

Impacto de la deficiencia del hierro en la función del músculo esquelético durante la actividad física.

Impact of iron deficiency on skeletal muscle function during physical activity.

Suad-Karime Téllez-Soleimán^{1,a}, Laura-Sofía Sierra-Álvarez^{1,a}, Isabella Piedrahita-Yusty^{1,a},
Natalia Jiménez-Cardozo^{2,a}

1. Estudiante de medicina, Semillero de Innovadores en Salud ISSEM.
 2. Médica, Magister en Ciencias Biomédicas, Doctora (c) en Ciencias Biomédicas, Profesora del Departamento de Ciencias Básicas de la Salud.
- a. Facultad de Ciencias de la Salud, Pontificia Universidad Javeriana Cali (Colombia).

CORRESPONDENCIA

Suad Karime Téllez Soleimán
ORCID ID <https://orcid.org/>
Facultad de Ciencias de la Salud
Pontificia Universidad Javeriana Cali (Colombia).
E-mail: suadtellez@javerianacali.edu.co

CONFLICTO DE INTERESES

Las autoras del artículo hacen constar que no existe, de manera directa o indirecta, ningún tipo de conflicto de intereses que pueda poner en peligro la validez de lo comunicado.

RECIBIDO: 29 de mayo de 2020.
ACEPTADO: 13 de agosto de 2021.

RESUMEN

Introducción: Las deficiencias de vitaminas y minerales afectan a una tercera parte de la población mundial y explican cerca de 7.3% de la carga global de la enfermedad y la de hierro afecta aproximadamente a 2 billones de personas en el mundo. Existe evidencia sobre la importancia del hierro en los procesos del músculo esquelético, sobre todo en la fosforilación oxidativa y en la generación de adenosina trifosfato (ATP). **Materiales y métodos:** Se realizó una búsqueda de artículos en las bases de datos como PubMed y Google Académico, empleando los términos MeSH “Physical work” “iron deficiency”, “athletes”, incluyendo ensayos clínicos, en humanos. **Resultados:** De un total de ocho artículos, tres evidenciaron una diferencia significativa en la capacidad física a favor de aquellos que presentaban unos niveles más altos de hierro en las pruebas séricas, un artículo no evidenció una diferencia significativa entre las concentraciones séricas de hierro y la capacidad física y cuatro mostraron que los participantes de los estudios que realizaban actividad física tenían una mayor incidencia de deficiencia de hierro, sugiriendo así que durante la actividad física hay mayor consumo y requerimientos de hierro. **Conclusión:** Existe una relación entre el consumo de hierro y la capacidad física, ya que aquellos que tienen niveles óptimos de hierro tienen un mejor rendimiento físico y aquellos con una exigencia física más alta son más propensos a padecer deficiencias de hierro.

Palabras clave: Deficiencia de hierro, actividad física, músculo esquelético, performance muscular.

ABSTRACT

Introduction: Vitamin and mineral deficiencies affect a third of the world's population and explains about 7.3% of the global burden of the disease; among these deficiencies, iron deficiency affects approximately 2 billion people worldwide. There is evidence on the importance of iron for the performance of skeletal muscle, its deficiency being associated with decreased physical capacity and muscle fatigue. **Materials and methods:** A search of articles was carried out in databases such as PubMed and Google Scholar, using the MeSH terms "Physical work" "iron deficiency", "athletes", including clinical trials, in humans. **Results:** Out of a total of eight articles, three showed a significant difference in physical capacity in favor of those with higher levels of iron in serum tests, two articles did not show a significant difference between serum iron concentrations and physical capacity and four showed that the participants in the studies that carried out physical activity had a higher incidence of iron deficiency, thus suggesting that during physical activity there is a greater consumption and requirement of iron. **Conclusion:** There is a relationship between iron consumption and physical capacity, since those athletes with optimal iron levels have better physical performance and those with a higher physical demand are more prone to suffer from iron deficiencies.

Key words: Iron deficiency, physical activity, skeletal muscle, muscular performance.

Téllez-Soleimán SK, Sierra-Álvarez LS, Piedrahita-Yusty I, Jiménez-Cardozo N. Impacto de la deficiencia del hierro en la función del músculo esquelético durante la actividad física. *Salutem Scientia Spiritus* 2021; 7(4):38-48.



La Revista *Salutem Scientia Spiritus* usa la licencia Creative Commons de Atribución – No comercial – Sin derivar:

Los textos de la revista son posibles de ser descargados en versión PDF siempre que sea reconocida la autoría y el texto no tenga modificaciones de ningún tipo.

INTRODUCCIÓN

Los micronutrientes se definen como aquellas sustancias necesarias en cantidades mínimas para asegurar el equilibrio homeostático y funcional del cuerpo, incluyéndose tanto las vitaminas, como varios minerales entre ellos el hierro.¹ Las deficiencias de vitaminas y minerales afectan a una tercera parte de la población mundial y explican cerca de 7,3% de la carga global de la enfermedad, índice evaluado por la OMS con el fin de ofrecer una imagen completa de la situación mundial, teniendo en cuenta el estado salud actual y el estado de salud ideal,² siendo especialmente críticas en situaciones o periodos de vida donde se requiera un mayor aporte nutricional, como el embarazo, la lactancia, la primera infancia, la edad escolar, adolescencia, el ejercicio, etc.³

En el caso particular del hierro, la deficiencia mundial es muy alta, aproximadamente del 30% al 50% de la anemia en adultos y en pacientes pediátricos es causada por la deficiencia de este mineral;⁴ en Colombia según la Encuesta Nacional de Situación Nutricional (ENSIN) 2010, la prevalencia en la población de 5 a 12 años fue del 3,5% sin diferencias significativas por etnia, ni sexo; encontrando una mayor prevalencia en la población Atlántica con un 5,2% y pacífica con un 5,0%.⁵ Se reconoce al hierro como un micronutriente necesario para múltiples funciones en la respuesta celular inmune, el metabolismo oxidativo y producción de hemoglobina (Hb) y mioglobina (Mb).³ Cuando las pérdidas o deficiencia de hierro exceden la absorción de este mismo en la dieta, se agota su almacenamiento, lo que deriva en una disminución en la producción de Hb, que por debajo de 12 g/dl para mujeres y 13 g/dl en hombres, se considera según la Organización Mundial de la Salud (OMS), anemia.^{6,7}

El hierro es de gran importancia en el rendimiento del músculo esquelético, reconocido como un tejido fundamental para la generación de fuerza y movimiento voluntario.⁸ Las vías metabólicas del músculo esquelético dependientes de hierro, son aquellas que involucran Hb y Mb, puntualmente para el transporte de oxígeno al músculo esquelético en ejercicio.⁹ Igualmente, el hierro se ve implicado en la producción oxidativa de adenosina trifosfato (ATP) en la cadena de transporte de electrones, al depender ésta, en gran medida, de las enzimas y citocromos que contienen y necesitan del hierro.¹⁰ Dada la prevalencia, tanto a nivel nacional como global, de deficiencia de hierro el propósito de esta revisión es identificar el impacto de la deficiencia del hierro en el funcionamiento y el metabolismo del músculo esquelético durante la actividad física.

MARCO TEÓRICO

Generalidades sobre el metabolismo de hierro

Se reconoce que las principales fuentes de hierro se encuentran en alimentos como la carne, hígado y pescado. En un adulto

sano, entre 1 a 2 mg de hierro entran y salen del organismo a diario. El hierro se incorpora a proteínas, dentro de las cuales encontramos la hemoglobina y mioglobina que participan en el transporte de oxígeno y almacenamiento de hierro. Igualmente se puede encontrar unido a enzimas, incluyendo la deshidrogenasa que funciona como sustrato oxidativo y unido por otro lado a citocromos que tienen un rol en el transporte de electrones de la cadena respiratoria.¹¹

La cantidad de hierro que se absorbe depende de la forma química en la que se encuentre, hierro hemo o no hemo. Por un lado, la forma hemo, es el hierro de origen animal, se denomina de esta manera haciendo referencia a la sangre, se puede encontrar sobre todo en carnes, tanto rojas como blancas; por otro lado, el hierro no hemo se puede encontrar en alimentos de origen vegetal, como las arvejas, espinacas y lentejas, así como en la sal mineral.¹²

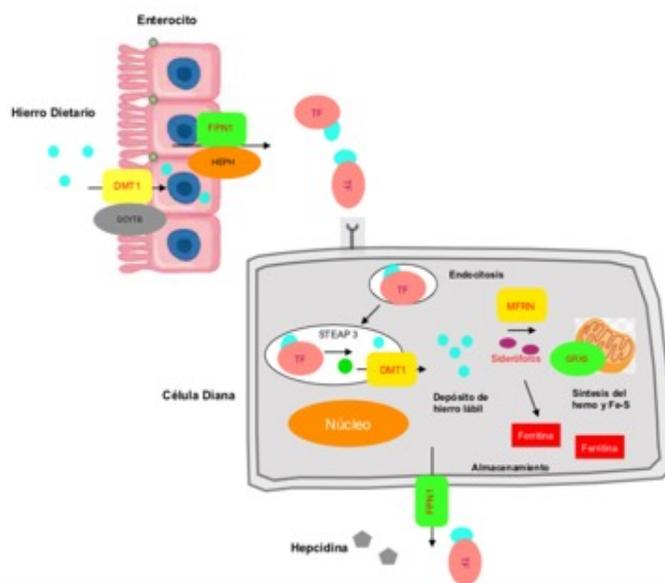


Figura 1. Mecanismos de la absorción del hierro. El hierro proveniente de la dieta se absorbe por los enterocitos a través de la actividad de la DMT1 reductasa y el transportador DMT1. El hierro es posteriormente oxidado por la HEPH y sale del enterocito a través del exportador de hierro FPN1. El hierro se transfiere formando un complejo con la transferrina (TF) hacia el torrente sanguíneo y es distribuido a las células del organismo o en este caso, a la célula diana donde se expresan los receptores de Transferrina (TFR) en su membrana plasmática. Los complejos TF-hierro-TFR se endocitan. Dentro del endosoma, STEAP 3 se encarga de liberar el hierro de la TF y luego lo extrae del endosoma a través del DMT1. El hierro citoplasmático pertenece ahora al grupo del hierro lábil el cual es entregado por MFRN y sideróforos a las mitocondrias para la síntesis de grupos hemo y Fe-S por medio de la enzima GRX5. El hierro en exceso es almacenado en ferritina que abandona la célula a través de FPN1, cuya expresión plasmática está regulada negativamente por la hepcidina. Tomado y adaptado de Zhao *et al.*¹⁴

Deficiencia del hierro y función del músculo esquelético durante actividad física

El hierro hémico es absorbido en una proporción mucho mayor (20-30%) que el hierro no hémico y casi no se ve alterado por otros componente de la dieta.¹³

El hierro en sus dos formas se absorbe a través de los enterocitos duodenales, gracias a la actividad de la enzima DCYTB reductasa y al transportador DMT1. El mineral posteriormente es oxidado por la HEPH y sale del enterocito a través del exportador de hierro FPN1. El hierro se transfiere formando un complejo con la transferrina (TF) hacia el torrente sanguíneo y es distribuido a las células del organismo (Figura 1),¹⁴ reconociéndose así, dos compartimentos que pueden contener hierro: el funcional y el de depósito. Dentro del funcional, se encuentra un 65% del hierro total unido a proteínas transportadoras de oxígeno en el torrente sanguíneo, en forma de hemoglobina, 15% está unido a citocromos y a la mioglobina en el músculo y por último, en el compartimento de depósito, se encuentra alrededor de un 20% del hierro total y solo del 0,1 a 0,2% se encuentra conjugado con la ferritina como hierro circulante.^{15,16}

El hierro se distribuye y se desplaza constantemente entre ambos compartimentos, condicionado por las demandas y la biodisponibilidad del mineral en nuestro organismo. En estas situaciones, las células parenquimatosas del hígado y en los macrófagos del sistema fagocítico mononuclear, proporcionan la mayor parte del hierro disponible, al degradar la hemoglobina proveniente de eritrocitos senescentes y recargar el hierro en la transferrina para su distribución a las células del cuerpo. El hierro almacenado en forma de ferritina, abandona las células donde se encuentra almacenado a través de FPN1.^{17,18} (Figura 2). Las pérdidas de hierro normales se producen a través de la descamación de las células epiteliales del sistema gastrointestinal principalmente y de la piel, a través del sudor y de la orina, menstruación y lactancia.^{19,20}

Impacto de la deficiencia de hierro en el músculo

En el músculo esquelético, se encuentran distintos tipos de fibras contráctiles (Tabla 1). Las fibras de contracción lenta, tipo I, que dependen sobre todo del metabolismo oxidativo para obtener energía y las fibras de contracción rápida, tipo II, que a su vez tienen dos tipos que varían en cuanto a la fatigabilidad: Las fibras tipo IIa, que son resistentes a la fatiga ya que dependen del metabolismo oxidativo y las fibras tipo IIx/IIb, que dependen de la energía que está almacenada en forma de glucógeno (y fosfocreatina), es decir de metabolismo glucolítico y por tanto son más fácilmente fatigables.^{8,21,22}

El hierro es fundamental para el metabolismo oxidativo en el músculo esquelético, tanto para el almacenamiento eficiente de oxígeno en la mioglobina como para una actividad óptima de las enzimas mitocondriales. Así que las fibras musculares para las cuales el hierro es de capital importancia son las dependientes

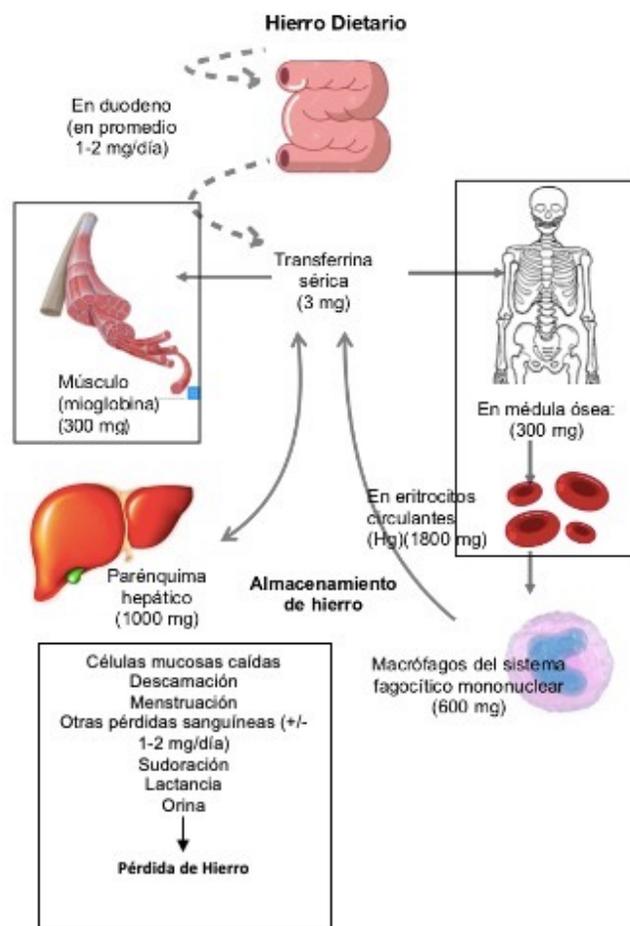


Figura 2. Distribución del hierro. En un adulto sano, entre 1 a 2 mg de hierro entran y salen del organismo a diario. El hierro proveniente de la dieta se absorbe por los enterocitos duodenales. Posteriormente circula en plasma unido a transferrina. La mayoría del hierro en el cuerpo humano es incorporado a la hemoglobina desde los precursores eritroides y glóbulos rojos maduros. Aproximadamente, del 10 al 15% está presente en fibras musculares (mioglobina) y en otros tejidos (en enzimas y citocromos). El hierro se almacena en las células parenquimatosas del hígado y en los macrófagos del sistema fagocítico mononuclear. Dichos macrófagos proporcionan la mayor parte del hierro disponible al degradar la hemoglobina en los eritrocitos senescentes y recargar el hierro (Fe³⁺) en la transferrina para su posterior distribución a las células del cuerpo. Tomado y adaptado de Andrews.¹⁸

del metabolismo oxidativo, las fibras tipo I y tipo IIa, nombradas anteriormente.²³

La generación de energía oxidativa se lleva a cabo en las mitocondrias a través de la cadena respiratoria mitocondrial compuesta por cuatro enzimas transmembrana complejas (I, II, III y IV), que contienen hierro [proteínas hem (citocromos) y proteínas de raci-

mo de hierro-azufre (ISC)]. El hem es una parte de los citocromos en los complejos III y IV, mientras que los ISC se incorporan en los complejos respiratorios I, II y III. Los efectos perjudiciales multifacéticos de la deficiencia de hierro para el organismo en el contexto de los músculos esqueléticos, implican una reducción de las enzimas implicadas en la fosforilación oxidativa, llevando así a una disminución de la productividad y la capacidad de ejercicio, y varias alteraciones dentro del tejido muscular.^{24,25} Es importante resaltar que el hierro es una molécula de señalización fisiológica, asociada a la formación de especies reactivas de oxígeno (ROS), los cuales pueden favorecer a la oxidación de aminoácidos específicos en proteínas y así modular su actividad.²⁶

La energía del músculo esquelético se aminora por la disminución de hierro en diferentes niveles, desde cambios en las preferencias de sustrato de energía hasta trastornos subcelulares y moleculares, que resultan principalmente en una disminución de la capacidad oxidativa^{27,28} (Figura 3).

El estado intracelular del hierro influye en la selección del combustible para el metabolismo energético muscular. Se ha evidenciado el incremento de la actividad de la enzima lactato deshidrogenasa en músculos con deficiencia de hierro, lo que indica un cambio hacia el metabolismo anaeróbico para maximizar la capacidad muscular.²⁹ Se da igualmente una alteración en la composición de fibras musculares esqueléticas, privilegiando el cambio de oxidativo a glucolítico.³⁰ Por otra parte, se ha observado activación de un sensor principal de estrés energético celular, la proteína quinasa activada por AMP (AMPK). La activación crónica de AMPK aumenta la expresión de la hexoquinasa II (una enzima glucolítica), apoyando también la evidencia descrita previamente, de un cambio metabólico de oxidativo a glucolítico, en el tejido muscular esquelético deficiente en hierro.³¹⁻³³

Existe además evidencia, de que al agotar las concentraciones de hierro intracelulares, se afecta la morfología de las mitocondrias, encontrándose una disminución aparente en la densidad de las crestas de la membrana interna mitocondrial. Dado que estas estructuras contienen sitios de unión específicos para las enzimas mitocondriales involucradas en el metabolismo de la energía oxidativa y en la biogénesis de proteínas de racimo de hierro-azufre, dicho cambio no debería persistir sin un impacto en la eficacia de los organelos.³⁴⁻³⁶

El cambio a un metabolismo glucolítico, es especialmente desfavorable para el atleta de resistencia, cuyo rendimiento deportivo depende de una alta capacidad aeróbica. La deficiencia de hierro perjudica la producción de ATP, ya que se debe recurrir al metabolismo anaeróbico de la glucosa, lo que en efecto reduce la capacidad de resistencia. Dadas las funciones esenciales de estas proteínas que contienen hierro, tanto en la utilización de oxígeno como en el metabolismo aeróbico, el estado del hierro tiene el

Tabla 1. Composición de fibras musculares

Tipo de fibra muscular	Tipo I	Tipo Iia	Tipo IIX/IIB
Contracción	Lenta	Rápida	Rápida
Fatiga	Resistente	Resistente	Fatigable
Cantidad de Mioglobina	Alta	Alta	Baja
Metabolismo	Oxidativo	Oxidativo	Glucolítico
Cantidad de Mitocondrias	Alta	Muy alta	Baja
Cantidad de Glucógeno	Bajo	Alto	Muy alto

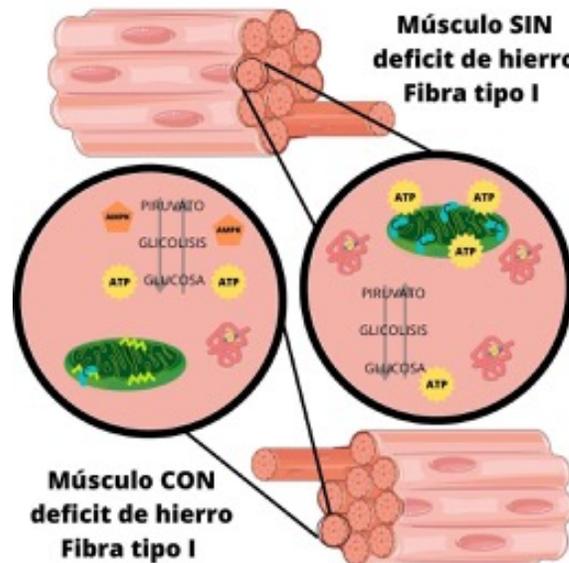


Figura 3. Consecuencias moleculares de la deficiencia de hierro en músculo esquelético. Ante un déficit de hierro se tiene una disminución en la mioglobina. Hay una disminución aparente en la densidad de las crestas de la membrana interna mitocondrial y una disminución del citocromo (en azul). Existe además un aumento de la enzima AMPK que contribuye al cambio del metabolismo a glucolítico. Tomado y adaptado de Stugiewicz *et al.*¹⁸

potencial de afectar tanto la capacidad de ejercicio máxima como la submáxima^{9,37,38} (Figura 3).

Los bajos niveles de hierro generan preocupación en atletas y deportistas, debido a los efectos del aumento de la actividad física en la homeostasis del hierro. Se ha evidenciado la disminución

Deficiencia del hierro y función del músculo esquelético durante actividad física

de los niveles de hemoglobina en atletas, que fue descrito por primera vez en los años 70.³⁹⁻⁴¹

En estudios actuales se ha demostrado que las reducciones de las concentraciones de hierro durante la actividad física puede estar asociado con estados de inflamación, ya que el ejercicio agudo genera un aumento de la expresión de citocinas proinflamatorias, incluyendo interleucina 6 (IL-6) lo que resulta en la síntesis y la movilización de hepcidina,⁴² la cual se encarga de degradar la ferroportina, proteína responsable de la salida del hierro intracelular en el metabolismo hepático. Por ende, el aumento de la hepcidina circulante resulta en el secuestro de hierro en el intestino y en el macrófago, por lo que no permite que el hierro desempeñe su papel en funciones biológicas, esenciales para el rendimiento físico.¹¹ El aumento de la hepcidina se ha documentado en mujeres al finalizar carreras de maratón⁴³ y en militares en entrenos extenuantes.⁴⁴

MATERIALES Y MÉTODOS

En la presente revisión de literatura, se realizó una búsqueda de artículos de diferentes bases de datos, siguiendo los lineamientos planteados de los Elementos de Informe Preferidos para Revisiones Sistemáticas y metaanálisis (PRISMA).

Búsqueda de información

Se utilizaron bases de datos como PubMed y Google Académico, la cual se hizo con base en los títulos médicos MeSH (Medical Subjects Headings) y DeCs (descriptor de la salud). La búsqueda se realizó hasta febrero 2020, y se emplearon los siguientes términos “Physical work” “iron deficiency” “athletes” en teniendo, como criterios de inclusión: 1. Estudios en humanos; 2. Ensayos clínicos; y 3. Metanálisis. Se encontraron 253 artículos inicialmente, al aplicar los criterios de inclusión quedaron un total de 25, de los cuales se eliminaron 10 tras la lectura de títulos y abstracts, finalmente se seleccionaron 8 que responden la pregunta de identificar el impacto de la deficiencia del hierro en el funcionamiento y el metabolismo del músculo esquelético durante la actividad física (Figura 4, Tabla 2).

RESULTADOS

En el año 2018 Houston *et al*, identificaron los efectos de la terapia de hierro sobre la fatiga y la capacidad física en adultos con deficiencia de hierro sin anemia, encontrando que la suplementación con hierro se asoció con una reducción de la fatiga auto informada. Adicionalmente, la suplementación con hierro, no se asoció con diferencias en las medidas objetivas de la capacidad física, incluido el consumo máximo de oxígeno y los métodos cronometrados de las pruebas de ejercicio; y por último la suplementación con hierro aumentó significativamente la concentración sérica de hemoglobina y la ferritina en suero.⁴⁵

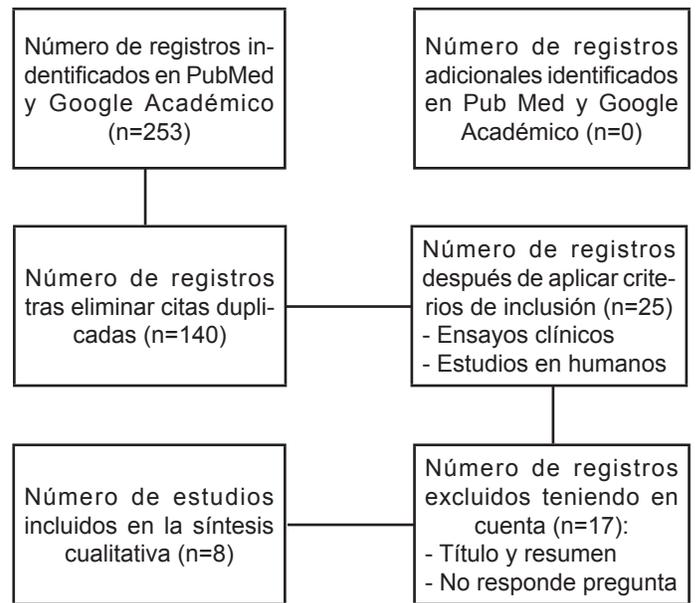


Figura 4. Flujograma de búsqueda.

En el 2016 Coates *et al*, es un estudio clínico retrospectivo en el que evaluó la incidencia de deficiencia de hierro y anemia ferropénica dentro de una cohorte de hombres y mujeres altamente capacitados, corredores y triatletas, midiendo las concentraciones de ferritina sérica (sFe) y de hemoglobina (Hb). Además se identificó la eficacia clínica de la suplementación con hierro oral al correlacionar la suplementación con la incidencia de deficiencia de hierro y anemia ferropénica. La deficiencia de hierro se evaluó en base a dos criterios: deficiencia de hierro sFe < 15 mcg/L según lo definido por la OMS, y deficiencia de hierro que impacta el desempeño sFe < 25 mcg/L. La anemia se evaluó utilizando 2 criterios; para hombres, Hb <140 g/L como “anemia moderada” y Hb <130 g/L como “anemia” según lo indicado por la OMS. Para las mujeres, la Hb <120 g/L como “anemia”. El estado de anemia ferropenia se definió por niveles bajos de hierro y Hb bajos en un solo análisis de sangre. Sus resultados mostraron que hubo una diferencia significativa ($p < 0,001$) en el promedio de la concentración de Hb entre los hombres corredores y los hombres triatletas, siendo menores en los hombres triatletas. El 20% de las mujeres triatletas tuvieron uno o más episodios de Hb <120 g/L, mientras que ninguna de las mujeres corredores tuvo Hb por debajo de ese valor. El 25% de los hombres triatletas tuvieron uno o más episodios de Hb <130 g/L, mientras que ninguno de los hombres corredores estuvo por debajo de este valor. De los triatletas que tuvieron sFe <25 mcg/L 83% tuvieron un segundo episodio y 67% tuvieron 3 o más episodios. Aunque los atletas fueron tratados con hierro oral no hubo correlación entre ingesta de hierro y ferritina o hemoglobina.⁴⁶

Tabla 2. Artículos presentados en los resultados

Autores	País / Año	Población	Tipo de estudio	Variables medidas	Técnica utilizada	Resultados principales
Houston <i>et al</i> ⁴⁵	2018	Adultos (≥18 años) que tenían deficiencia de hierro, pero no anémicos	Metanálisis	Fatiga autoinformada y medidas objetivas de la capacidad física. Concentración de hemoglobina y ferritina sérica	Pruebas aeróbicas de capacidad física: contrarreloj, tiempo de agotamiento o rendimiento máximo de VO ₂ de una prueba de ejercicio gradual. Hemograma. Niveles séricos de Ferritina	La suplementación con hierro se asoció con una reducción de la fatiga autoinformada. La suplementación con hierro aumentó significativamente la concentración sérica de hemoglobina y la ferritina en suero
Coates <i>et al</i> ⁴⁶	España / 2016	25 corredoras de larga y media distancia, 13 corredores elite, entre los 21 y 36 años	Estudio retrospectivo	Estado del hierro, concentración de hemoglobina, también si habían recibido suplementación de hierro en correlación con actividad física	El estado de hierro y la hemoglobina se evaluaron a través de análisis sanguíneo, y la suplementación de hierro a través de cuestionario posterior a la recolección de sangre. La actividad física realizada	Mayor incidencia de episodio de deficiencia de hierro en mujeres triatletas y corredores que en hombres de la misma categoría, en comparación con valores reportados en la literatura para atletas de alta resistencia
Mielgo-Ayuso <i>et al</i> ⁴⁷	España / 2015	22 jugadoras de voleibol no anémicas (de 27.0 ± 5.6 años) de 2 equipos de la Primera Liga Nacional Profesional de España de la temporada anterior	Ensayo clínico aleatorizado no controlado con placebo	Hierro sérico (sFe), ferritina sérica (FER), índice de saturación de transferrina (TSI) y hemoglobina (Hb), rendimiento de fuerza	Muestra de sangre periférica. Pruebas musculares: Press de banca, press militar, media sentadilla, power clean, clean and jerk y pull-over	Suplementación oral con hierro previene la pérdida de hierro y mejora la fuerza en las pruebas de bench press, clean and jerk, power clean y fuerza media total.
Wang <i>et al</i> ⁴⁸	China / 2009	91 estudiantes escolares, migrantes entre los 11 y 14 años, seleccionados de manera aleatoria	Ensayo clínico aleatorizado no controlado con placebo	Hemoglobina y ferritina sérica, hierro sérico, VO ₂ max, nivel de actividad física y frecuencia de actividad física diaria.	Muestras de sangre, cuestionarios, pulsómetros Polar Electro, test en banda	Tiempo aeróbico máximo y el tiempo dedicado a la actividad aeróbica como ocio es significativamente menor en escolares marginados con deficiencia de hierro. Los escolares con deficiencia de hierro son menos activos físicamente y menos constantes.
Mann <i>et al</i> ⁴⁹	India / 2002	30 mujeres estudiantes, entre los 16 y los 20 años de la universidad agrícola de Punjab	Ensayo clínico nutricional controlado	Niveles de hemoglobina, niveles de hierro, concentración de hierro, capacidad total de unión de hierro, capacidad de unión del hierro insaturado, saturación de transferrina, tiempo de ejercicio, pico máximo de trabajo aeróbico, presión sistólica antes y después del ejercicio	Análisis séricos como concentración de hierro en el espectrofotómetro de absorción atómica, niveles de hemoglobina a través del método de cianometahemoglobina, y la capacidad de unión del hierro por el método de Teitz. Por otro lado, se realizó la prueba en banda por protocolo de Bruce o Bruce modificado	La suplementación con hierro aumentó el peso y la masa muscular de las participantes, al igual que la hemoglobina, el hierro sérico, la saturación de transferrina, la capacidad máxima aeróbica y el rendimiento deportivo, el valor de la hemoglobina alcanzó valores normales en paciente anémica al cabo de 6 a 9 meses.
Zhu y Haas ⁵⁰	Estados Unidos	69 mujeres entre los 19- 36 de la universidad de Cornell, de centros fitness locales		Estado del hierro, niveles de hemoglobina, hematocrito, saturación de transferrina rendimiento físico, peso y composición corporal	Concentración de hemoglobina a través del método cianometahemoglobina, hematocrito a través del método microhematocrito. El rendimiento físico a través de un cicloergómetro, el peso composición corporal se evaluaron con un procedimiento estandarizado propuesto por Lohman et al, y la grasa corporal se evaluó con densitometría	Los del grupo de depleción del hierro tienen a consumir un poco más del hierro de la dieta y menos suplementos de hierro para tener más probabilidades de usar anticonceptivos orales y para ejercitarse más regularmente
Newhouse <i>et al</i> ⁵¹	Estados Unidos / 1989	40 voluntarias seleccionadas, con deficiencia de hierro latente o prelatente (ferritina sérica inferior a 20 ng.ml y niveles de hemoglobina por debajo de 12 g/dl), corredores recreacionales, al menos 3 veces a la semana con al menos 3/4 de su máximo esfuerzo y 120 minutos en total	Ensayo clínico controlado con placebo	Test anaeróbico de Wingate, test anaeróbico de velocidad, the ventilatory threshold, VO ₂ max, test máxima velocidad en banda durante la VO ₂ max, determinación de enzimas musculares, ferritina sérica, niveles de hemoglobina y capacidad de trabajo	Concentración de hemoglobina, Concentración sérica de ferritina y hierro sérico. Datos antropométricos como porcentaje de grasa y talla. En cuanto a los test fisiológicos, esta el test anaeróbico de Wingate y otros en band y biopsia del músculo cuádriceps para determinación de enzimas musculares	La suplementación con hierro fue un tratamiento exitoso para aumentar los niveles de ferritina sérica en mujeres con deficiencia de hierro tanto latente /prelatente, pero no se asoció a una mejoría en la capacidad física
Gardner <i>et al</i> ⁵²	Sri Lanka / 1977	75 mujeres entre los 22 y 65 años no atletas, que tenían niveles de hemoglobina entre 6.1 a 15.9 g/100 ml	Ensayo clínico	Peso y talla, Hierro sérico, capacidad de unión al hierro total, 2,3-DPG, presión parcial de oxígeno cuando la hemoglobina saturada al 50%, niveles de lactato pre-ejercicio, ECG pre-ejercicio	Muestra de sangre, treadmill test	Menor performance físico en sujetos con menores niveles de hemoglobina. Frecuencia cardíaca mayor en los grupos con hemoglobina baja. El lactato pre-ejercicio, en todos los grupos fue similar

Deficiencia del hierro y función del músculo esquelético durante actividad física

Por su parte, en 2015, Mielgo-Ayuso *et al* examinaron los efectos de 11 semanas de suplementación con hierro en jugadoras de voleibol de élite. De 22 jugadoras se dividieron en dos grupos, un grupo control de 11 jugadoras y otro grupo de 11 jugadoras que recibieron 325 mg de sulfato ferroso diario. Ambos grupos fueron testeados tanto en marcadores hematológicos, como de fuerza; en dos ocasiones, al inicio del estudio y al finalizar las 11 semanas. Los parámetros hematológicos fueron hierro sérico (sFe), ferritina sérica (FER), índice de saturación de la transferrina (TSI) y Hemoglobina (Hb). Las evaluaciones de fuerza fueron press de banca, press militar, media sentadilla, carga de potencia, cargada en dos tiempos y pull-over. Los resultados mostraron una diferencia significativa ($p < 0,05$) en los marcadores hematológicos (sFe, FER, TSI y Hb) entre las dos mediciones del inicio y al final de las 11 semanas, viéndose reducidos en el grupo control al final de las 11 semanas, mientras que en el grupo de tratamiento con hierro no se observó ningún cambio. Además, al final de las 11 semanas todos los parámetros hematológicos eran significativamente mayores ($p < 0,05$) en el grupo de intervención que en el grupo control. No se observó aumento significativo en la fuerza para los ejercicios de carga de potencia, cargada en dos tiempos y pull-over para grupo control, pero sí se observó un aumento significativo en el grupo de la intervención desde las pruebas previas a las posteriores en bench press, carga de potencia, cargada en dos tiempos y fuerza media total. En términos de cambio porcentual para las pruebas de resistencia, hubo aumentos significativamente mayores a favor del grupo de intervención en comparación con el grupo control para carga de potencia, cargada en dos tiempos y la fuerza media total. Es importante resaltar que en las mediciones iniciales, tanto de parámetros hematológicos como de fuerza, no hubo una diferencia significativa ($p > 0,05$). Los hallazgos sugieren que la suplementación oral con hierro previene la pérdida de hierro y mejora la fuerza en las jugadoras de voleibol durante la temporada competitiva.⁴⁷

En el 2009, Wang *et al* buscaron la relación entre la deficiencia de hierro de diferentes grados, el rendimiento físico y actividad habitual de escolares migrantes a la edad de 11-14 años. Se dividieron en 6 grupos, 3 grupos en mujeres y 3 grupos en hombres, teniendo en cuenta los valores de hemoglobina, dividiéndose en marginal (5% menor al valor adecuado), adecuado y deficiente. Se evidencio que el tiempo aeróbico máximo tuvo una diferencia significativa en mujeres, sin embargo en los hombres no se encontró una diferencia significativa en los grupos marginal y adecuado. Adicionalmente se evidencio que la deficiencia de hierro afecta el performance físico (Tiempo máximo de trabajo en minutos, $VO_2\max$) a excepción de la frecuencia cardiaca máxima. En general los escolares con deficiencia de hierro son menos activos físicamente y menos constantes.⁴⁸

Para el año 2002, Mann *et al* determinaron hierro, deficiencia energética y suplementación en la capacidad física de trabajo.

Las herramientas que se utilizaron para interpretar estos resultados fue a través de la antropometría, con la cual inicialmente se establecieron dos grupos uno con deficiencia de energía, y el otro con adecuada energía; pero ambos grupos con hemoglobina por debajo de rangos normales; encontrando como resultados que la suplementación con hierro causó aumento de peso y de la masa muscular de las participantes, viéndose reflejado en el índice de masa muscular (IMC) que aumentó aún más con la suplementación energética de hierro, mejorando el estado energético del grupo de estudiantes en el cual estaba deficiente. Según el Consejo Indio de Investigación Médica (ICMR), las mujeres jóvenes de 16 a 20 años deben pesan entre 40,8 y 43,2 kg. Los valores observados en este estudio fueron más altos que los valores del ICMR; por lo que se observó un significativo aumento de peso corporal después de 60 días de suplementación con hierro, adicionalmente hubo un aumento significativo ($p < 0.05$) en el grosor del pliegue cutáneo del tríceps, y de circunferencia de la parte media del brazo que indicó un aumento de peso corporal en el grupo con deficiencia de energía. Para el otro grupo las medidas antropométricas eran superiores antes así como después de la suplementación con hierro. En análisis bioquímicos, la hemoglobina, el hierro sérico y la saturación de transferrina aumentaron de manera significativa, y el valor de la hemoglobina alcanzó valores normales en pacientes anémicos al cabo de 6 a 9 meses. Adicionalmente hubo un aumento de la capacidad máxima aeróbica y el tiempo el cual soportaron el ejercicio después de la suplementación con hierro, por lo que concluyeron que había mejoras en el rendimiento deportivo después de la suplementación.⁴⁹

En 1997 Zhu y Haas, analizaron la diferencia entre dos grupos, uno deficiente de hierro y uno suficiente, respecto al performance físico en mujeres jóvenes, encontrando una diferencias significativa en los valores de hemoglobina, hierro sérico, capacidad de unión al hierro, valores de saturación de transferrina, siendo mayores en el grupo suficiente de hierro. A excepción de la ferritina sérica que tuvo mayores valores en el grupo deficiente de hierro. En cuanto al peso y la composición en los dos grupos no se encontró diferencias significativas. En sujetos con concentraciones de hemoglobina normales se encontró que la depleción de hierro tiene efectos adversos en el rendimiento físico, evidenciado mediante el consumo máximo de oxígeno ($VO_2\max$), medido por una prueba cardiopulmonar con cicloergómetro. Este efecto se ve correlacionado con las reservas de hierro corporal mas no con la capacidad de transporte de oxígeno.⁵⁰

Newhouse *et al*, en 1989 encontraron que la suplementación con hierro fue un tratamiento exitoso para aumentar los niveles de ferritina sérica en mujeres con deficiencia de hierro tanto latente / prelatente, pero no se asoció a una mejoría en la capacidad física.⁵¹

Tiempo atrás en 1977, Gardner *et al* evaluaron la capacidad física y el estrés metabólico en sujetos con anemia ferropénica

por medio de tres parámetros indicadores de capacidad física total: tiempo de trabajo total, respuesta de la frecuencia cardiaca al trabajo y lactato sérico post ejercicio. Se encontró que, en cuanto a capacidad física, el tiempo de trabajo al realizar una prueba estándar de cinta de correr, aquellos sujetos en el grupo con más bajos niveles de hemoglobina tuvieron un tiempo de aproximadamente 10 minutos y de 18 minutos para aquellos que tenían mayores niveles de hemoglobina. En cuanto a la frecuencia cardiaca, reportaron que fue mayor significativamente en los que tenían niveles bajos de hemoglobina a diferencia de los que tenían niveles altos de hemoglobina. En cuanto al lactato pre-ejercicio, en todos los grupos fue similar; post ejercicio la elevación fue significativa en grupos con niveles bajos de hemoglobina. En cuanto al ácido 2,3 difosfoglicerato (2,3 -DPG) los individuos con mayor concentración de hemoglobina tenían menores niveles de esta molécula. Por último, a menor concentración de hemoglobina mayor niveles de presión parcial de oxígeno.⁵²

DISCUSIÓN

Frente a la pregunta ¿Cuál es el impacto de la deficiencia del hierro en el funcionamiento y el metabolismo del músculo esquelético durante la actividad física?, se encontró que los diferentes ensayos clínicos dividen sus resultados en pruebas sanguíneas que miden la concentración de hierro y pruebas funcionales musculares. Es importante resaltar que la evidencia recolectada es heterogénea en sus evaluaciones, puesto que los estudios utilizaron diferentes variables al analizar la performance muscular.

De un total de ocho artículos, tres evidenciaron una diferencia significativa en la capacidad física a favor de aquellos que presentaban unos niveles más altos de hierro en las pruebas séricas, un artículo no evidenció una diferencia significativa entre las concentraciones séricas de hierro y la capacidad física y cuatro artículos mostraron que los participantes que realizaban actividad física tenían una mayor incidencia de deficiencia de hierro, sugiriendo así que durante la actividad física hay mayor consumo y requerimientos de hierro. Se evidencia entonces que existe una diferencia significativa en la capacidad física a favor de aquellos que presentaban niveles más altos de hierro medido a través de pruebas bioquímicas.

En cuanto a las pruebas bioquímicas de los ensayos clínicos (niveles séricos de hierro, hemoglobina y saturación de la transferrina), se observó que los participantes que realizaban actividad física tenían un mayor consumo de hierro. Además en los ensayos en los que se compararon deportistas suplementados con hierro, frente aquellos que no, se observó que no hubo una disminución de este micronutriente con el paso del tiempo. Se puede afirmar entonces que un deportista de alto rendimiento debe adoptar una dieta adecuada que supla los niveles diarios del micronutriente o incluir una suplementación para evitar una deficiencia de hierro

reportada en sangre. Por último al analizar las pruebas funcionales, se evidenció que seis de los ensayos clínicos midieron el trabajo del músculo oxidativo por medio de pruebas aeróbicas como la prueba estándar de cinta de correr y tuvieron en cuenta parámetros como VO_2 max y la capacidad máxima aeróbica. Se demostró que aquellos deportistas que presentaban mayores concentraciones de Hb y de hierro sérico tenían una mejor capacidad física. Uno de los estudios clínicos, comparó corredores y triatletas, demostrando que los triatletas presentaban una mayor incidencia de deficiencia de hierro, confirmando que a mayor exigencia física, existe un mayor consumo de hierro. Por otro lado, un solo estudio se enfocó en medir el trabajo de músculo glucolíticos, por medio de la realización de trabajo de fuerza, comparando dos poblaciones, en donde se evidenció que aquellas deportistas suplementadas con hierro tenían un mejor rendimiento en las pruebas de fuerza.

Es importante recordar que el hierro juega un papel muy importante para el funcionamiento y metabolismo del músculo esquelético, ya que muchas moléculas que están implicadas en la fosforilación oxidativa dependen del hierro y es por eso que cuando hay deficiencia de hierro se produce una disminución de la mioglobina, algunos citocromos y la actividad de muchas enzimas oxidativas. Por ende, se reflejan en un impacto negativo en la función del músculo esquelético frente al ejercicio, ya que disminuye la capacidad máxima de utilización del oxígeno, es decir, que la deficiencia de hierro se asocia típicamente con un deterioro de la potencia aeróbica. En consecuencia, la reducción del transporte de oxígeno al músculo esquelético durante el ejercicio puede generar mayores demandas sobre el metabolismo anaeróbico.²⁴⁻²⁶

CONCLUSIÓN

Según la OMS, la carencia de hierro, o ferropenia, es el trastorno nutricional más común y extendido en todo el planeta. Una de las posibles consecuencias derivadas de este estado carencial es la disminución de la capacidad física y se ha reportado que la deficiencia de hierro sin anemia puede afectar la adaptación aeróbica, resistencia muscular, y productividad.⁵³⁻⁵⁸

Está bien establecido que la anemia ferropénica (anemia por disminución de la concentración plasmática de hierro) disminuye la capacidad física y así mismo, aumenta la fatiga, proporcional a la gravedad de la anemia⁵⁹ y de igual forma, existe evidencia sobre la condición de vulnerabilidad de los grupos de atletas frente a la deficiencia, ya que en esta población, se encuentra un incremento en la concentración de hierro en glóbulos rojos al igual que un aumento del recambio corporal del mismo.⁶⁰ Es por esto que, en atletas con dicha deficiencia, la anemia, deriva en disminución del rendimiento, resistencia deportiva y facultad aeróbica como efecto de la reducción subyacente de la capacidad de extraer y utilizar el oxígeno desde la hemoglobina.

En cuanto a los ensayos clínicos analizados se puede concluir que hay una relación entre el consumo de hierro y la capacidad física, ya que aquellos que tienen niveles óptimos de hierro tienen un mejor rendimiento físico y aquellos con una exigencia física más alta son más propensos a padecer deficiencias de hierro.

Es importante hacer hincapié en que aún hay muy pocos ensayos de tipo controlados o revisiones sistemáticas donde se haga una comparación de los niveles de hierro con la capacidad física y en donde se abarque una muestra significativa que se pueda extrapolar a toda las poblaciones de atletas y deportistas.

REFERENCIAS

1. Popkin BM. Part II. What is unique about the experience in lower- and middle-income less-industrialised countries compared with the very-high-income industrialised countries? *Public Health Nutr.* 2002; 5(1a):205-14. DOI: 10.1079/PHN2001295
2. World Health Organization. WHO guideline: Use of multiple micronutrient powders for point-of-use fortification of foods consumed by infants and young children aged 6-23 months and children aged 2-12 years. World Health Organization. 2016.
3. León A, Moreno C, Ochoa L, Velosa Y. Estrategia Nacional para la prevención y control de las deficiencias de micronutrientes en Colombia 2014-2021. *Minist Salud y Protección Soc.* 2015;53(9):1689-99. DOI: 10.1017/CBO9781107415324.004
4. Miller JL. Iron Deficiency Anemia: A Common and Curable Disease. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2013; 3(7):a011866-a011866. DOI: 10.1101/cshperspect.a011866
5. Informe de Gestión "Para que los niños y las familias de Colombia tengan derecho a crecer con bienestar. Nuestros resultados son derechos". Bogotá; 2013.
6. Dallman PR. Iron deficiency: does it matter? *J Intern Med.* 1989;226(5):367-72. DOI: 10.1111/j.1365-2796.1989.tb01410.x
7. Lukaski HC. Vitamin and mineral status: effects on physical performance. *Nutrition.* 2004; 20(7-8):632-44. DOI: 10.1016/j.nut.2004.04.001
8. Boron, W. and Boulpaep E. *Fisiología medica.* 3ra ed. Elsevier España; 2017. 228, 249-250 p.
9. Celsing F, Blomstrand E, Werner B, Pihlstedt P, Ekblom B. Effects of iron deficiency on endurance and muscle enzyme activity in man. *Med Sci Sport Exerc.* 1986; 18(2):156-161. DOI: 10.1249/00005768-198604000-00002
10. Sim M, Garvican-Lewis LA, Cox GR, Govus A, McKay AKA, Stellingwerff T, *et al.* Iron considerations for the athlete: a narrative review. *Eur J Appl Physiol.* 2019; 119(7):1463-78. DOI: 10.1007/s00421-019-04157-y
11. Mcclung JP. Iron, Zinc, and Physical Performance. 2019; 135-9.
12. Otegui U, Sanz Jm-M. Intervención dietético-nutricional en la prevención de la deficiencia de hierro Dietary-nutritional intervention in the prevention of iron deficiency. 2010; 30(3):27-41.
13. Velasco J, García ME. *Salud. Eje Transversal. Seguridad alimentaria y nutricional.* Universidad Evangelica del Salvador. 2013.
14. Zhao L, Xia Z, Wang F. Zebrafish in the sea of mineral (iron, zinc, and copper) metabolism. *Front Pharmacol.* 2014; 5:1-23. DOI: 10.3389/fphar.2014.00033
15. Forrellat Barrios M, Fernández Delgado N, Hernández Ramírez P. Nuevos conocimientos sobre el metabolismo del hierro. *Rev Cuba Hematol Inmunol y Hemoter.* 2005; 21(3):0-0.
16. Boccio J, Salgueiro J, Lysionek A, Zubillaga M, Goldman C, Weill R, *et al.* Metabolismo del hierro: conceptos actuales sobre un micronutriente esencial. *Arch Latinoam Nutr.* 2003; 53(2):119-32.
17. Trompetero González AC, Cristancho Mejía E, Benavides Pinzón WF, Mancera Soto EM, Ramos Caballero DM. Efectos de la exposición a la altura sobre los indicadores de la eritropoyesis y el metabolismo del hierro. *Rev la Fac Med.* 2015; 63(4):717-25. DOI: 10.15446/revfacmed.v63.n4.50188
18. Andrews NC. Disorders of Iron Metabolism. *N Engl J Med.* 1999;341(26):1986-95. DOI: 10.1056/NEJM199912233412607
19. Kuninger D. Complex biosynthesis of the muscle-enriched iron regulator RGMc. *J Cell Sci.* 2006; 119(16):3273-83. DOI: 10.1242/jcs.03074
20. Gkouvatso K, Wagner J, Papanikolaou G, Sebastiani G, Pantopoulos K. Conditional disruption of mouse HFE2 gene: Maintenance of systemic iron homeostasis requires hepatic but not skeletal muscle hemojuvelin. *Hepatology.* 2011; 54(5):1800-7. DOI: 10.1002/hep.24547
21. Beard JL. Iron Biology in Immune Function, Muscle Metabolism and Neuronal Functioning. *J Nutr.* 2001; 131(2):568S-580S. DOI: 10.1093/jn/131.2.568S
22. Boulton FE. The myoglobin content of human skeletal muscle. *Br J Haematol.* 1973; 25(2):281.
23. Ohira Y, Gill SL. Effects of Dietary Iron Deficiency on Muscle Fiber Characteristics and Whole-Body Distribution of Hemoglobin in Mice. *J Nutr.* 1983; 113(9):1811-8. DOI: 10.1093/jn/113.9.1811
24. Galy B, Ferring-Appel D, Sauer SW, Kaden S, Lyoumi S, Puy H, *et al.* Iron Regulatory Proteins Secure Mitochondrial Iron Sufficiency and Function. *Cell Metab.* 2010; 12(2):194-201. DOI: 10.1016/j.cmet.2010.06.007
25. Murray RK, Granner DK RV. *Harper's Illustrated Biochemistry.* 27th ed. New York: The McGraw-Hill Companies;
26. Iwai K, Drake SK, Wehr NB, Weissman AM, LaVaute T, Minato N, *et al.* Iron-dependent oxidation, ubiquitination, and degradation of iron regulatory protein 2: Implications for degradation of oxidized proteins. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1998; 95(9):4924-8.
27. Ackrell BAC, Maguire JJ, Dallman PR, Kearney EB. Effect of iron deficiency on succinate- and NADH-ubiquinone oxidoreductases in skeletal muscle mitochondria. *J Biol Chem.* 1984; 259(16):10053-9.
28. Cartier L, Ohira Y, Chen M, Cuddiheeg RW, Holloszy J. Perturbation of Mitochondrial Composition in Muscle by Iron Deficiency. 1986; 4(29):13827-32.
29. Henderson SA, Dallman PR, Brooks GA. Glucose turnover and oxidation are increased in iron deficiency. *Fed Proc.* 1985; 44(5).
30. Davies KJA, Maguire JJ, Brooks GA, Dallman PR, Packer L. Muscle

- mitochondrial bioenergetics, oxygen supply, and work capacity during dietary iron deficiency and repletion. *Am J Physiol Metab.* 1982; 242(6):E418-27. DOI: 10.1152/ajpendo.1982.242.6.E418
31. Merrill JF, Thomson DM, Hardman SE, Hepworth SD, Willie S, Hancock CR. Iron deficiency causes a shift in AMP-activated protein kinase (AMPK) subunit composition in rat skeletal muscle. *Nutr Metab (Lond).* 2012; 9(1):104. DOI: 10.1186/1743-7075-9-104
 32. Winder WW, Holmes BF, Rubink DS, Jensen EB, Chen M, Holloszy JO. Activation of AMP-activated protein kinase increases mitochondrial enzymes in skeletal muscle. *J Appl Physiol.* 2000; 88(6):2219-26. DOI: 10.1152/jappl.2000.88.6.2219
 33. McGee SL, Mustard KJ, Hardie DG, Baar K. Normal hypertrophy accompanied by phosphorylation and activation of AMP-activated protein kinase $\alpha 1$ following overload in LKB1 knockout mice. *J Physiol.* 2008; 586(6):1731-41. DOI: 10.1113/jphysiol.2007.143685
 34. Zick M, Rabl R, Reichert AS. Cristae formation-linking ultrastructure and function of mitochondria. *Biochim Biophys Acta - Mol Cell Res.* 2009; 1793(1):5-19. DOI: 10.1016/j.bbamcr.2008.06.013
 35. Lill R, Mühlhoff U. Iron-Sulfur Protein Biogenesis in Eukaryotes: Components and Mechanisms. *Annu Rev Cell Dev Biol.* 2006; 22(1):457-86. DOI: 10.1146/annurev.cellbio.22.010305.104538
 36. Vogel F, Bornhövd C, Neupert W, Reichert AS. Dynamic subcompartmentalization of the mitochondrial inner membrane. *J Cell Biol.* 2006; 175(2):237-47. DOI: 10.1083/jcb.200605138
 37. Stugiewicz M, Tkaczyszyn M, Kasztura M, Banasiak W, Ponikowski P, Jankowska EA. The influence of iron deficiency on the functioning of skeletal muscles: experimental evidence and clinical implications. *Eur J Heart Fail.* 2016; 18(7):762-73. DOI: 10.1002/ejhf.467
 38. Ohlndieck K. Proteomic identification of biomarkers of skeletal muscle disorders. *Biomark Med.* 2013; 7(1):169-86. DOI: 10.2217/bmm.12.96
 39. It UII, Yoshimura H, Yamada T. Anemia During Physical Training (Sports Anemia). *Nutr Rev.* 1970; 28(10):251-3.
 40. Stewart J, Ahlquist D, McGrill D, Ilstrup D, Schwartz S, Owen R. Gastrointestinal blood loss and Anemia in runners. *Ann Intern Med.* 1984; 101(6):875.
 41. Brune M, Magnusson B, Persson H, Hallberg L. Iron losses in sweat. *Am J Clin Nutr.* 1986; 43(3):438-43.
 42. 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(4):381-91.
 43. 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(5-6):569-71.
 44. McClung JP, Martini S, Murphy NE, Montain SJ, Margolis LM, Thrane I, *et al.* Effects of a 7-day military training exercise on inflammatory biomarkers, serum hepcidin, and iron status. *Nutr J.* 2013; 12(1):10-3.
 45. Houston BL, Hurrie D, Graham J, Perija B, Rimmer E, Rabbani R, *et al.* Efficacy of iron supplementation on fatigue and physical capacity in non-anaemic iron-deficient adults: a systematic review of randomised controlled trials. *BMJ Open.* 2018; 8(4):e019240. DOI: 10.1136/bmjopen-2017-019240
 46. Coates A, Mountjoy M, Burr J. Incidence of Iron Deficiency and Iron Deficient Anemia in Elite Runners and Triathletes. *Clin J Sport Med.* 2017; 27(5):493-8. DOI: 10.1097/JSM.0000000000000390
 47. Mielgo-Ayuso J, Zourdos MC, Calleja-González J, Urdampilleta A, Ostojic S. Iron supplementation prevents a decline in iron stores and enhances strength performance in elite female volleyball players during the competitive season. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2015; 40(6):615-22. DOI: 10.1139/apnm-2014-0500
 48. WANG J, HUO J-S, SUN J, NING Z-X. Physical Performance of Migrant Schoolchildren with Marginal and Severe Iron Deficiency in the Suburbs of Beijing. *Biomed Environ Sci.* 2009; 22(4):333-9. DOI: 10.1016/S0895-3988(09)60064-7
 49. Mann SK, Kaur S, Bains K. Iron and Energy Supplementation Improves the Physical Work Capacity of Female College Students. *Food Nutr Bull.* 2002; 23(1):57-64. DOI: 10.1177/156482650202300108
 50. Zhu YI, Haas JD. Iron depletion without anemia and physical performance in young women. *Am J Clin Nutr.* 1997; 66(2):334-41. DOI: 10.1093/ajcn/66.2.334
 51. NEWHOUSE IJ, CLEMENT DB, TAUNTON JE, McKENZIE DC. The effects of prelatent/latent iron deficiency on physical work capacity. *Med Sci Sport Exerc.* 1989; 21(3):263-268. DOI: 10.1249/00005768-198906000-00006
 52. Gardner GW, Edgerton VR, Senewiratne B, Barnard RJ, Ohira Y. Physical work capacity and metabolic stress in subjects with iron deficiency anemia. *Am J Clin Nutr.* 1977; 30(6):910-7. DOI: 10.1093/ajcn/30.6.910
 53. Edgerton VR, Gardner GW, Ohira Y, Gunawardena KA, Senewiratne B. Iron-deficiency anaemia and its effect on worker productivity and activity patterns. *BMJ.* 1979; 2(6204):1546-9. DOI: 10.1136/bmj.2.6204.1546
 54. Brownlie T, Utermohlen V, Hinton PS, Haas JD. Tissue iron deficiency without anemia impairs adaptation in endurance capacity after aerobic training in previously untrained women. *Am J Clin Nutr.* 2004; 79(3):437-43. DOI: 10.1093/ajcn/79.3.437
 55. Hinton PS, Giordano C, Brownlie T, Haas JD. Iron supplementation improves endurance after training in iron-depleted, nonanemic women. *J Appl Physiol.* 2000; 88(3):1103-11. DOI: 10.1152/jappl.2000.88.3.1103
 56. Beard J, Tobin B. Iron status and exercise. *Am J Clin Nutr.* 2000; 72(2):594S-597S. DOI: 10.1093/ajcn/72.2.594S
 57. Azevedo JL, Willis WT, Turcotte LP, Rovner AS, Dallman PR, Brooks GA. Reciprocal changes of muscle oxidases and liver enzymes with recovery from iron deficiency. *Am J Physiol Metab.* 1989; 256(3):E401-5. DOI: 10.1152/ajpendo.1989.256.3.E401
 58. Magazanik A, Weinstein Y, Dlin RA, Derin M, Schwartzman S, Allalouf D. Iron deficiency caused by 7 weeks of intensive physical exercise. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol.* 1988; 57(2):198-202.

DOI: 10.1007/BF00640663

59. Haas JD, Brownlie T. Iron Deficiency and Reduced Work Capacity: A Critical Review of the Research to Determine a Causal Relationship. *J Nutr.* 2001; 131(2):676S-690S. DOI: 10.1093/jn/131.2.676S
60. Burden RJ, Morton K, Richards T, Whyte GP, Pedlar CR. Is iron treatment beneficial in, iron-deficient but non-anaemic (IDNA) endurance athletes? A systematic review and meta-analysis. *Br J Sports Med.* 2015; 49(21):1389-97. DOI: 10.1136/bjsports-2014-093624