649
589 of prohepcidin cleavage and sequential 650
590 degradation to N-terminally truncated 651
591 hepcidina isoforms. *Blood Cells Mol Dis* 652
592 2009; 43: 169-79. 653
593 28. Valore EV, Ganz T. Posttranslational 654
594 processing of hepcidin in human 655
595 hepatocytes is mediated by the 656
596 prohormone convertase furin. *Blood* 657
597 *Cells Mol Dis* 2008; 40: 132-38. 658
598 29. Collins JF, Wessling-Resnick M, Kutson 659
599 MD. Hepcidin regulation of iron 660
600 transport. *J Nutr* 2008; 138(11): 2284-8. 661
601 30. Wessling-Resnick M. Iron homeostasis 662
602 and the inflammatory response. *Ann*
603 *Rev Nutr* 2010; 30: 105-22. 663
604 31. Ward DM, Kaplan J. Ferroportin- 664
605 mediated iron transport: expression and 665
606 regulation. *Biochem Biophys Acta* 2012; 666
607 1823(9): 1426-33. 667
608 32. Shanmugam NK, Cherayil BJ. Serum- 668
609 induced up-regulation of hepcidin 669
610 expression involves the bone 670
611 morphogenetic protein signaling 671
612 pathway. *Biochem Biophys Res*
613 *Commun* 2013; 441(2): 383-6. 672
614 33. Ganz T. Hepcidin and iron metabolism, 673
615 10 years later. *Blood* 2012; 117(17): 674
616 4425-33. 675
617 34. Nemeth E, Ganz T. Regulation of iron 676
618 metabolism by hepcidin. *Ann Rev Nutr* 677
619 2006; 26: 323-42. 678
620 35. Yu-Quian, L, Yan-Zhong C, Bin Z, Hai- 679
621 Tao W, Xiang L. Does hepatic hepcidina 680
622 play an important role in exercise- 681
623 associated anemia in rats? *Int J Sport*
624 *Nutr Exerc Metab* 2011; 21: 19-26. 682
625 36. Hashizume M, Uchiyama Y, Horai N, 683
626 Tomosugi N, Mihara M, Tocilizumab A. 684
627 A humanized anti-interleukin-6 receptor 685
628 antibody, improved anemia in monkey 686
629 arthritis by suppressing IL-6 induced 687
630 hepcidin production. *Rheumatol Int* 688
631 2009; 30: 917-23. 689
632 37. Song SN, Tomosugi N, Kawabata H, 690
633 Ishikawa T, Nishikawa T, Yoshizaki K. 691
634 Downregulation of hepcidin resulting 692
635 from longterm treatment with an IL-6 693
636 receptor antibody (focilizumab) 694
637 improves anemia of inflammation in 695
638 multicentric Castleman disease. *Blood* 696
639 2010; 116(18): 3627-34. 697
640 38. Robson-Ansley P, Barwood M, Eglin C, 698
641 Ansley L. The effect of carbohydrate 699
700
701
702
703
704 ingestion on the interleukin-6 response
to a 90-min run time trial. *Internationa 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

- 705 hepcidina levels. *Int J Sports Nutr Exerc*
706 *Metab* 2013; 23: 178-86.
- 707 49. Robson-Ansley P, Walsh Q, Sala D. The
708 effect of carbohydrate ingestion on
709 plasma interleukin-6, hepcidina and iron
710 concentrations following prolonged
711 exercise. *Cytokine*, 2011; 53(2): 196-
712 200.
- 713 50. Sim M, Dawson B, Landers G, Swinkels
714 DW, Tjalsma H, Trinder D, Peeling P.
715 The effects of carbohydrate ingestion
716 during endurance running on post-
717 exercise inflammation and hepcidina
718 levels. *Eur J Appl Physiol* 2012; 12:
719 1289-98.
- 720 51. Bishop NC, Walsh NP, Haines DL,
721 Richards EE, Gleeson M. Pre-exercise
722 carbohydrate status and immune
723 responses to prolonged cycling: II Effect
724 on plasma cytokine concentration. *Int J*
725 *Sports Nutr Exerc Metab* 2001; 11: 503-
726 12.
- 727 52. Robson-Ansley P, Barwood M, Eglin C,
728 Ansley L. The effect of carbohydrate
729 ingestion on the interleukin-6 response
730 to a 90-min run time trial. *Internationa J*
731 *Sports Physiol Perform* 2009; 4: 186-
732 94.
- 733 53. Antosiewicz J, Kaczor JJ, Kasprovicz K,
734 Laskowski R, Kujach S, Luszczuk M,
735 Radziminski L, Ziemann E. Repeated
736 "all out" interval exercise causes an
737 increase in serum hepcidin
738 concentration in both trained and
739 untrained men. *Cell Immunol* 2013;
740 283(1-2): 12-7.
- 741 54. Newlin MK, Williams S, McNamara T,
742 Tjalsma H, Swinkels DW, Haymes EM.
743 The effects of acute exercise bouts on
744 hepcidina in women. *Int J Sports Nutr*
745 *Exerc Metab* 2012; 22: 79-89.
- 746 55. Kasprovicz K, Ziemann E, Ratkowski W,
747 Laskowski R, Kaczor JJ, Dadci R,
748 Antosiewicz J. Running a 100-km-ultra-
749 marathon induces an inflammatory
750 response but does not raise the level of
751 the plasma iron-regulatory protein
752 hepcidina. *J Sports Med Phys Fitness*
753 2013; 53: 533-7.
- 754 56. Sim M, Dawson B, Landers G, Swinkels
755 DW, Tjasma H, Yeap BB, Trinder D,
756 Peeling P. Oral contraception does not
757 alter typical post-exercise interleukin-6
758 and hepcidin levels in females. *J Sci*
759 *Med Sports* 2013; Nov 28 [Epub ahead
760 of print].
- 761 57. Sim M, Dawson B, Landers G, Trinder
762 D, Peeling P. Iron regulation in athletes:
763 exploring the menstrual cycle and
764 effects of different exercise modalities
765 on hepcidin production. *Int J Sports Nutr*
766 *Exerc Metab* 2013; Sep 30 [Epub ahead
767 of print].
- 768 58. Badenhorst CE, Dawson W, Goodman
769 C, Sim M, Cox GR, Gore CJ, Tjalsma H,
770 Swinkels DW, Peeling P. Influence of
771 post-exercise hypoxic exposure on
772 hepcidina response in athletes. *Eur J*
773 *Appl Physiol* 2014; Feb 1 [Epub ahead
774 of print].
- 775 59. Ma X, Patterson KJ, Gieschen KM,
776 Bodary P. Are serum hepcidina levels
777 chronically elevated in collegiate female
778 distance runners? *Int J Sports Nutr*
779 *Exerc Metab* 2013; 23: 513-21.
- 780 60. Anschuetz S, Rodgers CD, Taylor AW.
781 Meal Composition and Iron Status of
782 Experienced Male and Female Distance
783 Runners. *J Exerc Sci Fitness* 2010; 8(1):
784 25-33.
- 785 61. Vidal Miñana MC, Farré Rovira R.
786 Evaluación antropométrica del estado
787 nutricional y estimación de las ingestas
788 de hierro y de vitamina C de mujeres
789 posmenopáusicas y hombres mayores
790 de 45 años. *Nutr Hosp* 2001; 15: 162-9.
- 791 62. Hallberg L. Bioavailability of dietary iron
792 in man. *Ann Rev Nutr* 1981; 1: 123-47.
- 793 63. García-Casal MN, Layrisse M, Solano L,
794 Baron MA, Arguello F, Llovera D.
795 Vitamin A and beta-carotene can
796 improve non-heme iron absorption from
797 rice, wheat and corn by humans. *J Nutr*
798 1998; 128(3): 646-50.
- 799 64. Hallberg L, Rossander T, Hulten L,
800 Brune M, Gleerup A. Inhibition of haem-
801 iron absorption in man by calcium. *Br J*
802 *Nutr*, 1993; 69: 533-40.
- 803 65. Escudero E, González P. La fibra
804 dietética. *Nutr Hosp* 2006; 21(2): 61-72.
- 805 66. Vila M, Quintana M. Dietary iron intake
806 in adolescent women in educational
807 institutions. *An Fac Med* 2008; 69(3):
808 172-175.
- 809 67. Lombardi-Boccia G, Martínez-
810 Domínguez B, Aguzzi A. Total heme and
811 non-heme iron in raw and cooked
812 meats. *J Food Sci* 2002; 67, 1738-41.
- 813 68. Purchas RW, Simcock DC, Knight TW,
814 Wilkinson BHP. Variation in the form of
815 iron in beef and lamb meat and losses of
816 iron during cooking and storage. *Int J*
817 *Food Sci Technol* 2003; 38: 827-37.
- 818 69. Heather J, Petrie MS, Strover EA, Craig
819 A. Nutritional Concerns for the Child and
820 Adolescent Competitor. *Nutrition* 2004;
821 20: 620-31.
- 822 70. Lin L, Valore EV, Nemeth E, Goodnough
823 JB, Gabayan V, Ganz T. Iron transferrin
824 regulates hepcidin synthesis in primary
825 hepatocyte culture through hemojuvelin
826 and BMP2/4. *Blood* 2007; 110: 2182-9.
- 827 71. Chicharro JL, Hoyos J, Gómez-Gallego
828 F, Villa JG, Bandrés F, Celaya P,
829 Jiménez F, Alonso JM, Córdova A, Lucia
830 A. Mutations in the hereditary

- 831 haemochromatosis gene HFE in
832 professional endurance athletes. Br J
833 Sports Med 2004; 38: 418-21.
834 72. Nicolas G, Viatte L, Lou DQ, Bennoun
835 M, Beaumont C, Kahn A, Andrews NC,
836 Vaulont S. Constitutive hepcidin
837 expression prevents iron overload in a
838 mouse model of hemochromatosis. Nat
839 Genet 2003; 34(1): 97-101.
840 73. Darshan D, Anderson GJ. Interacting
841 signals in the control of hepcidina
842 expression. Biometals 2009; 22(1): 77-
843 87.
844 74. Talbot NP, Lakhali S, Smith TG, Privat C,
845 Nickol AH, Rivera-Ch M, León-Verlarde
846 F, Dorrington KL, Mole DR, Robbins PA.
847 Regulation of hepcidin expression at
848 high altitude. Blood 2012; 119(3): 857-
849 60.
850
851
852 **Referencias totales citadas: 74.**
853 **Referencias citadas correspondientes a la**
854 **Rev Ib CC Act Fis Dep: 0.**
855