



## ANÁLISIS DE BIOMARCADORES SANGUÍNEOS PARA EL ATLETA DE ALTO RENDIMIENTO

**Charles R Pedlar PhD FBASES** | Universidad de St Mary, Twickenham, Reino Unido; Orreco, Unidad de Innovación de Negocios, Universidad Nacional de Irlanda, Galway, Irlanda; Escuela Universitaria de Londres (UCL), Reino Unido

**Prof John Newell PhD** | Universidad Nacional de Irlanda, Galway, Irlanda

### PUNTOS CLAVE

- Los atletas están expuestos a muchos factores de estrés que pueden aumentar el riesgo de lesiones y enfermedad, y ocasionar fatiga excesiva. Estos incluyen carga de trabajo físico, pérdida de sueño, viajes y estrés fisiológico.
- Dos enfoques sinérgicos del análisis de los biomarcadores sanguíneos en el deporte, elaboración de perfiles y seguimiento, ofrecen una oportunidad de obtener información acerca del estado nutricional y fisiológico de un atleta. Estos enfoques pueden ayudar a evitar el sobreentrenamiento, lesión y enfermedad, cuando se combinan con otra información contextual.
- Algunos problemas comunes que pueden identificarse por medio de datos de pruebas de sangre incluyen: nivel deficiente de vitamina D y hierro, baja disponibilidad energética, inflamación persistente, estrés oxidativo persistente y disminución del impulso hormonal.
- Los datos de las pruebas sanguíneas son afectados fácilmente por malos enfoques pre-analíticos, por ejemplo, extraer sangre después del ejercicio o una comida. Con el fin de que los datos sean válidos y confiables, se debe adherir a una variedad de consideraciones pre-analíticas.
- Los rangos normativos de diagnóstico clínico tienen una aplicación limitada en el deporte. Sin embargo, los rangos específicos al deporte y adaptados al atleta permiten la identificación de cambios significativos dentro del atleta que pueden informar estrategias nutricionales y de recuperación.

### INTRODUCCIÓN

El equipo de medicina y ciencia aplicada al deporte se encarga de proteger o mejorar la salud de los atletas y resistir a lesiones o enfermedades, mientras intenta llevar al máximo las ganancias en el rendimiento derivados del acondicionamiento físico. Algunas de las variables clave que se pueden ajustar o influenciar son la carga de trabajo físico, dieta y estrategias de recuperación que incluyen sueño, nutrición, compresión y crioterapia, etc. Las herramientas subjetivas para monitorear a los atletas con el fin de informar cómo deben ajustarse estas variables pueden ser convenientes y económicas, pero pueden afectarse por imprecisión, falsificación o pobre adherencia a lo largo del tiempo. En cambio, los biomarcadores sanguíneos ofrecen un enfoque objetivo para priorizar los esfuerzos de los profesionales. Sin embargo, estos datos también pueden afectarse por malos enfoques pre-analíticos, toma de muestras poco frecuente y una selección inapropiada de biomarcadores.

La base de la evidencia que soporta el uso de análisis de biomarcadores sanguíneos en el deporte se ha acumulado en los últimos 30 años o más (Pedlar et al., 2019). Este artículo de Sports Science Exchange describe algunos de los biomarcadores establecidos y emergentes de mayor interés para los profesionales de ciencias del deporte y medicina. Se proporcionan guías de cómo recolectar datos de la mejor calidad, junto con guías de técnicas estadísticas apropiadas para evaluar cambios longitudinales en biomarcadores en atletas.

### ¿QUÉ MEDIR?

La recopilación y análisis de datos de biomarcadores promueve la comunicación y colaboración interdisciplinaria entre el personal de medicina deportiva y el de ciencias del deporte. Por ejemplo, la vitamina D es de interés significativo tanto para el personal médico

como el de nutrición en el cuidado de un atleta con una historia de lesión ósea. De forma similar, los marcadores del nivel de energía son de interés para el personal de fisiología, nutrición y medicina en el caso de un atleta de resistencia fatigado.

### Biomarcadores del estado de nutrición

En general, una multitud de biomarcadores relacionados con la nutrición se pueden evaluar dentro de la sangre con ciertas limitaciones y advertencias que rodean a cada nutriente. La medición de nutrientes en los componentes sanguíneos (glóbulos rojos, glóbulos blancos, suero) pueden reducir estrategias de registro y análisis dietéticos que consumen tiempo. Larson-Meyer y colaboradores (2018) proporcionan una guía completa para evaluar cada nutriente por medio del análisis de biomarcadores; en la siguiente sección revisaremos algunos de los ejemplos seleccionados de interés.

#### Hierro

El consumo y almacenamiento adecuados de hierro sustentan la eritropoyesis o la producción de nuevos glóbulos rojos (GR) y el mantenimiento o aumento en la masa de hemoglobina total con el entrenamiento de resistencia, particularmente en la altitud. Si no se controla, los bajos niveles de hierro pueden llevar a anemia por deficiencia de hierro con efectos profundos sobre el rendimiento de resistencia. Las mujeres están particularmente en riesgo de deficiencia de hierro debido a las pérdidas de sangre menstrual (Pedlar et al., 2018). El nivel de hierro generalmente se evalúa por medio de la medición de ferritina sérica, la cual es por lo general el mejor marcador del almacenamiento de hierro; sin embargo, es posible que la ferritina pueda ser relativamente baja y el atleta pueda seguir adaptándose (Pedlar et al., 2013). La concentración de hemoglobina también es una

variable clave la cual puede aparecer baja debido a la hemodilución (expansión del volumen plasmático) que acompaña al entrenamiento. Por lo tanto, se recomiendan las mediciones de masa de hemoglobina total, pero cuando no están disponibles, los marcadores de la morfología de los GR, para identificar células microcíticas (volumen bajo) y/o hipocrómicas (hemoglobina baja) se recomiendan para identificar una deficiencia de hierro funcional (Archer & Brugnara, 2015; Burden et al., 2015). Recientemente la hepcidina ha surgido como un marcador clave del metabolismo del hierro, proporcionando un indicador de la absorción de hierro. La suplementación con hierro resulta en un aumento agudo de hepcidina, orquestando una absorción reducida de hierro. Es factible que no valga la pena suplementar con hierro con presencia de una hepcidina elevada, dado que la absorción estará comprometida (Stoffel et al., 2020). Sin embargo, es importante notar que el ejercicio también aumenta transitoriamente la hepcidina, particularmente cuando está presente la inflamación por ejercicio (Peeling et al., 2014). Se necesita trabajo adicional en esta área y la medición de hepcidina aún no está ampliamente disponible en laboratorios clínicos.

#### *Vitamina D*

La vitamina D ha surgido como un biomarcador importante para los atletas (Owens et al., 2018). Los niveles bajos de vitamina D, particularmente comunes en latitudes del norte donde la exposición al sol es baja, se han vinculado con función inmune deficiente, y con la afectación de la salud ósea y la reparación muscular. Trabajo reciente ha resaltado las limitaciones de la prueba establecida de vitamina D (25-OHD) en el contexto de la salud ósea, dado que se ha observado que las personas de raza negra tienen concentraciones comparables de vitamina D libre biodisponible a pesar de tener niveles de 25-OHD significativamente más bajos (Allison et al., 2018). Por lo tanto, donde esté disponible la prueba, debe medirse la forma biodisponible de vitamina D (proteína transportadora de vitamina D). La deficiencia de vitamina D está claramente asociada con inmunidad comprometida y aumento de infecciones del tracto respiratorio superior (He et al., 2016), y se corrige fácilmente por medio de estrategias nutricionales.

#### *Ácidos grasos*

La evaluación de los ácidos grasos, ácido docosahexaenoico (DHA, C22:6) y ácido eicosapentaenoico (EPA, C20:5), que son incorporados dentro de las membranas de los GR, ha llegado a ser común entre los atletas, a pesar de la base de evidencia relativamente escasa. El índice omega-3 (OM3I), un biomarcador validado, confiable y reproducible para la evaluación del nivel de omega-3, representa el porcentaje de los ácidos grasos omega de cadena larga EPA y DHA como una proporción (%) del total de ácidos grasos de los GR (Harris, 2010). Los ácidos grasos de los glóbulos rojos reflejan la ingesta dietética durante el mes previo, y como tal, estos pueden aportar información valiosa acerca de la calidad de la dieta del atleta. Los primeros estudios identificaron el potencial de los ácidos grasos para modificar la inflamación (Calder, 2017); sin embargo, varios sistemas

y/o funciones pueden ser influenciados por el nivel de ácidos grasos incluyendo el estado de ánimo y la cognición (Fontani et al., 2005), la recuperación del músculo (Black et al., 2018), la función del pulmón (Mickleborough et al., 2003), concusión (Oliver et al., 2016) y función cardiovascular (Hingley et al., 2017). La evidencia de la investigación en lo que respecta a los atletas se resume en una revisión sistemática reciente (Lewis et al., 2020a).

#### **Disponibilidad energética**

El mantenimiento de la disponibilidad energética es crítico para evitar los muchos posibles resultados negativos asociados con la deficiencia energética, como se ha propuesto recientemente en el contexto de la Deficiencia Energética Relativa en el Deporte (RED-S, por sus siglas en inglés) (Mountjoy et al., 2018). Hay varias hormonas péptidas y citoquinas que sirven como indicadores de la disponibilidad energética y que se han asociado con entrenamiento de resistencia prolongado incluyendo leptina, grelina, interleucina 6 (IL-6) y factor de necrosis tumoral alfa (Jurimae et al., 2011). Más recientemente, la triiodotironina total baja se ha relacionado claramente con el nivel de energía y adaptaciones al entrenamiento en mujeres nadadoras (Vanheest et al., 2014), y evidentemente en respuesta al consumo reducido de energía en hombres (Friedl et al., 2000). La testosterona también disminuye con la deficiencia de energía (Friedl et al., 2000) y se restaura rápidamente con el aumento en el consumo de carbohidratos de la dieta (Lane et al., 2010).

#### **Monitoreo de biomarcadores para informar la carga de entrenamiento**

Conocer cuándo aumentar la carga de entrenamiento y cuándo reducirla es un reto permanente para entrenadores y atletas. Utilizar las pruebas sanguíneas de punto de atención (POC por sus siglas en inglés) ofrecen una oportunidad para resultados rápidos que pueden ser accesibles inmediatamente para el científico deportivo para evaluar la recuperación, si se recopila consistentemente. Los biomarcadores del estrés oxidativo (por ejemplo, hidroperóxidos de lípidos y proteína, isoprostanos, carbonilos de proteína), inflamación (por ej., IL-6, proteína C reactiva), daño muscular (por ej., creatin kinasa) y estímulo hormonal (por ej., testosterona, cortisol) pueden informar la decisión de aumentar o disminuir la carga de entrenamiento. Desafortunadamente, solo algunos de estos están disponibles como pruebas POC.

Hormesis es un término usado en toxicología que se refiere a la curva dosis respuesta donde una dosis baja proporciona estimulación inadecuada, y una dosis alta tiene un efecto inhibitorio o tóxico. Considerar un punto de ajuste para el atleta en entrenamiento, que esté influenciado por la suma de todos los factores de estrés (aumentando ampliamente la hormesis) incluyendo factores de estrés metabólicos, ambientales, mecánicos, psicológicos, inmunológicos y la suma de todas las prácticas que apoyan la recuperación (reduciendo ampliamente el punto de ajuste hormético) que incluyen

la nutrición, sueño, compresión, crioterapia. Si los biomarcadores mencionados anteriormente se miden frecuentemente, pueden proporcionar un indicador del punto de ajuste hormético. Claramente esto es un marco simplificado y se necesita más investigación para definir la influencia de cada una de estas variables. Sin embargo, los modelos horméticos han sido descritos por varios autores que han acertado en que dejarse llevar muy por encima de este punto de ajuste aumenta el riesgo de sobreentrenamiento, lesión y enfermedad, y disminuye la capacidad de adaptarse (Peake et al., 2015; Pingitore et al., 2015; Slattery et al., 2015). En nuestro trabajo reciente se demostró que, con evidencia de mayor estrés oxidativo, el riesgo de enfermedad y lesión aumenta proporcionalmente (Lewis et al., 2020b). En otros estudios se ha demostrado una interacción entre la carga de entrenamiento y estos biomarcadores, incluyendo 1) carga de entrenamiento aumentando continuamente con una recuperación insuficiente en ciclistas, resultando en estrés oxidativo elevado y un estancamiento en el rendimiento (Knez et al., 2014); 2) aumento de la carga de entrenamiento en nadadoras mujeres con baja disponibilidad energética resultando en disminución de hormonas bioenergéticas (triyodotironina total, factor de crecimiento insulínico) y maladaptación (Vanheest et al., 2014); y 3) varios biomarcadores (estrés oxidativo, función inmune y estado nutricional) fluctuando durante una temporada en jugadores profesionales de rugby, con grandes alteraciones observadas durante el entrenamiento intensificado (Finaud et al., 2006). La adaptación al entrenamiento de ejercicio aeróbico puede calificarse por la medición de la respuesta del lactato sanguíneo a sesiones controladas de ejercicio, es decir, una menor respuesta de lactato en sangre a una intensidad de ejercicio similar. Además, las especies reactivas de oxígeno y nitrógeno (RONS por sus siglas en inglés) se están estableciendo como moléculas señalizadoras importantes para la adaptación al entrenamiento (Margaritelis et al., 2018). La medición de biomarcadores de estrés oxidativo en respuesta al ejercicio pueden ofrecer información sobre un potencial adaptativo del atleta. Un estudio reciente estratificó un grupo grande (n=100) en estrés oxidativo inducido por el ejercicio bajo, moderado y alto. Se observaron adaptaciones mayores a un programa de entrenamiento de 6 semanas en los grupos moderado y alto tanto en las variables del ejercicio aeróbico como en el anaeróbico, indicando que se requiere al menos una alteración transitoria en la homeostasis redox, en este caso descrita como estrés oxidativo, para estimular la adaptación (Margaritelis et al., 2018).

### Riesgo de lesiones y enfermedades

En un estudio de Lewis y colaboradores (2020b), la lesión y enfermedad estuvieron asociadas con un índice de estrés oxidativo más alto en remeros olímpicos. Más específicamente, el biomarcador antioxidante total disminuyó con la enfermedad y un biomarcador hidroperóxido aumentó con la lesión. Utilizando un modelo de riesgos proporcionales de Cox, un aumento de  $0.5 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$  en el biomarcador antioxidante total ejerció un efecto protector de ~30% sobre la enfermedad (Lewis et al., 2020b). Es importante notar que, aunque estos análisis están

bien adaptados al entorno de la ciencia aplicada al deporte, con alta precisión y facilidad POC (Lewis et al., 2016), se ha advertido contra la sobre-simplificación del establecimiento de un índice de estrés oxidativo para estos tipos de análisis (Cobley et al., 2017) y, por lo tanto, los datos deben interpretarse con precaución similar (Lewis et al., 2016).

En una muestra de corredores de distancia masculinos y femeninos, niveles bajos de T3 y testosterona estuvieron asociados con un aumento en el riesgo de lesión (Heikura et al., 2018). En particular, los atletas masculinos con valores de testosterona en el cuartil más bajo de la muestra, tuvieron una tasa de fractura por estrés 4.5 veces mayor (Heikura et al., 2018). De manera interesante, estos atletas estuvieron dentro del rango clínico normal para testosterona, demostrando la poca utilidad de los rangos de referencia clínicos basados en la población (ver más adelante la sección de ANALIZANDO DATOS DE BIOMARCADORES). Estos biomarcadores proporcionan datos objetivos para informar estrategias de recuperación, por ejemplo, mejoría de la periodización del consumo de carbohidratos para abordar el nivel deficiente de energía. Aunque se reportan consistentemente asociaciones entre biomarcadores de lesión o enfermedad y biomarcadores de nivel de energía, hormonas sexuales y estrés oxidativo, se necesita trabajo adicional para establecer la potencia predictiva del biomarcador monitoreado para reducir los días de entrenamientos perdidos. Sin embargo, esto es problemático en sí mismo debido a la naturaleza poco frecuente de lesión y de muchas variables que confunden en ambientes de alto rendimiento.

## ¿CÓMO TOMAR MUESTRAS DE SANGRE?

### Consideraciones pre-analíticas

Es de crucial importancia extraer sangre utilizando una metodología consistente, adhiriéndose a las reglas pre-analíticas, si los datos van a ser útiles para detectar cambios a través del tiempo. La distribución de los constituyentes de la sangre está alterada drásticamente con el ejercicio. Si el ejercicio es prolongado, no se está acostumbrado o es excesivo, puede haber evidencia de esto en la sangre después de varios días (Hill et al., 2014). La postura también resulta en cambios marcados en el hematocrito, por ej., boca abajo vs. sentado vs. parado (Lippi et al., 2015). En la Figura 1 se presenta un resumen de todas las consideraciones analíticas junto con una serie de ocho recomendaciones simples para mejorar la calidad de los datos de pruebas de sangre.

Es aconsejable extraer la menor cantidad de sangre posible del atleta. Para poner esto en contexto, es bien sabido que las atletas mujeres están en mayor riesgo de deficiencia de hierro debido a las pérdidas de sangre en la menstruación (flujo ligero = <36.5 mL por ciclo; flujo abundante ~72.5 mL por ciclo), lo cual puede ser similar a la cantidad de sangre perdida con una extracción de sangre general, dependiendo de la eficacia del laboratorio.





## APLICACIONES PRÁCTICAS

- Seleccione biomarcadores apropiados para el perfil de atleta, incluyendo evaluación nutricional. Dado que estos paneles completos de biomarcadores requieren una extracción de sangre venosa, solo deben ocurrir con poca frecuencia, por ej., 4 veces por año.
- Seleccione biomarcadores apropiados para monitorear, pruebas de punto de atención cuando sea posible. Éstas pueden proporcionar una indicación del nivel de recuperación de un atleta con mayor frecuencia, por ej., una vez por semana.
- Las consideraciones pre-analíticas para la extracción de sangre son esenciales para asegurar que se recolecten datos de buena calidad, confiables, y aumentan las oportunidades de identificar un cambio fisiológico en un atleta.
- Los biomarcadores sanguíneos solo proporcionan un indicador del nivel fisiológico al momento de la prueba. Ellos deben combinarse con otros datos que incluyen datos subjetivos, fisiológicos y metabólicos para realmente informar a la práctica.

## RESUMEN

La evaluación de biomarcadores en atletas proporciona un espacio colaborativo del personal de nutrición deportiva, fisiología y medicina para entender el nivel de recuperación de un atleta y priorizar intervenciones estratégicas, con la meta de reducir días perdidos en lesión o enfermedad, y llevar al máximo los resultados del entrenamiento. Existe evidencia clara de los resultados negativos asociados con niveles deficientes de vitamina D, nivel de hierro y disponibilidad energética. El análisis apropiado de biomarcadores (selección, técnica de recolección, frecuencia de medición, interpretación estadística) puede proporcionar una visión objetiva sobre estas cuestiones.

## REFERENCIAS

Allison, R.J., A. Farooq, A. Cherif, B. Hamilton, G.L. Close, and M. G. Wilson (2018). Why don't serum vitamin D concentrations associate with BMD by DXA? A case of being 'bound' to the wrong assay? Implications for vitamin D screening. *Br. J. Sports Med.* 52:522-526.

Archer, N.M., and C. Brugnara (2015). Diagnosis of iron-deficient states. *Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.* 52:256-272.

Australian Institute of Sport, AIS. (1999). *Sports Haematology Laboratory, sports haematology and biochemistry handbook* (Australian Sports Commission: Canberra, Australia).

Black, K.E., O.C. Witard, D. Baker, P. Healey, V. Lewis, F. Tavares, S. Christensen, T. Pease, and B. Smith (2018). Adding omega-3 fatty acids to a protein-based supplement during pre-season training results in reduced muscle soreness and the better maintenance of explosive power in professional Rugby Union players. *Eur. J. Sport Sci.* 18:1357-1367.

Burden, R.J., N. Pollock, G.P. Whyte, T. Richards, B. Moore, M. Busbridge, S.K. Srail, J. Otto, and C.R. Pedlar (2015). Effect of intravenous iron on aerobic capacity and iron metabolism in elite athletes. *Med. Sci. Sports Exerc.* 47:1399-1407. Calder, P.C. (2017). Omega-3 fatty acids and inflammatory processes: from molecules to man, *Biochem. Soc. Trans.* 45:1105-1115. Cobley, J.N., G.L. Close, D.M. Bailey, and G.W. Davison (2017). Exercise redox biochemistry: Conceptual, methodological and technical recommendations. *Redox Biol.* 12:540-548.

Finaud, J., V. Scislawski, G. Lac, D. Durand, H. Vidalin, A. Robert, and E. Filaire (2006). Antioxidant status and oxidative stress in professional rugby players: evolution throughout a season. *Int. J. Sports Med.* 27:87-93.

Fontani, G., F. Corradeschi, A. Felici, F. Alfatti, S. Migliorini, and L. Lodi (2005). Cognitive and physiological effects of Omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation in healthy subjects. *Eur. J. Clin. Invest.* 35:691-699.

Friedl, K.E., R.J. Moore, R.W. Hoyt, L.J. Marchitelli, L.E. Martinez-Lopez, and E.W. Askew (2000). Endocrine markers of semistarvation in healthy lean men in a multistressor environment. *J. Appl. Physiol.* 88:1820-1830.

Harris, W.S. (2010). The omega-3 index: clinical utility for therapeutic intervention. *Curr. Cardiol. Rep.* 12:503-508.

He, C.S., X.H. Aw Yong, N.P. Walsh, and M. Gleeson (2016). Is there an optimal vitamin D status for immunity in athletes and military personnel? *Exerc. Immunol. Rev.* 22:42-64.

Hecksteden, A., W. Pitsch, R. Julian, M. Pfeiffer, M. Kellmann, A. Ferrauti, and T. Meyer (2017). A new method to individualize monitoring of muscle recovery in athletes. *Int. J. Sports Physiol. Perform.* 12:1137-1142.

Heikura, I.A., A.L.T. Uusitalo, T. Stellingwerff, D. Bergland, A.A. Mero, and L.M. Burke (2018). Low energy availability is difficult to assess but outcomes have large impact on bone injury rates in elite distance athletes. *Int. J. Sport Nutr. Exerc. Metab.* 28:403-411.

Hill, J.A., G. Howatson, K.A. van Someren, I. Walshe, and C.R. Pedlar (2014). Influence of compression garments on recovery after marathon running. *J. Strength Cond. Res.* 28:2228-2235.

Hingley, L., M.J. Macartney, M.A. Brown, P.L. McLennan, and G.E. Peoples (2017). DHA-rich fish oil increases the omega-3 index and lowers the oxygen cost of physiologically stressful cycling in trained individuals. *Int. J. Sport Nutr. Exerc. Metab.* 27:335-343.

Jurimae, J., J. Maestu, T. Jurimae, B. Mangus, and S.P. von Duvillard (2011). Peripheral signals of energy homeostasis as possible markers of training stress in athletes: a review. *Metabolism* 60:335-350.

Knez, W.L., D.G. Jenkins, and J.S. Coombes (2014). The effect of an increased training volume on oxidative stress. *Int. J. Sports Med.* 35:8-13.

Lane, A.R., J.W. Duke, and A.C. Hackney (2010). Influence of dietary carbohydrate intake on the free testosterone: cortisol ratio responses to short-term intensive exercise training. *Eur. J. Appl. Physiol.* 108:1125-1131.

Larson-Meyer, D.E., K. Woolf, and L.M. Burke (2018). Assessment of nutrient status in athletes and the need for supplementation. *Int. J. Sport Nutr. Exerc. Metab.* 28:139-158.

Lewis, N.A., J. Newell, R. Burden, G. Howatson, and C.R. Pedlar (2016). Critical difference and biological variation in biomarkers of oxidative stress and nutritional status in athletes. *PLoS One* 11:e0149927.

Lewis, N.A., D. Daniels, P.C. Calder, L. Castell, and C.R. Pedlar (2020a). Are there benefits for the use of fish oil (omega-3) supplements in athletes? A systematic review. *Adv. Nutr.* In Press.

Lewis, N.A., A.J. Simpkin, S. Moseley, G. Turner, M. Homer, A. Redgrave, C.R. Pedlar, and R. Burden (2020b). Increased oxidative stress in injured and ill elite international olympic rowers. *Int. J. Sports Physiol. Perform.* Epub ahead of print.

Lippi, G., G.L. Salvagno, G. Lima-Oliveira, G. Brocco, E. Danese, and G.C. Guidi (2015). Postural change during venous blood collection is a major source of bias in clinical chemistry testing. *Clin. Chim. Acta* 440:164-168.

Margaritelis, N.V., A.A. Theodorou, V. Paschalis, A.S. Veskoukis, K. Diplá, A. Zafeiridis, G. Panayiotou, I.S. Vrabas, A. Kyparos, and M.G. Nikolaidis (2018). Adaptations to endurance training depend on exercise-induced oxidative stress: exploiting redox interindividual variability. *Acta Physiol.* 222:12898.

Mettler, S., and M.B. Zimmermann (2010). Iron excess in recreational marathon runners. *Eur. J. Clin. Nutr.* 64:490-494.

Mickleborough, T.D., R.L. Murray, A.A. Ionescu, and M.R. Lindley (2003). Fish oil supplementation reduces severity of exercise-induced bronchoconstriction in elite athletes. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 168:1181-1189.

Mougios, V. (2007). Reference intervals for serum creatine kinase in athletes. *Br. J. Sports Med.* 41 674-678.

- Mountjoy, M., J.K. Sundgot-Borgen, L.M. Burke, K.E. Ackerman, C. Blauwet, N. Constantini, C. Lebrun, B. Lundy, A.K. Melin, N.L. Meyer, R.T. Sherman, A.S. Tenforde, M. Klungland Torstveit, and R. Budgett (2018). IOC consensus statement on relative energy deficiency in sport (RED-S): 2018 update. *Br. J. Sports Med.* 52:687-697.
- O. liver, J.M., M.T. Jones, K.M. Kirk, D.A. Gable, J.T. Repshas, T.A. Johnson, U. Andréasson, N. Norgren, K. Blennow, and H. Zetterberg (2016). Effect of docosahexaenoic acid on a biomarker of head trauma in American football. *Med. Sci. Sports Exerc.* 48:974-982.
- Owens, D.J., R. Allison, and G.L. Close (2018). Vitamin D and the athlete: Current perspectives and new challenges. *Sports Med.* 48:3-16.
- Peake, J.M., J.F. Markworth, K. Nosaka, T. Raastad, G.D. Wadley, and V.G. Coffey (2015). Modulating exercise-induced hormesis: Does less equal more? *J. Appl. Physiol.* 119:172-189.
- Pedlar, C.R., G.P. Whyte, R. Burden, B. Moore, G. Horgan, and N. Pollock (2013). A case study of an iron-deficient female Olympic 1500-m runner. *Int. J. Sports Physiol. Perform.* 8:695-698.
- Pedlar, C.R., C. Bruignara, G. Bruinvels, and R. Burden (2018). Iron balance and iron supplementation for the female athlete: A practical approach. *Eur. J. Sport Sci.* 18:295-305.
- Pedlar, C.R., J. Newell, and N.A. Lewis (2019). Blood biomarker profiling and monitoring for high performance physiology and nutrition: current perspectives, limitations and recommendations. *Sports Med.* 49(Suppl 2):185-198.
- Peeling, P., M. Sim, C.E. Badenhorst, B. Dawson, A.D. Govus, C.R. Abbiss, D.W. Swinkels, and D. Trinder (2014). Iron status and the acute post-exercise hepcidin response in athletes. *PLoS One* 9:e93002.
- Pingitore, A., G.P. Lima, F. Mastorci, A. Quinones, G. Iervasi, and C. Vassalle (2015). Exercise and oxidative stress: potential effects of antioxidant dietary strategies in sports. *Nutrition* 31:916-922.
- Slattery, K., D. Bentley, and A.J. Coutts (2015). The role of oxidative, inflammatory and neuroendocrinological systems during exercise stress in athletes: implications of antioxidant supplementation on physiological adaptation during intensified physical training. *Sports Med.* 45:453-471.
- Sottas, P.E., N. Robinson, and M. Saugy (2010). The athlete's biological passport and indirect markers of blood doping. *Handb. Exp. Pharmacol.* pp. 305-326.
- Stoffel, N.U., C. Zeder, G.M. Brittenham, D. Moretti, and M. B. Zimmermann (2020). Iron absorption from supplements is greater with alternate day than with consecutive day dosing in iron-deficient anemic women. *Haematologica.* 105:1232-1239.
- Vanheest, J.L., C.D. Rodgers, C.E. Mahoney, and M.J. De Souza (2014). Ovarian suppression impairs sport performance in junior elite female swimmers. *Med. Sci. Sports Exerc.* 46:156-166.

## TRADUCCIÓN

Este artículo ha sido traducido y adaptado de: Close, G.L., Allison, R. y Owens D. (2019). Vitamin D and the athlete – An oversimplified, complex biological problema. *Sports Science Exchange* Vol. 29, No. 191, 1-5, por M.Sc. Lourdes Mayol Soto.