

Αιμοχρωμάτωση-Συμπληρώματα σιδήρου

Θανάσης Τζιαμούρτας, Ph.D.
Καθηγητής Βιοχημείας της Άσκησης

Σίδηρος

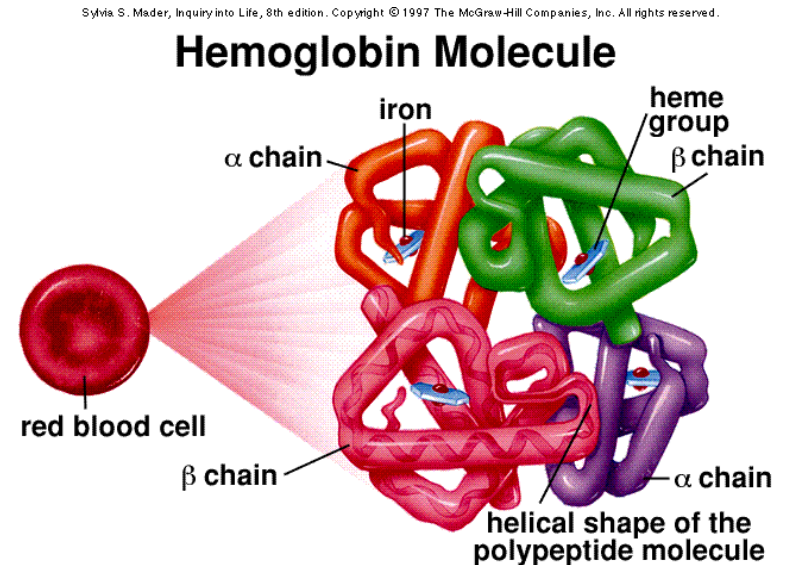
- Το 15% απορροφάται
- Σίδηρος αίμης vs σίδηρος μη-αίμης
 - Ο σίδηρος αίμης που βρίσκεται σε ζωικά προϊόντα απορροφάται πιο εύκολα από το σίδηρο μη-αίμης
- Δισθενής vs Τρισθενούς σιδήρου
 - Ο δισθενής σίδηρος απορροφάται πιο εύκολα από τον τρισθενή σίδηρο

The image shows a wooden plaque with engraved text. The text is arranged in a grid-like format. At the top left is the chemical symbol 'Fe' in a stylized font, and at the top right is the atomic number '26'. Below these, the word 'IRON' is engraved in a simple, sans-serif font. Underneath 'IRON', there are two columns of numbers. The first column contains '55.85' and '1535'. The second column contains '7.87' and '2750'. The plaque is framed by a dark wood border.

Fe	26
IRON	
55.85	7.87
1535	2750

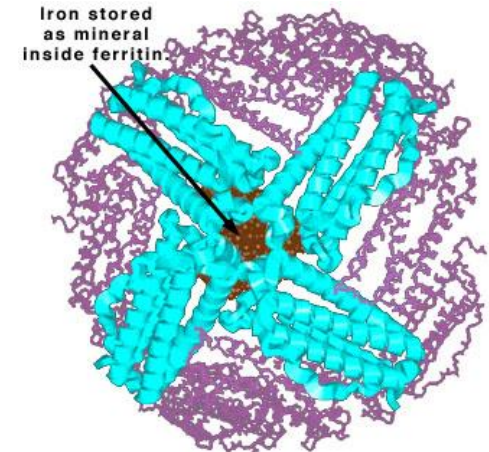
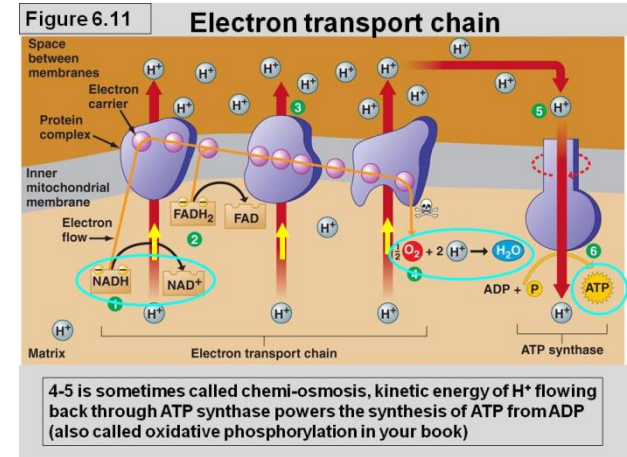
Σίδηρος

- Η κύρια λειτουργία του σιδήρου συνδέεται με τη μεταφορά οξυγόνου στο αίμα και τη μεταφορά ηλεκτρονίων σε σχέση με την παραγωγή ενέργειας στην αναπνευστική αλυσίδα
- Σχετίζεται με τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων, την παραγωγή και απομόνωση ελευθέρων ριζών, τη λειτουργία ορμονών και τη λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος



Σίδηρος

- Ο σίδηρος είναι το **πιο άφθονο** ιχνοστοιχείο που υπάρχει στη φύση
- Στον ενήλικα η ποσότητα του σιδήρου υπολογίζεται στα 2.5 έως 4.0 γραμμάρια εκ των οποίων τα 2.0 με 2.5 γραμμάρια κυκλοφορούν στο αίμα σαν μέρος της αιμοσφαιρίνης
- Μικρές ποσότητες (γύρω στα 300 mg συνολικά) σχετίζονται με μόρια που έχουν σχέση με την **αναπνευστική αλυσίδα** και άλλα ένζυμα
- Το **80%** του σιδήρου στο σώμα βρίσκεται στην **αιμοσφαιρίνη**, **μυοσφαιρίνη** και **τρανσφερίνη**.
- Αποθηκεύεται με τη μορφή της **φερριτίνης** στο ήπαρ και στο σπλήνα αλλά και της αιμοσιδερίνης, που θεωρείται η καταβολική ουσία της φερριτίνης



Λειτουργίες του σιδήρου

1. Στα κυτοχρώματα που περιέχουν αίμη
2. Στις πρωτεΐνες της οξειδωτικής φωσφορυλίωσης και της αναπνευστικής αλυσίδας
3. Σε ένζυμα του μεταβολισμού των φαρμάκων που ενεργοποιούνται στο ήπαρ
4. Στην αναγωγή των ριβονουκλεοτιδίων (σύνθεση DNA)
5. Χρησιμοποιείται για τη σύνθεση και διάσπαση αμινών
6. Σε μυολεπεροξειδάσες των λευκών αιμοσφαιρίων που είναι υπεύθυνες για την καταστροφή των βακτηριδίων

- Απορόφηση

- Εστέρες οξαλοξικού οξέος (σπανάκι)
- Άλατα φυτικού οξέος (δημητριακά)
- Τανίνες (τσάι)
- Φαινυλικά άλατα (φυτικές τροφές)
- Αλκαλικά διαλύματα
 - Δημιουργούν ιζήματα αδιάλυτου σιδήρου



+ Απορρόφηση

- Βιταμίνη C
- Φρουκτόζη
- Κιτρικό οξύ
- Όξινα διαλύματα
- Χαμηλή [Fe] οδηγεί σε αυξημένη απορρόφηση
- Αυξημένη [Fe] στον οργανισμό **ΔΕΝ** σημαίνει και μικρότερη απορρόφηση. Συνεχής αυξημένη πρόσληψη μπορεί να οδηγήσει σε υπερφόρτωση

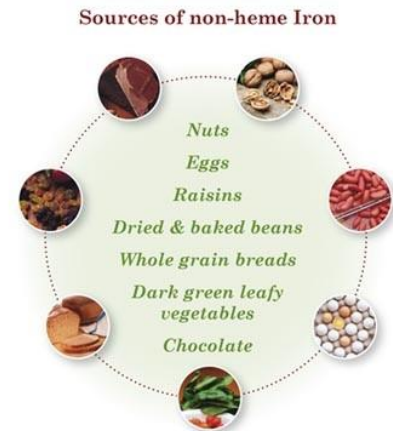


Απορρόφηση

- Η απορρόφηση είναι μικρή από τα υγιή άτομα (5-10%) και μεγαλύτερη από τα άτομα με έλλειψη (10-20%)
- Είδος τροφής (κρέας μέχρι 25%, γάλα-λαχανικά μέχρι 5%)
- Συμπληρωματικότητα απορρόφησης από τροφές (βιταμίνη C)

Διατροφικές πηγές

- Συκώτι
- Κρέας
- Μπρόκολο (καλή περιεκτικότητα με χαμηλούς εστέρες οξαλοξικού οξέος)
- Σπανάκι
- Γάλα
- Ο «φυσικός» τρόπος προσκόλλησης του σιδήρου στην ομάδα της αίμης με τη δημιουργία δακτυλίου, ο οποίος παρουσιάζεται στο κρέας και σε ιστούς που περιέχουν αίμα, απορροφείται πιο εύκολα σε σχέση με το σίδηρο των φυτικών τροφών



Ανεπάρκεια

- Έλλειψη παροχής σιδήρου διαμέσου της **διατροφής**
- Μεγάλη απώλεια διαμέσου **αιμορραγίας, εγκυμοσύνης**
- Μειωμένη περιεκτικότητα Fe στο **μυελό των οστών**
- + [Tf]
- + [TIBC]

Επιπτώσεις της ανεπάρκειας

- Μικρότερη ικανότητα μεταφοράς οξυγόνου
- Μεγαλύτερη απόδοση ενέργειας διαμέσου της γλυκόλυσης εξαιτίας της χαμηλής περιεκτικότητας σε μυοσφαιρίνη και κυτοχρώματα
- Η ανεπάρκεια στο μυϊκό ιστό οδηγεί σε μειωμένη ικανότητα παραγωγής ενέργειας για μεγάλο χρονικό διάστημα (π.χ. αθλητικές δραστηριότητες)

Επιπτώσεις της ανεπάρκειας

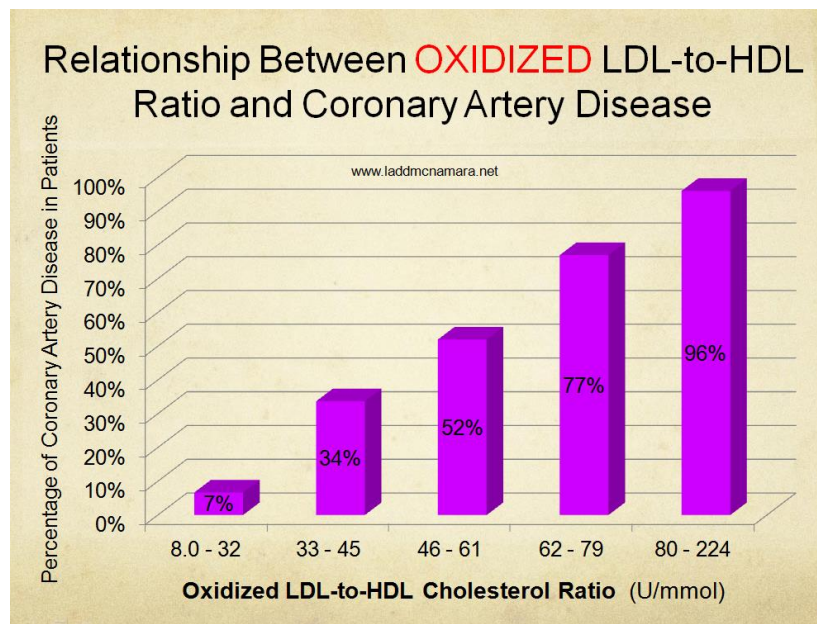
- Η μειωμένη ικανότητα της εντερικής βλεννογόνου για παραγωγή ενέργειας και πολλαπλασιασμό των κυττάρων μπορεί να έχει σημαντικές επιπτώσεις στην απορρόφηση θρεπτικών στοιχείων και στην ακεραιότητα του γαστροεντερικού σωλήνα
- Η ανεπάρκεια σιδήρου επηρεάζει την ικανότητα των λευκών αιμοσφαιρίων να καταστρέφουν βακτηρίδια (iron-dependent respiratory burst) και την ικανότητα που έχουν τα Τ-λεμφοκύτταρα να πολλαπλασιάζονται
- Απαθής, κουρασμένος, ευαίσθητος στο κρύο, περιορισμένη ικανότητα πνευματικής συγκέντρωσης

Συνιστώμενη Ημερήσια Δόση

- Αναπτυσσόμενα αγόρια: 10-20 mg
- Αναπτυσσόμενα κορίτσια: 10-27 mg
- Ενήλικες γυναίκες: 15 mg
- Εγκυμοσύνη: 30 mg
- Άνδρες και γυναίκες περασμένης ηλικίας: 10 mg

Υπερφόρτωση σιδήρου

- Υπάρχουν αρκετές επιδημιολογικές έρευνες οι οποίες υποδεικνύουν πως υπάρχει αρκετά μεγάλη συσχέτιση μεταξύ των αυξημένων επιπέδων σιδήρου και της συχνότητας καρδιαγγειακών ασθενειών (de Valk & Marx 1999).
- Πιθανή συσχέτιση μεταξύ του **σιδήρου** και της **οξείδωσης της χαμηλής περιεκτικότητας σε πρωτεΐνη λιποπρωτεΐνη**

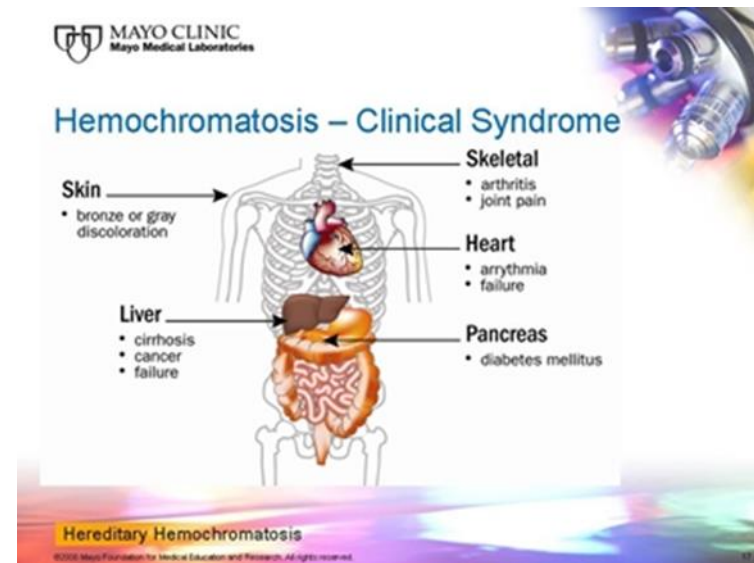


Αιμοχρωμάτωση

- Η αιμοχρωμάτωση είναι μία **γενετική ασθένεια** της οποίας ένας στους δέκα ανθρώπους μπορεί να κουβαλάει το γονίδιο για τη συγκεκριμένη ασθένεια.
- Χαρακτηρίζεται από την **υπερβολική αποθήκευση σιδήρου** η οποία στο τέλος οδηγεί σε ασθένειες όπως η αρθρίτιδα, η κίρρωση του ήπατος, καρκίνος του ήπατος, διαβήτης και καρδιακή ανεπάρκεια

Αιμοχρωμάτωση

- Τα συμπτώματα τα οποία σχετίζονται με την αιμοχρωμάτωση εμφανίζονται συνήθως στους **μεσήλικες**, αν και σε ορισμένες περιπτώσεις μπορεί να αναπτυχθούν τα προβλήματα νωρίτερα.
- Τα συμπτώματα έχουν σχέση με την καταστροφή των ιστών και των οργάνων τα οποία έχουν σχέση με την ασθένεια
- Τα πρώτα συμπτώματα αφορούν την κόπωση, προβλήματα λειτουργίας με την καρδιά, προβλήματα αρθρώσεων, σεξουαλική ανικανότητα και έλλειψη έμμηνου ρύσης ή προβλήματα με το ήπαρ.



Αιμοχρωμάτωση

- Παράγοντες που μπορεί να επηρεάσουν την πορεία της ασθένειας περιλαμβάνουν την **υπερβολική πρόσληψη σιδήρου με τη διατροφή**, τη λήψη **αλκοολούχων ποτών**, διάφορες **μολύνσεις**, **χάσιμο αίματος** διαμέσου της **δωρεάς αίματος ή της έμμηνης ρύσης**.
- Η λήψη αλκοολούχων ποτών μπορεί να επηρεάσει αρνητικά την πορεία της ασθένειας ενώ η δωρεά αίματος ή έμμηνη ρύση μπορεί να διευκολύνει την πορεία της ασθένειας
- Ο κορεσμός της τρανσφερίνης αποτελεί ένα πολύ καλό διαγνωστικό μέσο (σίδηρος ορού/ολική σιδηροσυνδετική ικανότητα)

Θεραπεία

- Η πρώτη φάση περιλαμβάνει την περιοδική δωρεά αίματος (μία φιάλη αίματος περιέχει περίπου 250 mg σιδήρου). Αυτό γίνεται μία ή δύο φορές την εβδομάδα μέχρι που να πέσουν τα επίπεδα του σιδήρου σε κανονικά επίπεδα.
- Η δεύτερη φάση περιλαμβάνει την παρακολούθηση των επιπέδων φεριτίνης και αιμοσφαιρίνης και έτσι καθορίζεται ανάλογα και η δωρεά αίματος.



Δύο ερωτήσεις

- Πρέπει να λαμβάνονται συμπληρώματα σιδήρου χωρίς να υπάρχει προηγούμενος έλεγχος;
- Πως συνδέεται η υψηλή συγκέντρωση σιδήρου με τις καρδιοαγγειακές ασθένειες;

Συμπληρωματική λήψη σιδήρου

- Η αλόγιστη συμπληρωματική λήψη σιδήρου μπορεί να οδηγήσει σε εμφάνιση οξειδωτικού στρες
- Αντιδράσεις Fenton και Haber-Weiss

Ο James Bond αντιμετωπίζει τις ελεύθερες ρίζες

M : "To many free radicals that's your problem"

James Bond : "Free radicals sir?"

M : "Yes the toxins that destroy the body and the brain. Caused by eating too much red meat and white bread, and too many dry martini's"

James Bond : Then I shall cut out the white bread sir!"

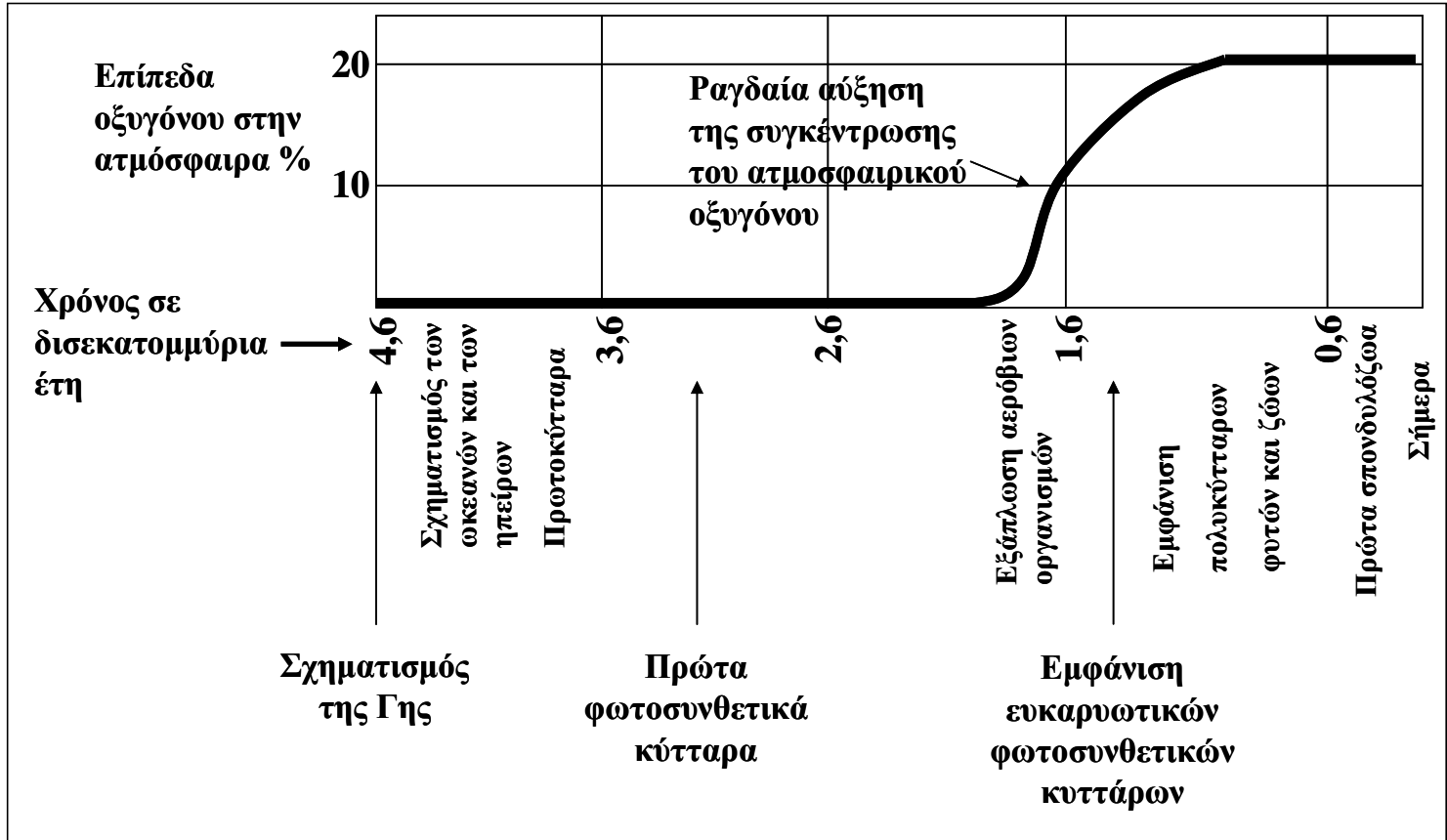
Money Penny : Have you got an assignment James

James Bond : Yes, yes Money Penny. I'm to eliminate all free radicals"

Money Penny : Oh! Do be careful!"



Το οξυγόνο στη γη

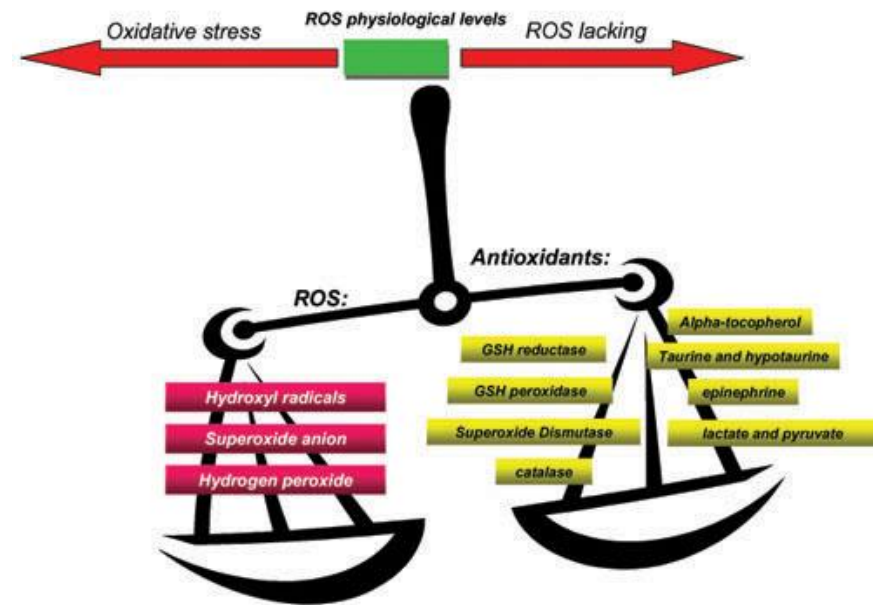


Το O₂ είναι τοξικό

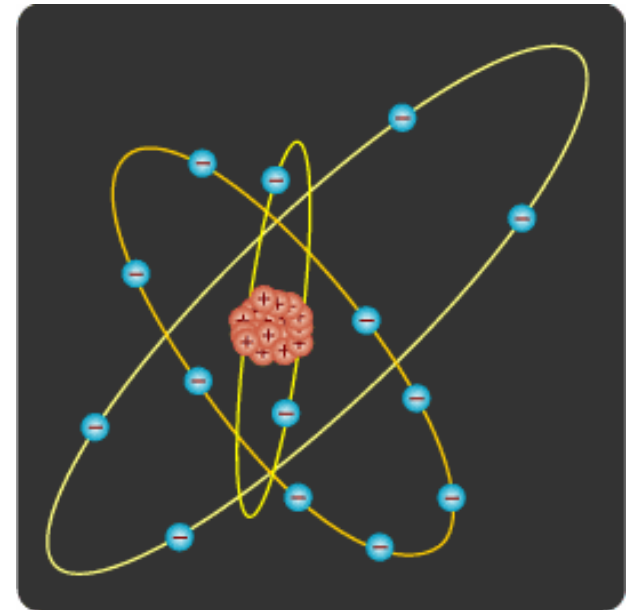
- Διάφορα είδη **σχιζομύκητα** που ζουν σε αναερόβιο περιβάλλον πεθαίνουν όταν εκτεθούν στην παρουσία οξυγόνου.
- Ο θάνατος επήλθε σε αρουραίους που εκτέθηκαν για 3 ημέρες σε περιβάλλον με **100% οξυγόνο**.
- Αυξημένη παραγωγή ελευθέρων ριζών μετά από **επαναφορά διάχυσης σε καρδιακό ιστό** μετά από απόφραξη αρτηρίας.

Οξειδωτικό στρες

- Γενικός όρος ο οποίος αναφέρεται στην ανισορροπία μεταξύ της δημιουργίας δραστικών ειδών οξυγόνου και αζώτου και της απομάκρυνσης αυτών διαμέσου του αντιοξειδωτικού συστήματος
- Τα δραστικά είδη οξυγόνου και αζώτου είναι γνωστά και ως ελεύθερες ρίζες



- Είναι γνωστό από τη φυσική ότι το άτομο κάθε στοιχείου αποτελείται από τον πυρήνα και τα αρνητικά φορτισμένα ηλεκτρόνια που περιστρέφονται σε συγκεκριμένες τροχιές γύρω από αυτόν.
- Πυρήνας = πρωτόνια (+) και ηλεκτρόνια (-)



Τι είναι ελεύθερες ρίζες;

- Ουσίες οι οποίες έχουν ένα **αζευγάρωτο ηλεκτρόνιο** στην εξωτερική τους στιβάδα.
- Τα αζευγάρωτα ηλεκτρόνια είναι πολύ ασταθή και αντιδρούν πολύ εύκολα με άλλα άτομα ή μόρια. Είναι πολύ επικίνδυνα για ουσίες του σώματος, όπως τα **λιπίδια, οι πρωτεΐνες, οι υδατάνθρακες και το DNA.**
- Η επικινδυνότητα των αζευγάρωτων ηλεκτρονίων πηγάζει από την τάση που έχουν να γίνουν ζευγάρι



Ελεύθερες Ρίζες

- **Ανιόν υπεροξειδίου** ή superoxide radical (O_2^-).
- **Υπεροξείδιο του υδρογόνου** ή hydrogen peroxide (H_2O_2), το οποίο παράγεται από το ανιόν του υπεροξειδίου.
- **Ρίζες υδροξυλίου** ή hydroxyl radical (OH^*). Δημιουργείται από τη διάσπαση του H_2O_2 , το οποίο αν διασπαστεί στη μέση δίνει δύο ρίζες υδροξυλίου.
- **Ρίζες νιτρικού οξέος** ή nitric oxide (NO^*) (J. Karlsson, 1997).

Ο καλός και κακός ρόλος των ελευθέρων ριζών

- Τα κύτταρα του οργανισμού που χρησιμοποιούν οξυγόνο για την παραγωγή ενέργειας διακατέχονται και από την ιδιότητα της παραγωγής ελευθέρων ριζών.
- Υπάρχουν περιπτώσεις στις οποίες η παρουσία των ελευθέρων ριζών κρίνεται απαραίτητη για την επιβίωση του κυττάρου (ωρίμανση και την κινητικότητα του κυττάρου, αποπομπή τοξικών προϊόντων, διαδικασία της γονιμοποίησης).
- Ακόμα παίζουν σημαντικό ρόλο στην άμυνα του οργανισμού εναντίον της εισβολής παρασίτων και ιών και στην αντιμετώπιση των καρκινικών κυττάρων

Ο καλός και κακός ρόλος των ελευθέρων ριζών

- Αντίθετα, οι ελεύθερες ρίζες κατέχουν και έναν "κακό" ρόλο όταν είναι αυτές που συνεισφέρουν στην παθογένεια μη συγκεκριμένων αλλαγών της κανονικής λειτουργίας του οργανισμού που τελικά οδηγούν στην αντικανονική κυτταρική λειτουργία, γρηγορότερο ρυθμό γήρανσης και τελικώς στον θάνατο.
- Ισορροπία μεταξύ του καλού και του κακού ρόλου των ελευθέρων ριζών

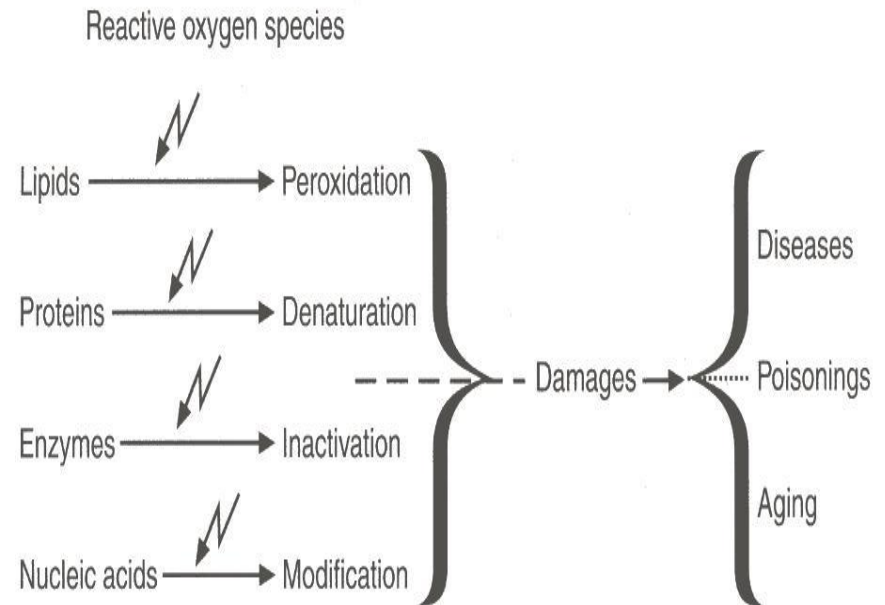
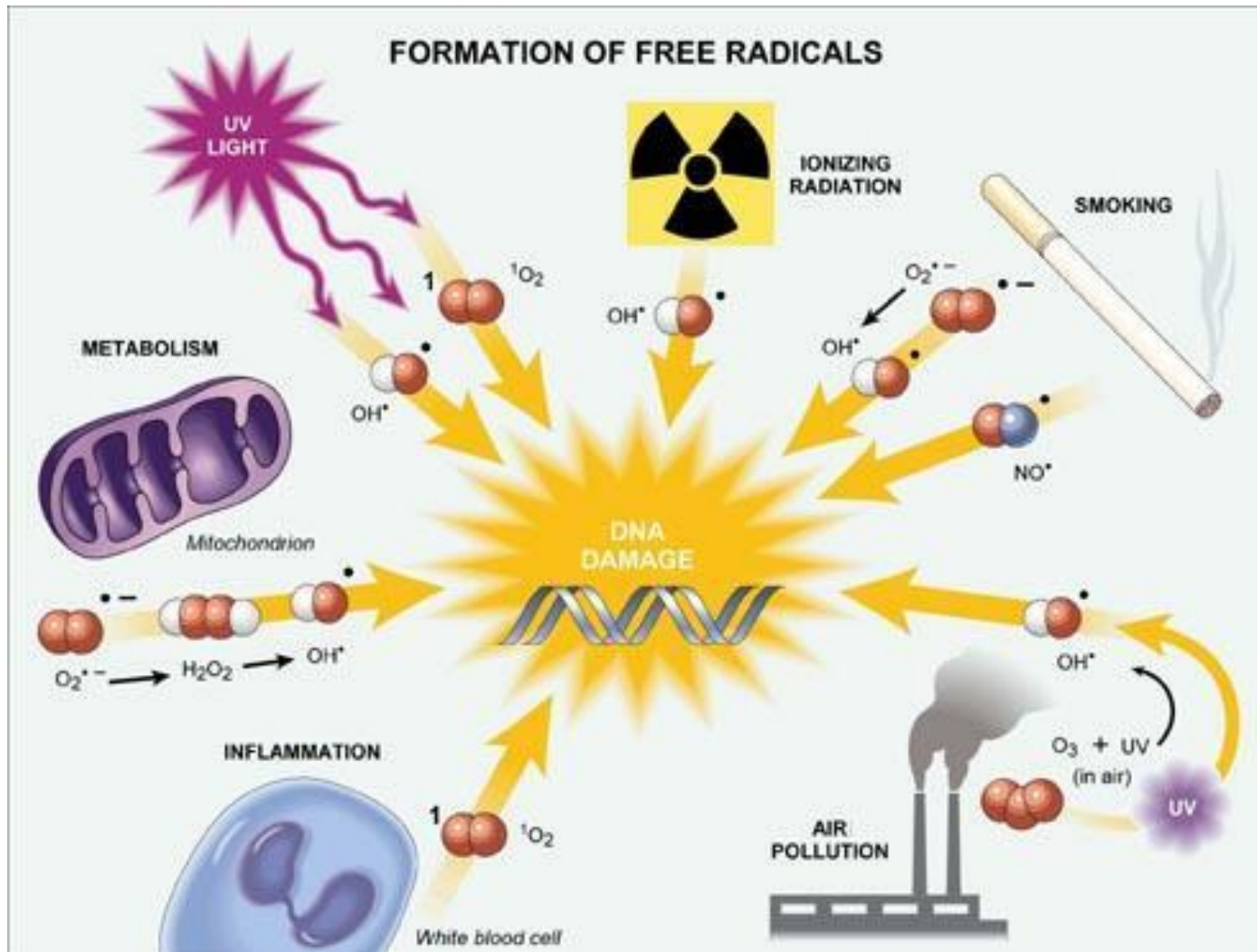


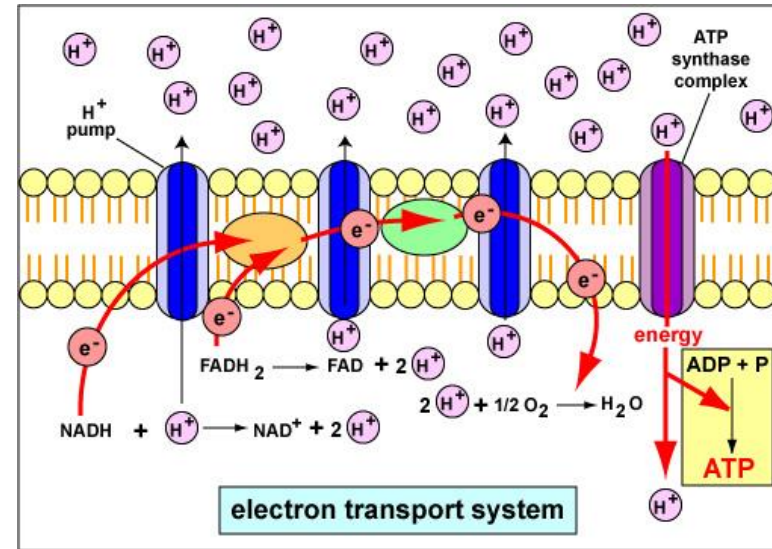
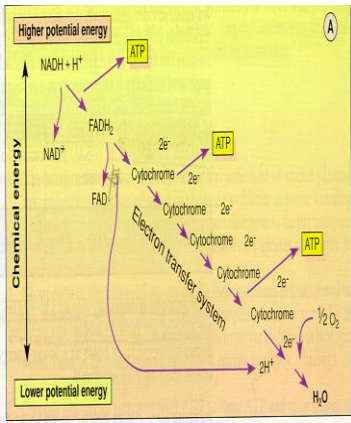
Figure 1.1 Damage of biomolecules due to reactive oxygen species.

Παράγοντες δημιουργίας ελευθέρων ριζών

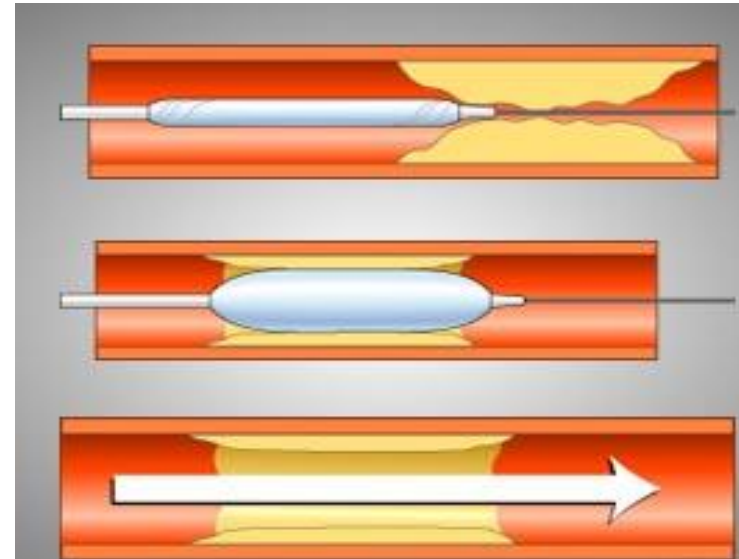


Η αυξημένη παραγωγή ελευθέρων ριζών με την άσκηση πραγματοποιείται διαμέσου διαφορετικών τρόπων

1. Αποβολή των ηλεκτρονίων της αναπνευστικής αλυσίδας στο επίπεδο των κυτοχρωμάτων. Μία ποσότητα 2-5% του O_2 το οποίο προσλαμβάνουμε δεν ανάγεται σε νερό αλλά δημιουργεί ελεύθερες ρίζες. Κυττοχρώματα

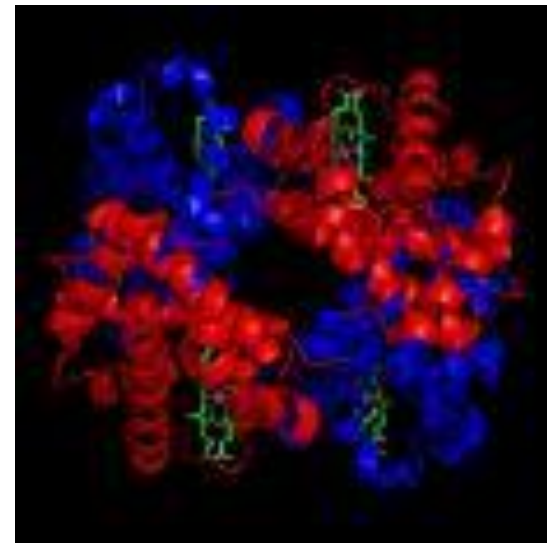
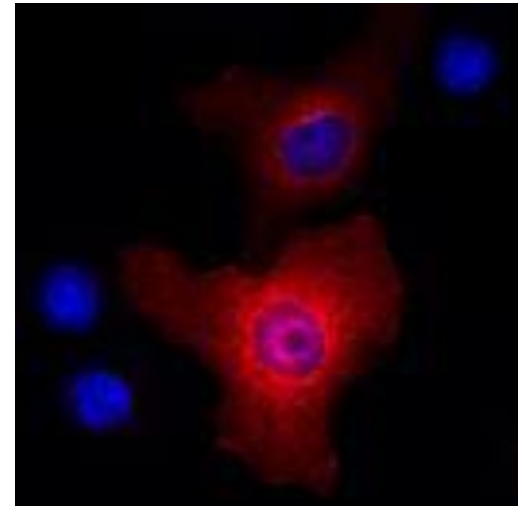


2. Μεταβολή στην αιματική ροή των μυών και στην απελευθέρωση O₂, (underperfusion - reperfusion). Εμφράγματα



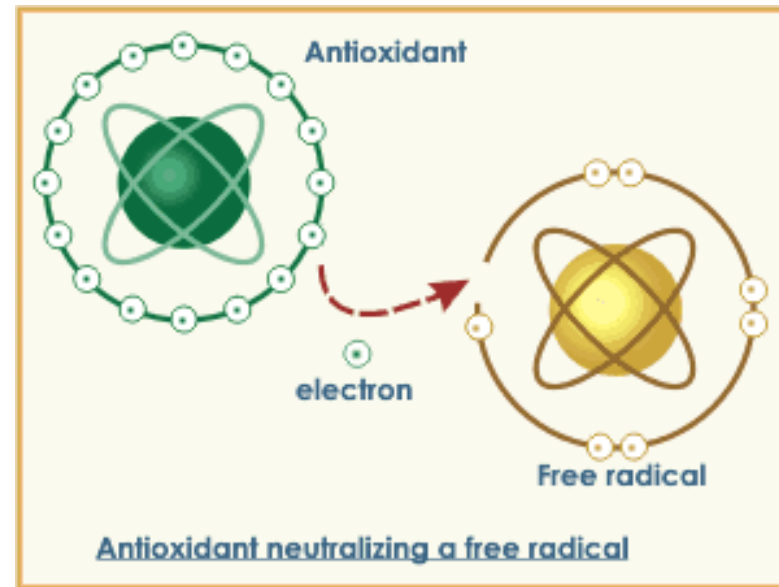
Η αυξημένη παραγωγή ελευθέρων ριζών με την άσκηση πραγματοποιείται διαμέσου διαφορετικών τρόπων

3. Ουδετερόφιλα και μακροφάγα κατά την καταστροφή «βλαβερών» ουσιών του οργανισμού (oxidative burst).
4. Οξείδωση αιμοσφαιρίνης, μυοσφαιρίνης και κατεχολαμινών



Αντιοξειδωτικές ουσίες

- Μηχανισμός για την αντιμετώπιση των ελευθέρων ριζών
- Ενζυμικό σύστημα και μη-ενζυμικό σύστημα



Ενζυμικό Αντιοξειδωτικό Σύστημα

- Δισμουτάση του υπεροξειδίου (SOD)



- Καταλάση

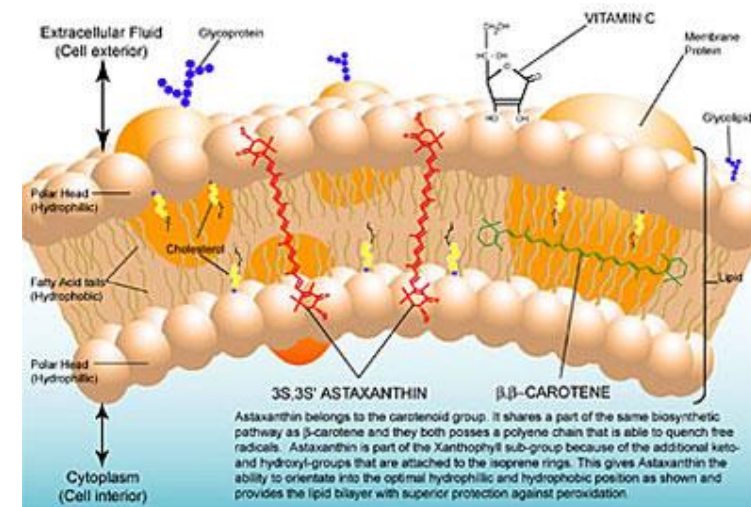
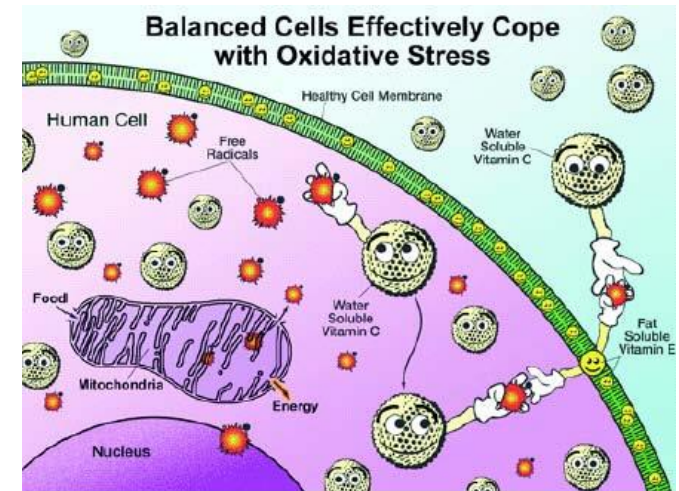


- Υπεροξειδάση της γλουταθειόνης (GPX)



Μη Ενζυμικό Αντιοξειδωτικό Σύστημα

- Βιταμίνη E
- Βιταμίνη C
- Βιταμίνη A ή ρετινόλη
- Συνένζυμο Q10
- Πρωτεΐνες θερμικού σοκ
- Φεριτίνη
- Αλβουμίνη
- Χολερυθρίνη
- Σερουλοπλασμίνη
- Φλαβονοειδή
- Ουρικό οξύ
- Θειόλες (γλουταθειόνη)



Ελεύθερες ρίζες και χρόνος ημιζωής

Table 1

Some of the major ROS and their relative half lives

ROS	Half life
Superoxide ($O_2^{\bullet-}$)	10^{-6} s
Hydroxyl ($\bullet OH$)	10^{-12} s
Nitric oxide (NO)	~30 s
Hydrogen peroxide (H_2O_2)	Minutes

Μέθοδοι εκτίμησης του οξειδωτικού στρες

1. Εκπνεόμενο πεντάνιο
2. Μαλονδιαλδεΰδη (TBARS)
3. Υδροϋπεροξειδίο λιπιδίων
4. Ισοπροσάνια
5. Συζευγμένα διένια
6. Πρωτεϊνικά καρβονύλια
7. Ανηγμένη γλουταθειόνη (GSH)
8. Οξειδωμένη γλουταθειόνη (GSSG)
9. Λόγος GSH/GSSG
10. Ολική αντιοξειδωτική ικανότητα του ορού
11. Ουρικό οξύ
12. Χολερυθρίνη
13. Electron Spin Resonance (ESR)
14. Βιταμίνη C
15. Βιταμίνη E

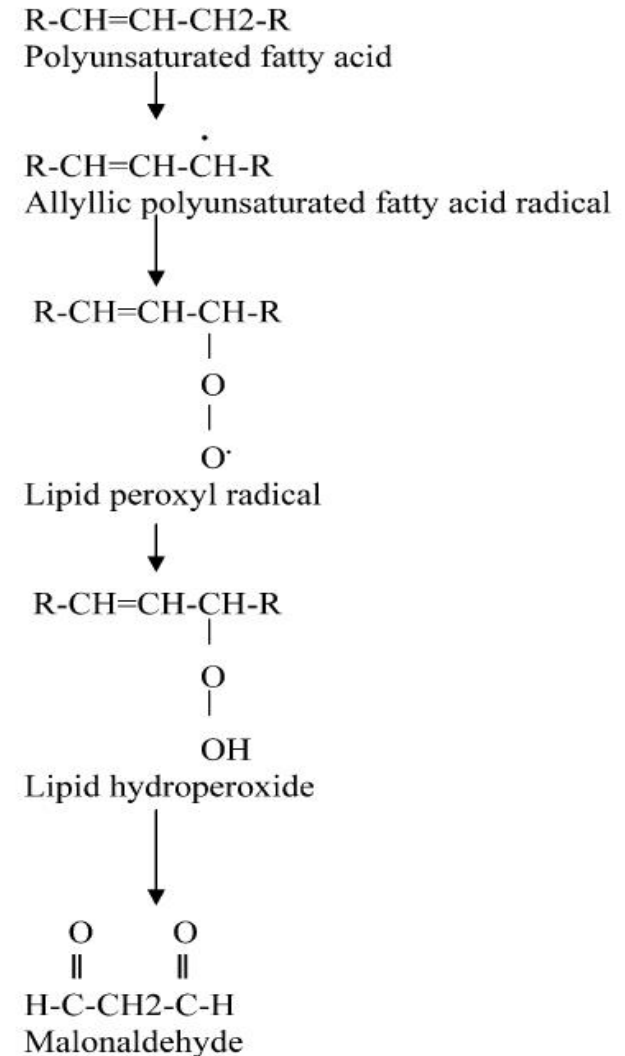


Fig. 1. Steps of lipid peroxidation (Alessio, 2000).

Σίδηρος και ελεύθερες ρίζες- Fenton reaction

- Δημιουργία ριζών υδροξυλίου από τη διάσπαση του υπεροξειδίου του υδρογόνου με την παρουσία ανειγμένων ιόντων
 - $Mt^{n+} + H_2O_2 \rightarrow Mt^{(n+1)+1} + HO\cdot + HO^-$
- $n+$ = ανηγμένη μορφή ιόντος
- $(n+1)+1$ = οξειδωμένη μορφή ιόντος
- Τις περισσότερες φορές αυτό το ιόν είναι ο σίδηρος (II) ή ο χαλκός (I)

Haber-Weiss Reactions

- Σειρά αντιδράσεων στις οποίες το ανιόν υπεροξειδίου αντιδρά με υπεροξείδιο του υδρογόνου για να μα δώσει ρίζες υδροξυλίου
– $O_2^- + H_2O_2 \rightarrow O_2 + HO^\cdot + HO^-$

- Ο σίδηρος βρίσκεται μικρές ποσότητες στη μορφή για την προαγωγή της αντίδρασης Fenton. Ωστόσο, όταν ο σίδηρος ενώνεται με υπεροξείδιο του υδρογόνου (H_2O_2) τότε είναι βέβαιο ότι θα δημιουργηθούν ρίζες υδροξυλίου και πρωτεΐνες θα καταστραφούν σε περιοχές στις οποίες βρίσκονται συγκεκριμένα αμινοξέα, όπως η ιστιδίνη, η λυσίνη, η προλίνη και η αργινίνη.
- Αυτά τα αμινοξέα βρίσκονται κοντά στο σημείο επαφής του σιδήρου με την πρωτεΐνη ή ενώνονται τα ίδια με το σίδηρο (Stadtman, 1990).
- Σημείο επαφής σημαντικό για το μέγεθος της καταστροφής

- Καταστροφή εγκεφαλικών κυττάρων επιφέρει απελευθέρωση ιόντων σιδήρου, τα οποία με τη σειρά τους οδηγούν σε υπεροξειδωση των λιπιδίων.
- Επιπλέον, το οξειδωτικό στρες μπορεί να παρέχει ιόντα σιδήρου για τη δημιουργία Fenton αντιδράσεων από σίδηρο που βρίσκεται στη φεριτίνη ή σε πρωτεΐνες που περιέχουν αίμη (Radak S. 2000).
- Ο σίδηρος, σε ορισμένες περιπτώσεις, μπορεί να έχει δυσμενείς επιπτώσεις στο μεταβολισμό του οργανισμού

Σύνδεση σιδήρου με καρδιαγγειακές ασθένειες

- Οι **άνδρες** στη δεκαετία των **σαράντα** έχουν **μεγαλύτερη** πιθανότητα να πάθουν **έμφραγμα** απ' ότι οι γυναίκες της ίδιας ηλικίας.
- Στις γυναίκες μετά την **εμμηνόπαυση** αυξάνεται ο ρυθμός εμφάνισης εμφραγμάτων αλλά δεν **ισοσκελίζει** το ρυθμό των ανδρών μέχρι που να φτάσουν στην **ηλικία των 70**.
- Οι άνδρες αρχίζουν να αποθηκεύουν σίδηρο από την ηλικία της **εφηβείας** ενώ οι γυναίκες μετά την **εμμηνόπαυση**.

Σύνδεση σιδήρου με καρδιαγγειακές ασθένειες

- Μικρά παιδιά που παίρνουν ταμπλέτες σιδήρου κατά λάθος μπορεί να πεθάνουν εξαιτίας επιπλοκών της καρδιάς
- Αιμοχρωμάτωση και αντιμετώπιση της κατάστασης με συχνές δωρεές αίματος για την αποβολή σιδήρου από τον οργανισμό.



Σύνδεση σιδήρου με καρδιαγγειακές ασθένειες

- Πολλές έρευνες υποδεικνύουν πως η συχνή και μακροχρόνια δωρεά αίματος οδηγεί σε μείωση των επιπέδων σιδήρου στο αίμα και παράλληλα μειώνεται η πιθανότητα καρδιαγγειακού επεισοδίου (Facchini & Saylor, 2002; Meyers et al.2002).
- Dr. Sullivan's προσωπικό πείραμα

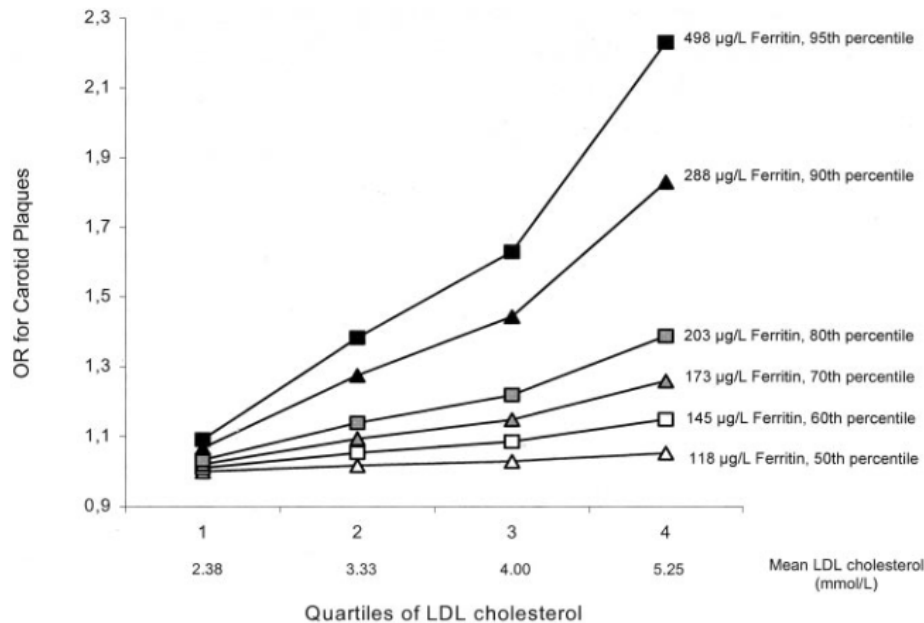


Figure 2. Synergistic relationship of serum ferritin levels with LDL cholesterol as to association with carotid plaques among men. Graphs demonstrate OR for plaque prevalence across increasing quartiles of LDL cholesterol for serum ferritin levels ranging from 118 (50th percentile) to 498 (95th percentile) µg/L.

Dr. Sullivan's προσωπικό πείραμα

- Γιατρός ο οποίος πιστεύει πως ο σίδηρος και η δημιουργία εξ αυτού ελευθέρων ριζών οφείλεται για την αθηροσκλήρυνση και το έμφραγμα και όχι η αυξημένη συγκέντρωση χοληστερόλης.
- Υπερβολική πρόσληψη τροφών με υψηλή περιεκτικότητα σε χοληστερόλη και περιοδική δωρεά αίματος.
- Η συμπληρωματική πρόσληψη σιδήρου δεν θα πρέπει να γίνεται αλόγιστα

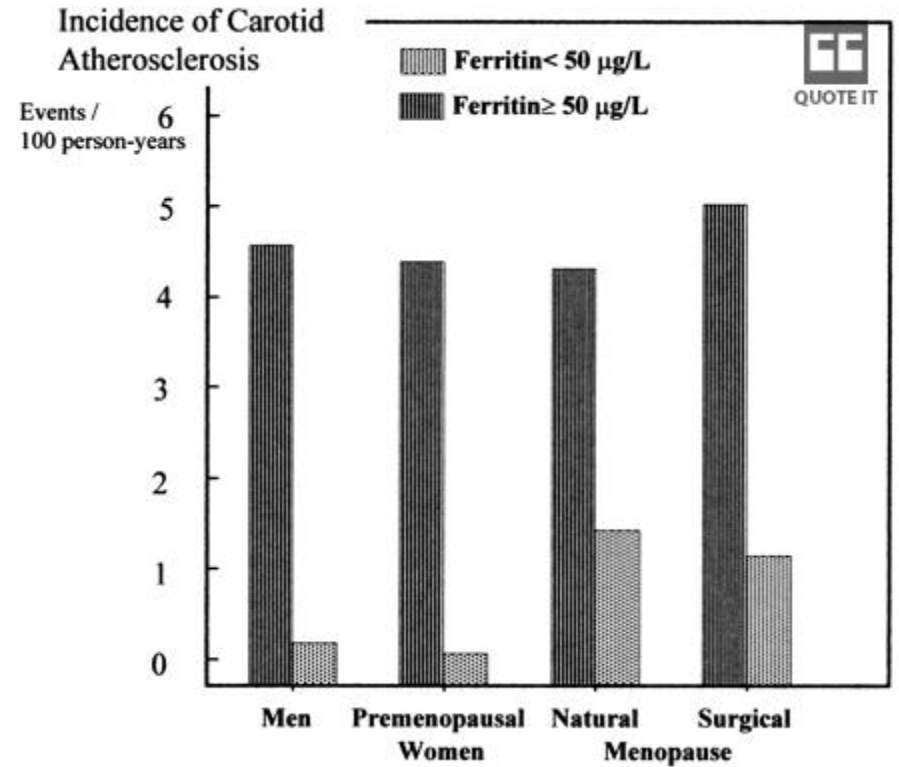


Figure 3. Incidence of carotid atherosclerosis in population 40 to 59 years old by sex, menopausal status, and ferritin concentrations. Age-specific incidence rates were calculated for 5-year strata on assumption of equal rates across this limited age range. For comparison purposes, rates presented were standardized to age structure of men (40 to 59 years) in our survey and expressed as events per 100 person-years (incidence density). Cutoff for ferritin (50 µg/L) corresponds to 33rd percentile in men.

Βιβλιογραφία

1. Melanson, E.L., Sharp, T.A., Seagle, H.M., Horton, T.J., Donahoo, W.T., Grunwald, G.K., Hamilton, J.T., Hill, J.O. Effect of exercise intensity on 24-h energy expenditure and nutrient oxidation. *Journal of Applied Physiology* 92:1045-1052, 2002.
2. Dolezal B.A. and Potteiger J.A. Concurrent resistance and endurance training influence basal metabolic rate in nondieting individuals. *Journal of Applied Physiology*, 85(2): 695-700, 1998.