UNIVERSIDAD DE EXTREMADURA

TESIS DOCTORAL

HIPERTERMIA Y METALES TRAZA

JESÚS SIQUIER COLL

PROGRAMA DE DOCTORADO EN BIOMARDORES DE SALUD Y ESTADOS PATOLÓGICOS

2020

UNIVERSIDAD DE EXTREMADURA

TESIS DOCTORAL

HIPERTERMIA Y METALES TRAZA

JESÚS SIQUIER COLL

PROGRAMA DE DOCTORADO EN BIOMARCADORES DE SALUD Y ESTADOS PATOLÓGICOS

Conformidad de los directores

La conformidad de los directores de la tesis consta en el original en papel de esta Tesis Doctoral.

Fdo.: Marcos Maynar Mariño **Fdo.: Francisco Javier Grijota Pérez**

2020

UNIVERSIDAD DE EXTREMADURA

DOCTORAL THESIS

HIPERTHERMIA AND TRACE METALS

AUTHOR:

JESÚS SIQUIER COLL

ADVISORS:

MARCOS MAYNAR MARIÑO

FRANCISCO JAVIER GRIJOTA PÉREZ

HEALTH BIOMARKERS AND PATHOLOGICAL STATES

2020

UNIVERSIDAD DE EXTREMADURA

El Doctor **Marcos Maynar Mariño**, del Departamento de Fisiología de la Universidad de Extremadura y **Francisco Javier Grijota Pérez,** Doctor en Ciencias de la Actividad Física y del Deporte, por la Universidad de Extremadura.

CERTIFICAN:

Que D. **Jesús Siquier Coll**, Graduado en Ciencias de la Actividad Física y del Deporte por la Universidad de Extremadura, ha realizado la Tesis Doctoral "**HIPERTERMIA Y METALES TRAZA**" bajo nuestra dirección y que, a nuestro juicio, reúne las condiciones exigidas para optar al grado de Doctor.

Y para que así conste, expedimos y firmamos el presente certificado en Cáceres, a 15 de mayo de 2020.

Dr. D. Marcos Maynar Mariño

Dr. D. Francisco Javier Grijota Pérez

La presente tesis doctoral ha producido las siguientes publicaciones científicas:

- Siquier-Coll, J., Bartolomé, I., Pérez-Quintero, M., Grijota, F.J., Muñoz, D., Maynar-Mariño, M., 2019. Effect of heat exposure and physical exercise until exhaustion in normothermic and hyperthermic conditions on serum, sweat and urinary concentrations of magnesium and phosphorus. J. Therm. Biol. 84, 176–184.

- Siquier-Coll, J., Bartolomé, I., Perez-Quintero, M., Grijota, F.J., Arroyo, J., Muñoz, D., Maynar-Mariño, M., 2019. Serum, erythrocyte and urinary concentrations of iron, copper, selenium and zinc do not change during an incremental test to exhaustion in either normothermic or hyperthermic conditions. J. Therm. Biol. 86, 102425.

- Siquier-Coll, J., Bartolomé, I., Perez-Quintero, M., Grijota, F.J., Robles, M.C., Muñoz, D., Maynar-Mariño, M., 2019. Influence of a physical exercise until exhaustion in normothermic and hyperthermic conditions on serum, erythrocyte and urinary concentrations of magnesium and phosphorus. J. Therm. Biol. 80, 1–6.

- Siquier-Coll, J., Bartolomé, I., Pérez-Quintero, M., Muñoz, D., Robles, M.C., Maynar-Mariño, M., 2020. Influence of a high-temperature programme on serum, urinary and sweat levels of selenium and zinc. J. Therm. Biol. 88, 102492.

- Siquier-Coll, J., Bartolomé, I., Perez-Quintero, M., Grijota, F.J., Muñoz, D., Maynar-Mariño, M., 2020. Effects of exposure to high temperatures on serum, urine and sweat concentrations of iron and copper. J. Therm. Biol. 102536.

"Si no hubiera sido tan difícil llegar hasta aquí, la lección nunca estaría aprendida"

Ted Mosby

AGRADECIMIENTOS

Seguidamente, me gustaría dedicar unas líneas a quienes me han ayudado durante el camino de la realización de la tesis doctoral.

Primeramente, quisiera agradecer a mis padres, quienes no desistieron conmigo y no se jugaron mis afectos a la hora de corregirme cuando no iba bien en los estudios. Gracias por la educación y los valores que me habéis regalado.

A cada uno de mis nueve hermanos: David, María, Sara, Gabriel, Ester, Rut, Guillermo, Juan y Lolita. Cada uno de ellos ha tenido tiempo para mí a la hora de animarme y ayudarme en este camino.

A mi futura esposa Marta, quien en los momentos de nervios y de incertidumbre me ha apoyado incondicionalmente, mostrando una paciencia infinita y siempre confiando en mí.

También quiero dar las gracias a Juan Jesús y Juani y sus hijos David y Juanje, ya que me acogieron en su casa durante seis años, y sin ellos habría sido imposible poder estudiar.

A mis compañeros de piso Santos y Mancha. Siendo vitales para mí en su apoyo constante en la realización de esta tesis doctoral y haciéndome ver que valía para ello. Por cada uno de los buenos momentos que hemos pasado juntos en el piso.

A mis amigos de Plasencia, David, Julio y Cris, Sergio, Borja, Carlos, Guada, Mayte, Paula y Andrea. Por todos los momentos inolvidables y todo lo que nos queda por vivir y disfrutar.

A mis amigos de la facultad María, Paula, Juanpe, Sergio, Portu, Pedro y Manolo, por cada una de las divertidas cenas de cada semana.

Quisiera agradecer también a mis amigos Juan Carlos, Kike, Samuel, Jesús y Kikino, bellísimas personas que me ha regalado Dios en este tiempo en Cáceres, siendo un apoyo constante para mí y haciéndome disfrutar de la vida.

A mis “abuelos” de Cáceres Antonio y Agus, así como sus hijos y nietos. Gracias por tratarme como uno más de la familia y por las conversaciones tan interesantes.

Al equipo Senior del C.P. Paideuterion, haciéndome disfrutar de un deporte tan noble como el balonmano. A cada uno de los entrenadores y jugadores con los que he vivido momentos únicos.

No me quiero olvidar de mis compañeros del laboratorio de fisiología. Julio, único en su especie, amenizando las tardes de trabajo. Nacho, una mente maravillosa, gran amigo y apoyo en los momentos duros de incertidumbre. Víctor Toro, gran trabajador y amigo, disfrutando con él los días de trabajo en el laboratorio y haciéndolos más divertidos. También a Mario, Diego y Conchi, por su ayuda durante estos años. Por todos los debates creados en el laboratorio, que acababan convirtiéndose en una “master class”.

A mis directores Paco y Marcos. A Paco por ser guía y referente dentro del laboratorio. A Marcos por su infinita paciencia conmigo, quien siempre confío en mí, me ayudó a potenciar mis habilidades y me ayudó a madurar. Por todo lo aprendido con él durante el doctorado, enseñándome lo bonita y apasionada que es la investigación y la fisiología del ejercicio. Sin olvidar los grandes momentos de risas.

Por último, me gustaría estar enormemente agradecido a Dios porque me ha guiado en mi vida durante todos estos años. Haciendo sus planes mucho más grandes que los proyectos que tenía yo pensados para mi vida.

ÍNDICE

CONTENTS

ÍNDICE DE TABLAS **14**
ÍNDICE DE FIGURAS **17**
ABREVIATURAS **18**
RESUMEN **22**
ABSTRACT **24**
1. INTRODUCCCIÓN **26**
1.1. EFECTOS DEL CALOR SOBRE EL ORGANISMO **27**
1.1.1. Mecanismo de pérdida de calor **28**
1.1.2. Respuestas fisiológicas al calor **32**
1.1.3. Efecto a corto plazo del calor sobre la capacidad de realizar ejercicio físico **37**
1.1.4. Aclimatación **37**
1.2. MINERALES **43**
1.2.1. Magnesio **43**
1.2.2. Fósforo **54**
1.2.3. Hierro **61**
1.2.4. Cobre **68**
1.2.5. Selenio **76**
1.2.6. Zinc **83**
2. OBJETIVOS **94**
3. MATERIAL Y MÉTODOS **96**
3.1. Metodología procedimental **97**
3.2. Participantes **98**
3.3. Protocolo de seguridad **99**
3.4. Periodo de familiarización **100**
3.5. Composición Corporal **101**
3.6. Prueba incremental máxima hasta el agotamiento **101**
3.7. Exposición al calor **102**
3.8. Toma de muestras **102**
3.8.1. Muestras de sangre 102
3.8.2. Muestras de orina 103
3.8.3. Muestras de sudor 103
3.9. Determinación de suero, sudor y oligoelementos urinarios **104**
3.9.1. Tratamiento de las Muestras. 104
3.9.2. Determinación de elementos mediante ICP-MS 104
3.10. Análisis estadístico **106**

4. RESULTADOS 107

4.1. Efectos a corto plazo de la exposición al calor. 108

4.2. Efectos a largo plazo de la exposición al calor después de la fase de exposición a altas temperaturas. 111

5. DISCUSIÓN 120

5.1. Magnesio 123

5.2. Fósforo 126

5.3. Hierro 128

5.4. Cobre 130

5.5. Selenio 133

5.6. Zinc 135

6. CONCLUSIONES 138

6. CONCLUSIONS 140

7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS 142

ANEXOS 168

Anexo I 169

Anexo II 170

ÍNDICE DE TABLAS

LIST OF TABLES

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Alimentos ricos en Mg 47

Tabla 2. IDR de Mg por grupos de edad y sexo. 48

Tabla 3. IDR de P. 56

Tabla 4. Alimentos ricos en P. 57

Tabla 5. Fe IDR en diferentes edades y sexo. 64

Tabla 6. Alimentos ricos en P. 65

Tabla 7. Alimentos ricos en Cu 71

Tabla 8. IDR de Cu. 72

Tabla 9. IDR de Se expresada en µg/día. 79

Tabla 10. Alimentos ricos en Se. 80

Tabla 11. Alimentos ricos en Zinc en mg/100 de alimento 88

Tabla 12. Ingestas dietéticas recomendadas de Zinc.. 89

Tabla 13. Características de los participantes del primer periodo experimental... 99

Tabla 14. Características de los participantes del segundo periodo experimental. 99

Tabla 15. Condiciones de operación del ICP-MS. 105

Tabla 16. Hemoglobina, hematocrito, peso y temperatura antes y después de la prueba de ejercicio incremental hasta el agotamiento, en ambas condiciones térmicas (n = 19). 108

Tabla 17. Concentraciones séricas de oligoelementos antes y después de la prueba de ejercicio en condiciones hipertérmicas y normotérmicas, sin y con correcciones (C) para una posible hemoconcentración. 109

Tabla 18. Concentraciones de elementos traza en eritrocitos antes y después de la prueba de ejercicio en condiciones hipertérmicas y normotérmicas, sin y con correcciones (C) por posible hemoconcentración. 110

Tabla 19. Concentraciones urinarias de los elementos en atletas antes y después de las pruebas en condiciones hipertérmicas y normotérmicas. 110

Tabla 20. Hematocrito y temperatura antes y después de la prueba incremental hasta el agotamiento y la tasa de sudoración en cada una. 112

Tabla 21. Concentraciones de los elementos en suero antes y después de cada prueba. 114

Tabla 22. Concentración de los elementos en suero antes y después de cada prueba con la corrección para la hemoconcentración. 116

Tabla 23. Concentraciones urinarias de los elementos antes y después de cada prueba. 118

Tabla 24. Concentración de sudor de Mg, P, Fe, Cu, Se y Zn en la condición hipertérmica sin y con corrección (C) para el sudor excretado después de la prueba incremental hasta el agotamiento. 119

ÍNDICE DE FIGURAS

LIST OF FIGURES

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Factores que inciden en la en el estrés por calor del ser humano..... 28

Figura 2. Proceso de termorregulación modulado por el hipotálamo 33

Figura 3. Adaptaciones fisiológicas al calor a lo largo de una aclimatación. 39

Figura 4. Distribución del Mg en el cuerpo 50

Figura 5. Metabolismo del P 59

Figura 6. Homeostasis del Cu. 73

Figura 7. Homeostasis del Zn 91

Figura 8. Diagrama de flujo de la metodología procedimental llevada a cabo en el segundo periodo de investigación. 98

ABREVIATURAS

NOMENCLATURES

ABREVIATURAS

2,3-DPG: Difosfoglicerato

ADN: Ácido desoxirribonucleico

AF: Actividad física

AMP: Adenosín monofosfato cíclico

ARN: Ácido ribonucleico

ATP: Adenosín trifosfato

Ca: Calcio

cAMP: Monofosfato de adenosina cíclico

CCO: Citocromo C oxidasa

CG: Grupo control

CO_2: Dióxido de carbono

CP: Ceruloplasmina

Cu-C: Cobre corregido

Cu: Cobre

DBM: Dopamina-monooxigenasa

dL: Decilitros

DMT1: Proteína transportadora de metal divalente

EG: Grupo Experimental

ERO: especies reactivas de oxígeno

FAD: Flavín adenín dinucleótido

FC: Frecuencia Cardíaca

Fe-C: Hierro corregido

Fe: Hierro

Fe^{+2}: Fe hemo

Fe^{+3}: Fe no hemo

g: Gramo

GPH: Glutation

GPI: Glucófosfatidilinositol

GPX: Glutation Peroxidasa

h: Horas

Hb: Hemoglobina

Hg: Mercurio

HR: Humedad relativa

ICP: Espectrometría de Masas de Plasma

IDR: Ingesta diaria recomendada

IL-6: Interleucina 6

K: Potasio

kg: Kilogramos

L: Litros

LOX: Lisil oxidasa

Mg-C: Magnesio corregido

Mg-C: Magnesio corregido

Mg: Magnesio

mg: Miligramos

ml: Mililitros

MQ: Mili-Q

Na: Sodio

NADH: nicotin adenin dinucleótido

ºC: Grados Celsius

P-C: Fósforo corregido

P: Fósforo

Pi: Fosfato inorgánico

PTH: Hormona paratiroidea

RBC: glóbulos rojos

rpm: Revoluciones por minuto

Se-C: Selenio corregido

Se: Selenio

SNC: Sistema nerviosos central

SOD: Superóxido dismutasa

Tc: temperatura central

TfR: Receptores de transferrina

TRP: Potencia receptor transitorio

Tskin: Temperatura de la piel

VE: Ventilación

VO_{2max}: Consumo máximo de oxígeno

W: Vatios

Zn-C: Zinc corregido

Zn: Zinc

µg: Microgramos

RESUMEN

INTRODUCCIÓN

La termorregulación es un proceso homeostático que puede implicar posibles cambios en las concentraciones de los micro-elementos Mg y P, y elementos traza Fe, Cu, Se y Zn. Por ello, esta tesis doctoral tuvo como objetivo evaluar el efecto del ejercicio agudo en normotermia e hipertermia sobre los elementos Mg, P, Fe, Cu, Se y Zn en las concentraciones de suero, eritrocitos y orina, así como observar el efecto de nueve sesiones de exposición al calor a altas temperaturas sobre éstos en los niveles de suero, orina y sudor.

MATERIAL Y MÉTODOS

El periodo de experimentación estuvo dividido en dos fases: estudio agudo y estudio crónico. En el efecto agudo, 19 varones realizaron una prueba incremental máxima en normotermia (22ºC) y, 48 h después, en hipertermia (42ºC). Antes y después de cada prueba se obtuvieron muestras de sangre y orina. En la segunda fase participaron 29 varones, dividiéndolos en grupo control (CG; n=14) y grupo experimental (EG; n=15). Todos los participantes realizaron de forma similar todos los test descritos en la primera fase. Posteriormente, el EG realizó 9 sesiones de exposición al calor a altas temperaturas (100ºC). Tras ello, ambos grupos repitieron los test iniciales. En esta fase se recolectaron muestras de suero y orina antes y después de cada prueba, y de sudor después de las pruebas en hipertermia. Todas las muestras fueron analizadas por ICP-MS para la determinación de los elementos en las diferentes matrices.

RESULTADOS

En la primera fase (efecto agudo) sólo se observó un descenso en el Mg-C sérico tras la prueba en hipertermia ($p<0.05$). No se observaron cambios en los demás elementos tras realizar la corrección para la hemoconcentración. En la segunda fase (efecto crónico), tras el periodo de exposición al calor, se observó un aumento de la concentración de P en suero tras la prueba en hipertermia en el EG ($p<0.01$). Tras las nueve sesiones de exposición al calor, el EG experimentó tras el ejercicio un aumento de la excreción de Mg ($p<0.05$), Fe ($p<0.01$), Cu ($p<0.01$), de Se ($p<0.05$) y Zn ($p<0.05$) a través de la orina. Además, la aclimatación al calor produjo una reducción de la concentración de Mg, Fe y Zn en sudor en el EG.

CONCLUSIONES

El efecto agudo del ejercicio en hipertermia sólo produjo cambios en la concentración de Mg en suero si se corregía para hemoconcentración, sin afectar a este elemento en el resto de matrices estudiadas, ni a los otros elementos analizados en ninguna de las matrices observadas. La exposición repetida al calor produce una disminución de la excreción Mg, Fe y Zn por sudor. Sin embargo, dicha exposición produce un aumento de la excreción urinaria de Mg, Fe, Cu, Zn y Se tras el ejercicio.

ABSTRACT

INTRODUCTION

Thermoregulation is a homeostatic process that may involve possible changes in the concentrations of the micro-elements Mg and P, and trace elements Fe, Cu, Se and Zn. Therefore, this doctoral thesis aimed to evaluate the effect of acute exercise in normothermia and hyperthermia on Mg, P, Fe, Cu, Se and Zn elements in serum, erythrocyte and urine concentrations, as well as to observe the effect of nine sessions of heat exposure at high temperatures on these elements in serum, urine and sweat levels.

MATERIAL AND METHODS

The experimental period was divided into two phases: an acute and an chronic study. In the acute effect, 19 males performed a maximum incremental test in normothermia (22ºC) and, 48 h later, in hyperthermia (42ºC). Blood and urine samples were collected before and after each test. In the second phase, 29 males participated, divided into control group (GC; n=14) and experimental group (EG; n=15). All participants performed similarly all the tests described in the first phase. Afterward, the EG experienced 9 sessions of heat exposure at high temperatures (100ºC). After that, both groups repeated the initial tests. In this phase, serum and urine samples were collected before and after each test, and sweat samples were collected after the hyperthermia tests. All samples were analyzed by ICP-MS for the determination of the elements in the different matrices.

RESULTS

Mg-C decrease after testing in hyperthermia in the acute effect ($p<0.05$). No changes in the other elements were observed after correction for hemoconcentration. In the second phase (chronic effect), after the period of exposure to heat, an increase in serum P concentration was observed after testing in hyperthermia in the EG ($p<0.01$).
After nine sessions of heat exposure, EG experienced an increase in the excretion of Mg ($p<0.05$), Fe ($p<0.01$), Cu ($p<0.01$), de Se ($p<0.05$) and Zn ($p<0.05$) through the urine after exercise. Besides, heat acclimation elicits a reduction in the concentration of Mg, Fe and Zn in sweat in EG.

CONCLUSIONS

The acute effect of exercise in hyperthermia produces changes in serum Mg concentration if it is corrected for hemoconcentration, but does not produce changes in the rest of the elements (P, Fe, Cu, S and Zn) in erythrocytes, serum and urine, nor in urine and erythrocytes in Mg. Repeated exposure to heat produces a decrease in Mg, Fe and Zn excretion by sweat. Elsewhere, heat exposure elicits an increase in Mg, Fe, Cu, Zn and Se excretion by urine after exercise.

1. INTRODUCCCIÓN

INTRODUCTION

1.1. EFECTOS DEL CALOR SOBRE EL ORGANISMO

En situaciones de calor, se produce una situación de estrés fisiológico en la que el organismo tiene que poner en marcha cambios que pueden regular los cambios temperatura corporal. Así, el organismo inicia un proceso de homeostasis para que no se produzcan variaciones en la temperatura interna. Este proceso es conocido como termorregulación.

La Temperatura de la tierra tiene un promedio de 14,6ºC, variando desde un máximo registrado de 56.7°C (134.1ºF) en el Valle de la Muerte en los Estados Unidos hasta 89.2°C (128.6°F) en la estación de investigación rusa Vostok Antártica (Parsons, 2019). Este es el ambiente en la tierra en el que los organismos sobreviven. Una estrategia para la supervivencia en este ambiente variado es que un organismo mantenga un ambiente interno relativamente constante donde lleve a cabo funciones esenciales a pesar de la variación en el ambiente externo. Por lo general, el ser vivo desempeña esta función variando la condición del exterior de su cuerpo para mantener las condiciones relativamente constantes en el interior. Esto se llama homeostasis, y fue descrito por Claude Bernard en su trabajo sobre lo que llamó el "medio interno". Todos los mamíferos, incluidos los humanos, practican la homeostasis, y en términos de mantener una temperatura interna relativamente constante, se les llama homeotermos. El ser humano intenta mantener una temperatura interna del cuerpo de alrededor de 37°C y generalmente dentro del rango de 36.5°C a 37.5°C. Para lograr esto, todas las personas tienen un sistema de termorregulación (Parsons, 2014).

Para representar un entorno en términos de factores que influirán en el estrés por calor y determinarán la tensión térmica, se debe considerar un mínimo de seis factores. En realidad, estas son variables, ya que todas varían con el tiempo, pero es habitual considerarlas como parámetros que representan sus valores en cualquier momento. Estas son la temperatura del aire, la temperatura radiante, la humedad y la velocidad del aire, que representan el medio ambiente y los factores personales de la ropa y la tasa metabólica. Es la interacción de los factores, y no uno o sub-combinación de factores, lo que determina cualquier respuesta humana. Podemos determinar la relevancia de estos factores al considerar la ecuación del calor del cuerpo humano con más detalle. La figura 1 presenta la ecuación de equilibrio de calor corporal y las vías de transferencia de calor entre una persona activa y el medio ambiente (Parsons, 2019, 2014).

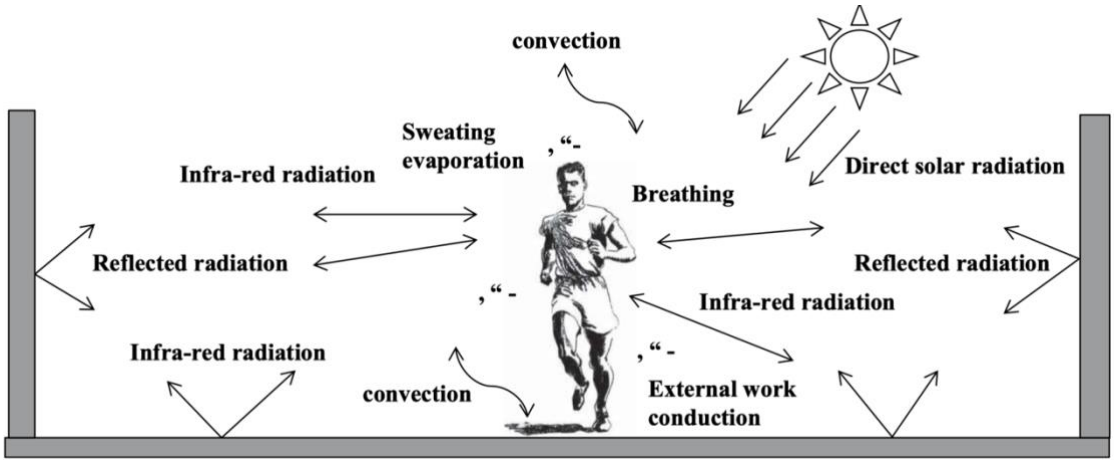

Figura 1. Factores que inciden en la en el estrés por calor del ser humano. Tomado del libro de Parsons (2019)

1.1.1. Mecanismo de pérdida de calor

Conducción

El transporte directo de calor entre dos sustancias sólidas en contacto físico se denomina conducción. El calor fluye de la sustancia con una temperatura más alta a la de una temperatura más baja. A nivel atómico, el calor se intercambia en forma de energía cinética entre los átomos vecinos. Esto significa que, en contraste con el transporte de calor por convección, no se transporta masa. La tasa de transporte de calor conductivo entre dos objetos depende de su diferencia de temperatura, el área de intercambio efectiva y las propiedades del material, así como su conductividad térmica especial (Jessen, 2001; Parsons, 2014). La cantidad de calor transportado por la sangre desde el núcleo del cuerpo a la superficie de la piel se absorbe conductivamente en la capa límite en reposo y se disipa convectivamente por el movimiento del aire. En el transporte de calor externo, la conducción solo tiene lugar cuando las áreas de la superficie de la piel entran en contacto directo con materiales de alta conductividad térmica (Jessen, 2001). Cuanto más gruesa sea la capa límite alrededor del cuerpo, menor será el transporte de calor entre la superficie del cuerpo y el aire. Al elegir la ropa adecuada, los humanos pueden aumentar o disminuir el grosor de su capa límite. Aquí la cantidad de aire encerrado dentro de la

ropa es decisiva para el valor de aislamiento. Cuanto más alto es el último, mayor es la cantidad de aire encerrada (Gunga, 2014).

Convección

La transferencia de calor por convección se debe al movimiento del fluido, y el calor es transportado por el propio fluido. En el caso del cuerpo humano, es el movimiento del aire (u otro medio, como cuando está en el agua) a través de la superficie del cuerpo. La fuerza impulsora de la transferencia de calor es la diferencia entre la temperatura de la piel (o la temperatura de la superficie de la ropa) y el aire. Si el cuerpo está más caliente (a una temperatura más alta) que el aire, el cuerpo pierde calor. Si el aire está a una temperatura más alta que el cuerpo, se obtendrá calor por convección. Si el cuerpo y el aire están a la misma temperatura, entonces no hay transferencia neta de calor por convección. Si no hay viento, el cuerpo más caliente calentará el aire más frío, que se elevará con un aire más denso que lo reemplazará debido a la gravedad. Esto se llama convección natural. Si hay un movimiento relativo entre el cuerpo y el aire (por ejemplo, causado por el movimiento del cuerpo o el aire o ambos), entonces el fluido (aire) se reemplaza por convección forzada. Por lo tanto, dos parámetros ambientales importantes relevantes para la transferencia de calor por convección son la temperatura del aire y la velocidad del aire (Parsons, 2019, 2014).

Radiación

Todos los objetos a una temperatura superior al cero absoluto emiten y absorben radiación en forma de ondas electromagnéticas. Las olas viajan a través de un vacío (por ejemplo, el calor del sol), y cuanto más alta es la temperatura, más corta es la longitud de onda (ley de Wien). La radiación del sol a una temperatura superficial de alrededor de 5,800 K es una radiación de longitud de onda relativamente corta en comparación con la radiación de las superficies interiores de la Tierra a alrededor de 297 K que emiten radiación infrarroja. La cantidad de radiación emitida por un objeto es proporcional a la cuarta potencia de su temperatura absoluta, y la constante de proporcionalidad es la constante de Stefan-Boltzmann ($\sigma = 5.67 \times 10^{-8}$ W m $^{-2}$ K $^{-4}$). El calor del sol llega a la superficie de la atmósfera terrestre a una intensidad de alrededor de 1.370 W m $^{-2}$. Después de pasar por la atmósfera, esto proporciona un máximo de alrededor de 1,000 W m $^{-2}$ en la superficie de la tierra a pleno sol (Parsons, 2019, 2014).

El calor radiante se intercambia entre todos los objetos, por lo que una persona recibirá radiación de todas las superficies circundantes y emitirá radiación a todas las superficies circundantes. La "transferencia" de radiación neta es proporcional a la diferencia en las cuartas potencias de las temperaturas absolutas de todas las superficies a medida que interactúan entre sí. Habrá una entrada neta de calor radiante desde las superficies a temperaturas más altas hasta las superficies de temperaturas más bajas (p. ej., desde el cuerpo humano hasta superficies más frías en las oficinas o al cuerpo humano desde hornos industriales, calentadores radiantes o el sol). Esta diferencia a menudo se toma como la diferencia entre la temperatura media de la piel (o la temperatura media de la superficie de la ropa) para una persona y la temperatura media radiante como un promedio tridimensional de todas las temperaturas de la superficie circundante en un recinto. Es un representante, y a menudo deriva de la temperatura en el centro de una esfera negra. Si una superficie es negra, emite y absorbe todas las longitudes de onda de radiación. Tiene una emisividad (ε) de 1. Para una superficie no negra, en particular, una superficie blanca o plateada, la emisividad puede ser mucho menor que 1, pero eso depende de la longitud de onda de la radiación. Para radiaciones de longitud de onda corta, la emisividad variará con el color de la superficie, pero para superficies con temperaturas relativamente bajas, la emisividad se acercará a la de un cuerpo negro ($\varepsilon = 1$) independientemente del color. Por esa razón, usar ropa blanca al aire libre o al sol tendrá una absorción de calor menor que una persona que usa ropa de color más oscuro. Sin embargo, usar ropa blanca en el interior fuera del sol no tendrá ninguna ventaja en reducir el calor de la persona sobre la ropa más oscura (Parsons, 2019, 2014).

Evaporización

El calor latente de vaporización es el calor requerido para cambiar líquido a vapor sin un cambio de temperatura. La evaporación "convertirá" el agua del sudor líquido en vapor en la superficie de la piel, y el calor requerido se tomará de la superficie de la piel y, por lo tanto, enfriará a la persona. El vapor de agua puede estar contenido en el aire sin influencia en sus otras partes constituyentes. El aire adyacente a la piel, a la temperatura de la piel, aumentará en la concentración de vapor (agua) a medida que se produce la evaporación, hasta que no pueda retener más vapor. Este es un estado de saturación. Si la concentración de vapor de agua en el aire en el ambiente fuera del cuerpo es menor que

la concentración de vapor de agua en la piel, entonces (si la ropa lo permite) el vapor (a la temperatura de la piel) se transferirá de la concentración más alta a la más baja y el calor perderse del cuerpo hacia el medio ambiente, ya que el aire en la piel se reemplaza por aire del ambiente para completar el ciclo. La concentración de vapor de agua en el aire ejerce una presión de vapor de agua. Esta presión parcial en el aire generalmente se usa en los cálculos de transferencia de calor. La fuerza impulsora para la transferencia de calor generalmente se toma como la diferencia entre la presión de vapor saturado a la temperatura de la piel y la presión de vapor en el entorno que es la presión de vapor parcial a la temperatura del aire. Los factores que afectan la transferencia de calor por evaporación son similares a los que afectan la transferencia de calor por convección. Aunque no siempre se indica, existe, por analogía, una evaporación natural y una evaporación forzada donde el flujo de aire forzado (por el viento) a través de la piel aumentará la velocidad de evaporación y, por lo tanto, la transferencia de calor (Parsons, 2019, 2014).

Es importante tener en cuenta que, al igual que el aislamiento y la dinámica de la ropa (ventilación, bombeo de aire dentro de la ropa, etc.) son importantes cuando se considera la transferencia de calor seco hacia y desde el cuerpo, el vapor permeable. Las propiedades dinámicas de la ropa serán importantes para la transferencia de calor por evaporación (Hosokawa, 2018; Périard and Racinais, 2019).

Volviendo a los seis parámetros básicos esenciales para la evaluación del estrés por calor, vemos en el análisis de transferencia de calor que la temperatura del aire, la temperatura radiante, la velocidad del aire y la humedad influyen en la transferencia de calor entre el cuerpo humano y el medio ambiente. Además de estos cuatro parámetros ambientales, hay otros dos factores personales: la producción de calor metabólico y la vestimenta. La tasa metabólica proporciona calor generado dentro del cuerpo y está relacionado con el nivel de actividad de una persona, lo que también influye en su tasa de respiración. Las propiedades de la ropa influyen en la transferencia de calor seco, agua y vapor de agua entre el cuerpo y el medio ambiente. Los seis parámetros son importantes y proporcionan un punto de partida mínimo para la evaluación de transferencia de calor (Parsons, 2019).

1.1.2. RESPUESTAS FISIOLÓGICAS AL CALOR

El estrés por calor ocurre cuando el ambiente crea condiciones donde la temperatura interna del cuerpo de una persona tiende a aumentar. Las condiciones superiores a la temperatura neutra (20-25 ºC) se considera ambiente caluroso (Charlot et al., 2017). En general, la respuesta humana al estrés por calor es intentar aumentar la pérdida de calor del cuerpo al medio ambiente o reducir la ganancia de calor del cuerpo del medio ambiente.

Esta termorregulación ocurre como dos tipos. Uno es principalmente consciente, donde una persona responderá a la incomodidad o la insatisfacción tomando medidas (por ejemplo, alejándose, ajustándose la ropa, abriendo una ventana, disminuyendo la actividad muscular o encendiendo un ventilador). Esto se llama termorregulación autonómica, conductual o un enfoque adaptativo. El segundo es un sistema inconsciente, automático y continuo llamado termorregulación fisiológica. Estos sistemas funcionan de forma conjunta (Parsons, 2019; Périard and Racinais, 2019)

El sistema fisiológico de termorregulación se puede dividir convenientemente en dos partes, el sistema controlado y el sistema de control. El sistema controlado a menudo se llama sistema pasivo, ya que representa la parte no activa del cuerpo humano. Esa es la piel, grasa, músculo, hueso, órganos, cabeza, manos, pies, brazos, piernas, tronco, pulmones, sangre, linfa, etc. Las dimensiones, formas y propiedades térmicas de los componentes del sistema pasivo serán importantes en la termorregulación (Parsons, 2014). El sistema de control controla el estado del sistema pasivo o controlado en un intento de asegurar que la temperatura interna del cuerpo pueda permanecer en torno a los 37 ° C a través de la pérdida del exceso de calor metabólico y la ganancia del medio ambiente. Por lo tanto, el sistema de control tiene un sistema de detección y transmisión, un sistema de integración y procesamiento, y un sistema de efectuar respuesta fisiológica. Estas respuestas automáticas van a consistir en incremento de la vasodilatación, incremento de la frecuencia respiratoria y sudoración (Kenney et al., 2015).

Los cambios de temperatura se detectan a través de un grupo de canales iónicos de potencial receptor transitorio (TRP), que son proteínas termosensibles que se expresan en

un gran subconjunto de nervios sensoriales periféricos de pequeño diámetro del sistema somatosensorial que inerva cada tejido del cuerpo (Fink, 2005; Güler et al., 2002). Son activados por la temperatura, y cada uno de estos tipos responde a un rango de temperatura específico que genera la sensación de frío, frío-calor y calor (Caterina, 2007; Feng, 2014). Los nervios TRP envían señales a la lámina I (es decir, el asta dorsal superficial de la médula espinal) (Craig, 2011, 2002) ya sea a través de fibras C no mielinizadas de pequeño diámetro de conducción lenta (en TRP sensibles al calor) o por medio de conducción rápida más grande , fibras Aδ finamente mielinizadas) (Caterina et al., 1997; Feng, 2014). A su vez, las neuronas de salida de la lámina I transmiten sus señales termoaferentes al tronco encefálico (Craig, 2013, 2011). Esta información es llevada al hipotálamo, centro regulador, activando los procesos de eliminación del calor: aumento de la vasodilatación y de la sudoración. En la figura 2 se puede visualizar esquemáticamente este proceso (Périard and Racinais, 2019).

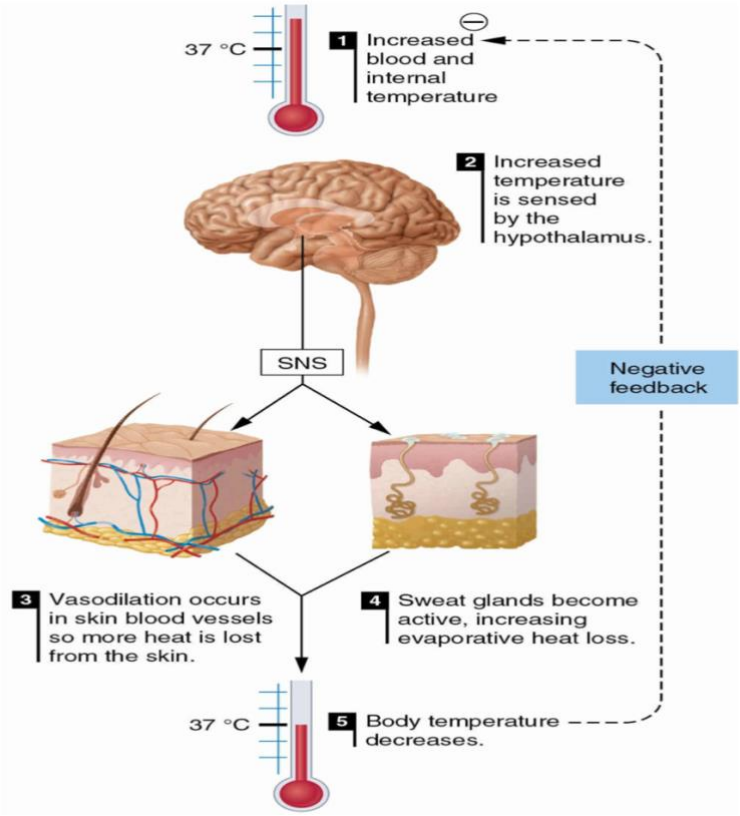

Figura 2. Proceso de termorregulación modulado por el hipotálamo. Tomado del libro de Kenney et al. (2015).

1.1.2.1. Respuesta cardíaca

En el nivel físico más fundamental, el sistema cardiovascular puede considerarse como una variación de la ley de Ohm, donde la presión (en este caso, el gradiente de presión entre la circulación arterial y el lado derecho del corazón) es el producto del flujo x la resistencia. Por lo tanto, si se debe mantener la presión sanguínea frente a reducciones sustanciales en la resistencia periférica (debido a una profunda vasodilatación dentro de los tejidos periféricos), el flujo sanguíneo también debe aumentar de manera proporcional. Durante el estrés por calor pasivo, esto se logra a través de elevaciones en el gasto cardíaco, que aumenta en ~3 l/min por cada aumento de 1 °C en la temperatura corporal central (Minson et al., 1998; Ogoh et al., 2013; Pearson et al., 2010), y puede dar lugar a elevaciones en gasto cardíaco> 5 l/min durante la hipertermia severa de todo el cuerpo. En términos básicos, estos profundos aumentos en el gasto cardíaco pueden estar mediados por uno de los tres mecanismos: un aumento en la frecuencia cardíaca, un aumento en el volumen sistólico o una combinación de ambos (Périard and Racinais, 2019).

Frecuencia cardíaca: la FC aumenta a una frecuencia de ~35 latidos/min/°C de temperatura central (Ganio et al., 2012; Minson et al., 1998; Ogoh et al., 2013; Rowell, 1974) y es indiscutiblemente el principal determinante del gasto cardíaco durante el estrés térmico pasivo prolongado. Los mecanismos subyacentes a este aumento son multifactoriales, con contribuciones aproximadamente iguales de ambas vías neurales (60%) y un efecto directo de la temperatura en el marcapasos del corazón (40%) (Périard and Racinais, 2019). Alrededor del 75% de los aumentos mediados por los nervios son el resultado de los efectos combinados del aumento de la actividad del nervio simpático y los niveles elevados de catecolaminas circulantes, alterando la corriente del marcapasos del nodo sino-auricular y causando un aumento en la frecuencia cardíaca de ~7 latidos/min por cada aumento de 1°C en la temperatura de la sangre venosa mixta (Périard and Racinais, 2019).

En contraste con la frecuencia cardíaca, se ha encontrado que el volumen sistólico permanece sin cambios o incluso aumenta ligeramente durante el estrés por calor pasivo (Stöhr et al., 2011). Este hallazgo es notable dado que la hipertermia de todo el cuerpo produce una reducción profunda en el volumen sanguíneo central (Crandall et al., 2008),

el tiempo de llenado cardíaco, la presión de llenado cardíaco y el volumen diastólico final, disminuyendo así la cantidad de sangre disponible para la eyección durante cada contracción ventricular (Périard and Racinais, 2019). A pesar de esto, la preservación del volumen sistólico observado en la mayoría de los estudios hasta la fecha sugiere que los ajustes compensatorios a la función cardíaca pueden contrarrestar efectivamente este desafío, ya sea a través de mejoras en la función diastólica, la función sistólica o ambas. Múltiples estudios han indicado que, a pesar de las disminuciones en el volumen diastólico final, la función diastólica puede de hecho mejorar durante la hipertermia (Brothers et al., 2009; Nelson et al., 2010), protegiendo así el volumen sistólico frente a las presiones de llenado disminuidas descritas previamente (Brothers et al., 2009; Stöhr et al., 2011). La función sistólica también mejora, ya que las disminuciones en el volumen sistólico final reflejan la caída en el volumen diastólico final. Aunque los mecanismos celulares y moleculares que subyacen a estos ajustes reguladores aún no están completamente caracterizados y entendidos, las posibles explicaciones pueden implicar la interacción de numerosos factores funcionalmente entrelazados, incluida una mayor contractilidad intrínseca del miocardio, una mayor tasa de relajación de los miocitos, y una succión cardíaca mejorada durante el llenado ventricular como resultado de un aumento de la velocidad de torsión ventricular izquierda (Périard and Racinais, 2019).

1.1.2.2. Vasodilatación cutánea

La vascularización cutánea humana puede alcanzar rápidamente grandes aumentos en el flujo sanguíneo de hasta 16 veces entre las condiciones termoneutral e hipertérmica (Brubaker et al., 2002; Lossius et al., 1993). Para lograr cambios tan drásticos en la perfusión, la vascularización cutánea se encuentra bajo control nervioso autónomo dual (Kellogg Jr, 2006) que contiene nervios vasoconstrictores y vasodilatadores (Gonzalez-Alonso et al., 2008). El aumento inicial en el flujo sanguíneo cutáneo durante el estrés por calor se logra a través de la abstinencia del tono vasoconstrictor simpático, mientras que la vasodilatación cutánea activa aumenta aún más la perfusión cutánea (Kamijo et al., 2005) . El sistema vasoconstrictor cutáneo actúa mediante la unión de la noradrenalina a los receptores adrenérgicos α1 y α2 en respuesta al frío y por la breve atenuación en el flujo sanguíneo cutáneo observado al comienzo del ejercicio intenso (Kamijo et al., 2005). Por otro lado, la vasodilatación activa depende de las fibras colinérgicas

funcionales y requiere una transmisión simultánea de óxido nítrico para una activación máxima (es decir, 30-45% de la vasodilatación activa cutánea máxima depende del óxido nítrico) (Kellogg, 2006; Wilkins et al., 2003). Además, factores que incluyen prostaglandinas (McCord et al., 2006), péptido intestinal vasoactivo (Bennett et al., 2003), receptores de sustancia P/NK-1 (Wong and Minson, 2006) y activación del receptor de histamina H1 (Wong et al., 2004) se consideran que juegan un papel en este proceso. En este punto, es importante tener en cuenta que la vasodilatación cutánea inducida por el calor a través del sistema nervioso simpático prevalece sobre la necesidad de suministrar sangre a los músculos activos. Por lo tanto, la vasodilatación periférica inducida por el calor durante el ejercicio contribuye a reducir el gasto cardíaco máximo y, como consecuencia, el flujo sanguíneo a los músculos activos (Gonzalez-Alonso, 2012).

1.1.2.3. Sudoración

Cuando la temperatura corporal aumenta, el sudor se secreta sobre el cuerpo para permitir el enfriamiento por evaporación. Hay dos tipos de glándulas sudoríparas: las glándulas apocrinas se encuentran en las axilas y las regiones púbicas, generalmente son vestigiales y son responsables del olor distintivo en estas regiones; las glándulas ecrinas se distribuyen por todo el cuerpo (Parsons, 2019). Cuando la temperatura de la piel o del núcleo corporal se eleva lo suficiente, el hipotálamo también envía impulsos a través del sistema nervioso simpático a las glándulas sudoríparas ecrinas, lo que resulta en una secreción activa de sudor sobre la superficie de la piel. El neurotransmisor primario involucrado es la acetilcolina; por lo tanto, nos referimos a la activación de las glándulas sudoríparas como estimulación colinérgica simpática. Al igual que las arteriolas de la piel, las glándulas sudoríparas son aproximadamente 10 veces más sensibles a los aumentos en la temperatura central que a aumentos similares en la temperatura de la piel. La evaporación del sudor elimina el calor de la superficie de la piel (Kenney et al., 2015).

El estrés por calor pasivo resulta en una disminución de la resistencia periférica, un aumento en el gasto cardíaco y una elevación selectiva y redistribución del flujo sanguíneo desde el centro hacia las extremidades, la cabeza y los tejidos superficiales del torso. A pesar de los modestos aumentos en el metabolismo aeróbico, esta respuesta es impulsada principalmente por mecanismos termosensibles, lo que resulta en una tensión

cardiovascular significativa incluso en reposo, junto con los flujos sanguíneos de los tejidos muy por encima de lo requerido para cumplir con los requisitos metabólicos adicionales (Périard and Racinais, 2019).

1.1.3. EFECTO A CORTO PLAZO DEL CALOR SOBRE LA CAPACIDAD DE REALIZAR EJERCICIO FÍSICO

Como se ha explicado anteriormente, durante el proceso de termorregulación existe un aporte sanguíneo hacia la periferia (Gonzalez-Alonso, 2012). En el ejercicio, también existe una circulación hacia los músculos para el aporte de oxígeno, produciéndose en situaciones de calor, un doble sentido de circulación: en el sentido de la periferia y hacia los músculos (Ely et al., 2007). Este hecho causa un aumento de la frecuencia cardíaca para poder abastecer el limitado aporte sanguíneo, disminuyendo el volumen sistólico, y de esta manera aumenta el gasto cardíaco (Coyle and Gonzalez-Alonso, 2001). A este fenómeno se le denomina deriva cardiovascular. Además, a este suceso se le añade una hipovolemia debido a la deshidratación producida por la sudoración (Gonzalez-Alonso et al., 2008). Esta situación desencadena una disminución del consumo máximo de oxígeno (VO_{2max}), aumento de la ventilación (VE) y aumento de la producción de dióxido de carbono (CO_2) (Wingo et al., 2005). Por ello, se produce una afectación de los sistemas energéticos, donde debido al menor aporte de oxígeno provocado por el menor aporte sanguíneo al músculo, el sistema aeróbico se ve afectado. Así, el organismo se ve obligado a utilizar la vía anaeróbica, incrementando así, la producción de lactato (Febbraio, 2001, 2000).

Debido a la alta sudoración producida, como se ha comentado anteriormente, existe una pérdida de volumen plasmático (Cheuvront et al., 2010). Este hecho conduce a un estado en la sangre que se denomina hemoconcentración (Buono et al., 2016). Como consecuencia de lo anterior, los elementos en la sangre se encuentran elevados anormalmente (Alis et al., 2015).

1.1.4. ACLIMATACIÓN

Los humanos poseen una profunda capacidad de adaptarse a los ambientes cálidos, mayor que a cualquier otro ambiente que encuentren. En algunas circunstancias, las situaciones que crean estrés por calor no compensable pueden volverse compensables a través de exposiciones repetidas. Estos cambios fisiológicos, etiquetados como aclimatación al

calor, aumentan considerablemente la capacidad de ejercicio en el calor (Chen et al., 2013; Sawka et al., 1985; Willmott et al., 2015). La magnitud de la aclimatación al calor es tan grande que la falta de aclimatación al calor se considera en gran medida como un factor de riesgo para las enfermedades por esfuerzo físico (Hosokawa, 2018).

1.1.4.1. Protocolos de aclimatación

Existen muchas estrategias para inducir la aclimatación al calor, que van desde programas de alta intensidad a corto plazo (Lorenzo et al., 2010) hasta programas pasivos que utilizan una sauna o inmersión en agua caliente después del ejercicio (Casadio et al., 2017). Los protocolos más comúnmente estudiados implican 90-120 minutos de caminata en cinta en un ambiente cálido durante 10-14 días (Armstrong and Maresh, 1991; Brokenshire et al., 2009). Lo que sigue siendo consistente es que el sistema termorregulador y cardiovascular debe estar estresado para que ocurran adaptaciones (Buono et al., 2009). Además, la aclimatación al calor no es permanente, se requiere cierta exposición intermitente al estrés por calor durante el ejercicio para mantener el estado de aclimatación al calor (Poirier et al., 2015). Desde el punto de vista atlético, el fútbol americano ha desarrollado algunas de las políticas más completas para la aclimatación al calor, en las que la duración del ejercicio, la intensidad y el equipo usado se van incorporando gradualmente durante las primeras 2 semanas de práctica (David Csillan, 2009). Se pueden utilizar conceptos similares en todo el espectro de actividad física para reducir el estrés por calor y mejorar el rendimiento. Cabe mencionar que en la terminología en castellano se denomina aclimatación a todo proceso de adaptación al calor. Sin embargo, en la terminología inglesa se distinguen dos tipos: aclimatación y aclimatización. Aclimatación alude cuando el sujeto realiza la exposición al calor en una sala aclimatada al calor o sauna. Por otro lado, aclimatización es cuando el sujeto o deportista realiza este proceso en condiciones naturales, es decir, vive en un ambiente donde se dan esas condiciones térmicas (Sawka et al., 2011).

Se distinguen dos tipos de aclimatación: aclimatación activa y aclimatación pasiva. La primera se completa realizando actividad física mientras que la segunda se realiza en condiciones de reposo. Los protocolos de aclimatación activa suelen realizarse con una actividad al 40-70% del VO_{2max} y con temperaturas de entre 35-50ºC mientras que la aclimatación pasiva sustituye el estrés realizado por ejercicio por estrés térmico para que

se produzcan las adaptaciones buscadas (Daanen et al., 2018). Ésta consiste en la exposición al calor a temperaturas superiores a 80ºC en periodos intermitentes.

1.1.4.2. Adaptaciones fisiológicas a la aclimatación al calor

La aclimatación al calor produce diferentes adaptaciones fisiológicas, las cuales incluyen cambios en el sistema cardiovascular, la tasa de sudoración, el volumen sanguíneo, adaptaciones neurales y musculares. La Figura 3 ofrece una información generalizada sobre las principales adaptaciones durante la aclimatación al calor.

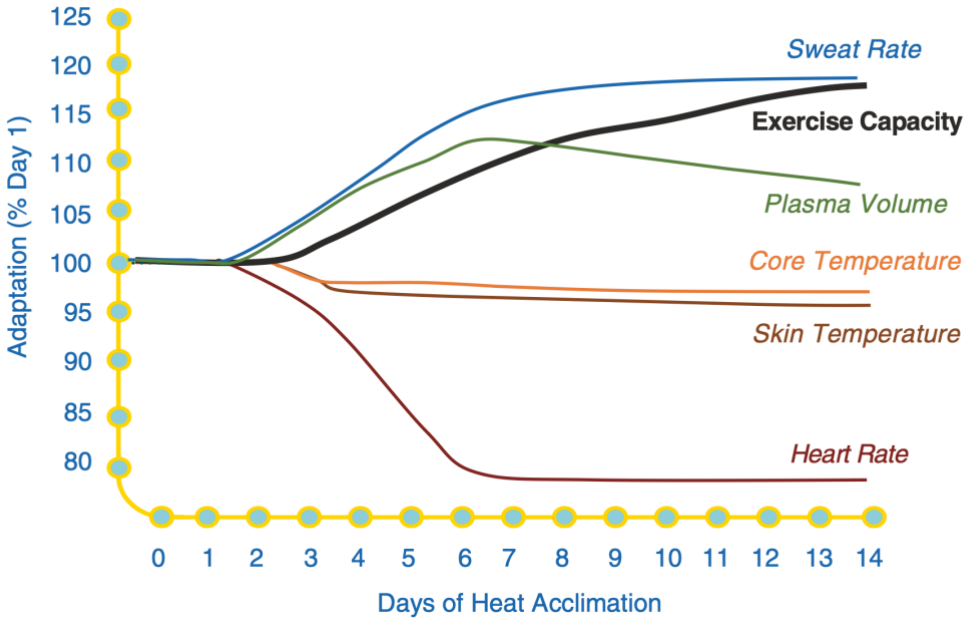

Figura 3. Adaptaciones fisiológicas al calor a lo largo de una aclimatación. Tomada de Periard et al. (2016).

1.1.4.2.1. Cambios en el sistema cardiovascular

Las adaptaciones cardiovasculares que ocurren durante la aclimatación al calor combaten directamente la deriva cardiovascular mencionada anteriormente. La retención de líquidos inducida por aldosterona y arginina vasopresina conduce a un aumento en el agua corporal total de 2-3 L (5-7%) (Periard et al., 2016). Los aumentos netos en la proteína intravascular total facilitan el movimiento del líquido desde el espacio intersticial al intravascular, lo que resulta en una expansión del volumen plasmático del 4 al 15%

(Periard et al., 2016). Por lo tanto, para contrarrestar los cambios que generalmente se observan en la deriva cardiovascular, la frecuencia cardíaca disminuye a través del tono autónomo miocárdico disminuido y el volumen sistólico aumenta para mantener un gasto cardíaco constante con una carga de trabajo determinada (Hosokawa, 2018). Estas adaptaciones empiezan a producirse a partir del sexto día de aclimatación (Periard et al., 2016).

1.1.4.2.2. Tasa de sudoración

Una respuesta mejorada de la tasa de sudoración se considera el indicador distintivo de la aclimatación al calor. El aumento en la tasa de sudoración permite un mayor enfriamiento por evaporación en condiciones ambientales con gradientes de baja presión de vapor. La mayor parte del aumento adaptativo en la tasa de sudoración ocurre en 3–4 días. En esencia, la sudoración comienza a una temperatura corporal más baja y aumenta a una mayor cantidad para una elevación de la temperatura corporal dada después de la aclimatación al calor. En climas tropicales, la tasa de sudoración es más baja y, como tal, menos derrochadora, lo que permite que el sudor secretado se evapore y enfríe la piel. La concentración de sodio en el sudor también disminuye con la aclimatación al calor para una tasa de sudoración dada. Los mecanismos detrás del aumento de la tasa de sudoración y la disminución de la concentración de sodio en el sudor con la aclimatación se comprenden razonablemente bien e incluyen adaptaciones neurológicas y endocrinas. La disminución en la concentración de sodio en el sudor puede comenzar a ocurrir en solo 2 días y luego es lineal durante la primera semana de aclimatación al calor. Estas adaptaciones de sudoración están respaldadas por cambios en la vasodilatación cutánea con un aumento mayor y más temprano en el flujo sanguíneo de la piel para una temperatura corporal dada después de la aclimatación al calor (Périard and Racinais, 2019; Periard et al., 2016).

1.1.4.2.3. Volumen Sanguíneo

Otra adaptación comúnmente informada con aclimatación al calor es un aumento en el volumen sanguíneo, y más específicamente en el volumen plasmático. La aclimatación al calor induce un aumento tanto en el volumen plasmático como en la hemoglobina circulante total. Sin embargo, la expansión del volumen plasmático se produce más

rápidamente que el aumento de la hemoglobina, lo que provoca una disminución temporal de la concentración de hemoglobina y el hematocrito. El aumento en el volumen plasmático generalmente ocurre después de 3 a 4 días de exposición al calor (Sawka and Coyle, 1999). La expansión del volumen plasmático es particularmente variable entre individuos, con valores que oscilan entre el 3% y el 27% (Karlsen et al., 2015; Patterson et al., 2014; Periard et al., 2016), mientras que el volumen de eritrocitos no se modifica (Sawka et al., 2000)

Se ha informado que la expansión del volumen plasmático es un fenómeno transitorio que alcanzó su punto máximo alrededor del quinto día (Périard and Racinais, 2019). Sin embargo, estudios recientes han sugerido que el volumen de plasma podría permanecer expandido si el estímulo de adaptación se mantuviera constante al mantener la temperatura central durante la aclimatación (Patterson et al., 2014, 2004). El mantenimiento del volumen plasmático puede verse facilitado por el efecto oncótico de un aumento en el contenido de proteínas intravasculares, potencialmente debido a un aumento en la síntesis de proteínas, una reducción en la pérdida de proteínas a través de los capilares cutáneos en respuesta a una disminución inducida por la aclimatación en el flujo sanguíneo de la piel, y una reducción en la permeabilidad de los capilares cutáneos a moléculas grandes (Périard and Racinais, 2019). El aumento del volumen plasmático y el mantenimiento también, pueden facilitarse mediante el aumento del líquido extracelular debido a la conservación del sodio (Periard et al., 2016). No obstante, si el volumen plasmático permanece expandido cuando el estímulo para la adaptación es constante requiere mayor investigación.

Funcionalmente, la expansión en el volumen plasmático puede mejorar la presión de llenado vascular para apoyar la estabilidad cardiovascular (es decir, el aumento del volumen sistólico y la presión arterial), así como aumentar el calor específico de la sangre, lo que mejora el calor transferencia del núcleo a la piel. Sin embargo, un aumento artificial agudo en el volumen plasmático no parece mejorar el control termorregulador y, por lo tanto, todavía se debate la importancia de la expansión del volumen plasmático en la aclimatación al calor. Incluso si probablemente no es el mecanismo fisiológico principal que mejora la capacidad de ejercicio en el calor, los cambios en el volumen plasmático podrían ser un marcador de aclimatación a corto plazo, ya que los cambios en

el hematocrito durante una prueba de respuesta al calor parecen correlacionarse con los cambios en rendimiento físico en el calor (Périard and Racinais, 2019).

1.1.4.2.4. Cambios en la termorregulación

Si bien los cambios cardiovasculares que se producen a través de la aclimatación al calor permiten una mayor producción de trabajo, no apoyan directamente una mayor capacidad para mantener el equilibrio térmico durante el estrés por calor durante el ejercicio. La aclimatación al calor disminuye la temperatura corporal interna en reposo, creando teóricamente una mayor capacidad durante el ejercicio (Takeno et al., 2001). Además, el flujo sanguíneo de la piel durante el ejercicio aumenta (Periard et al., 2016).

Principalmente, los cambios que ocurren en los órganos efectores del sistema termorregulador, las glándulas sudoríparas ecrinas, respaldan una producción de calor adicional y una disminución de calor perdido. En total, se ha demostrado que las personas aclimatadas tienen un aumento de un 11% en el calor evaporizado (Poirier et al., 2015). Las glándulas sudoríparas no solo comienzan a excretarse a temperaturas más bajas del cuerpo interno en individuos aclimatados al calor (disminución del inicio del sudor), sino que también excretan más (mayor tasa de sudoración) a un ritmo más rápido (mayor sensibilidad al sudor) (Périard and Racinais, 2019; Periard et al., 2016).

Si bien estos cambios en el inicio, la frecuencia y la sensibilidad al sudor aumentan la capacidad de evacuación de calor evaporizado, también aumentan las pérdidas de líquido por el sudor y aumentan la tasa de deshidratación. Hasta cierto punto, la relación entre la sed y las necesidades de líquidos también mejora para disminuir este efecto. Para evitar grandes pérdidas concurrentes de electrolitos del sudor debido a una mayor excreción del sudor, las glándulas sudoríparas ecrinas aumentan la absorción de electrolitos junto con una mayor reabsorción de electrolitos en el riñón (Hosokawa, 2018).

1.1.4.2.5. Beneficios de aclimatación

La capacidad de realizar una determinada cantidad de ejercicio con menos esfuerzo fisiológico es un signo distintivo del exitoso proceso de aclimatación al calor. Además, la naturaleza de las adaptaciones inducidas por la aclimatación al calor conduce a cambios

que benefician el rendimiento del ejercicio en ambientes cálidos y fríos (Lorenzo et al., 2010). Las mejoras en el VO_{2max} y la potencia de ciclismo a una frecuencia cardíaca fija se observan comúnmente después de la aclimatación al calor (Hosokawa, 2018; Periard et al., 2016)

1.2. MINERALES

Como se ha indicado anteriormente en situaciones de calor se producen importantes cambios en los líquidos corporales que conducen a su vez a cambios en las concentraciones de los elementos que contienen. En este sentido, los elementos minerales pueden verse involucrados en esos cambios y adaptaciones que la exposición continua al calor puede producir. Hablaremos de minerales que tienen gran importancia en el funcionamiento del cuerpo humano.

1.2.1. MAGNESIO

El magnesio (Mg) es un elemento químico situado en la posición 12 de la tabla periódica. Este metal tiene un peso atómico de 24,305 g/mol. Es el cuarto elemento más común en la tierra, alrededor del 13% de la masa de la tierra está hecha de magnesio. En la naturaleza se encuentra principalmente en agua de mar, salmueras, como iones positivos (Abdel-Aal, 2018).

En el organismo humano, el Mg es el cuarto mineral más abundante en el cuerpo después del calcio, potasio y sodio. Aproximadamente el 39% del Mg es intracelular y alrededor del 60% en huesos y dientes con 1% o menos presente en la circulación (Swaminathan, 2003). Los niveles de Mg en sangre están regulados por los riñones y se excretan tanto en orina como en heces. Aproximadamente el 40% de los 24 g estimados de Mg presente en el cuerpo está concentrado en los músculos y tejidos blandos, el 1 % en la circulación y el equilibrio en el esqueleto (Navarra, 2014).

1.2.1.1. Funciones Biológicas

Bioquímicamente, el Mg se considera como un regulador crónico y fisiológicamente como un electrolito olvidado. Dentro de sus principales funciones biológicas se encuentran:

- Está ligado al metabolismo y la formación del hueso, directa e indirectamente mediante interacciones hormonales (Institute of Medicine of USA, 2006).
- El Mg juega un papel importante en el metabolismo de los carbohidratos (Durak et al., 2010; Kim et al., 2017; Sharifi et al., 2012; Yang et al., 2014) donde regula las enzimas limitantes involucradas en la velocidad de la glucólisis, la homeostasis de la glucosa y la acción de la insulina, incluidas las respuestas del receptor de insulina (tirosina quinasas) y la cascada de señalización de insulina (Barbagallo et al., 2014; Sales et al., 2011). La regulación del metabolismo de la glucosa celular y la secreción de insulina por el Mg también puede verse influenciada por una interacción del Mg con el calcio celular (Evangelopoulos et al., 2008). Otros procesos metabólicos que involucran al Mg, como cofactor o directamente, son el metabolismo de los lípidos (Barbagallo and Dominguez, 2007; Durak et al., 2010; Evangelopoulos et al., 2008) y la síntesis de proteínas y ácidos nucleicos (Filimon, 2008; Karadas et al., 2014; Stanislawska et al., 2014).
- Es vital para la trasmisión de impulsos del sistema nervioso (Navarra, 2014).
- Los músculos se contraen cuando el calcio fluye hacia las células musculares y se relajan cuando el Mg reemplaza al calcio (Ca).
- El Mg también ayuda a eliminar toxinas como el amoníaco del cuerpo (Navarra, 2014).
- Las reacciones metabólicas que involucran tiamina (vitamina B1) y biotina son dependientes del Mg (Navarra, 2014).
- El Mg es un cofactor para más de 600 reacciones enzimáticas vitales para las vías metabólicas, incluidas la síntesis de ADN, ARN, proteínas y adenosina 5'-trifosfato (ATP); producción y almacenamiento de energía celular; glucólisis; y sistemas celulares de segundo mensajero. El papel enzimático predominante del Mg en estas vías metabólicas implica la utilización de ATP con la enzima que interactúa con MgATP para completar una reacción. El Mg también se une

directamente a las enzimas para producir cambios conformacionales (activación alostérica) que resultan en un centro de catálisis para que ocurra una reacción (Nielsen, 2017).

- El equilibrio entre las formas ionizadas complejas y libres es crítico para la homeostasis a través de la regulación y el control de los procesos metabólicos. El Mg cumple una función esencial como cofactor en más de 300 reacciones enzimáticas que regulan una miríada de procesos celulares en todo el cuerpo (Barbagallo et al., 2014; Dudev and Lim, 2013; Ohya et al., 2014; Xu et al., 2013). El Mg está fuertemente quelado con el ATP formando un complejo requerido para muchas enzimas limitantes de la velocidad, especialmente las quinasas (Glasdam et al., 2016). Las quinasas están involucradas en reacciones de fosforilación que transfieren un grupo fosforilo de ATP a una molécula aceptora (Filimon, 2008; Harrington et al., 2014; Sharifi et al., 2012). Para las enzimas catalíticas que requieren una molécula de agua nucleofílica, el Mg sirve como vehículo (Glasdam et al., 2016).
- La estabilización de ribonucleótidos y desoxirribonucleótidos produce cambios fisicoquímicos que permiten la duplicación, transcripción y mantenimiento del ADN, y la función de transferencia de ARN (Shils and Shike, 2006). La reacción del Mg con fosfatos y carboxilatos estabiliza las membranas, lo que afecta su fluidez y permeabilidad (Shils and Shike, 2006). Como resultado, el Mg influye en los canales de iones celulares, los transportadores y la señalización (Nielsen, 2017).
- El Mg se ha denominado bloqueador de canales fisiológicos de Ca 2+ de la naturaleza. En la deficiencia de Mg, el Ca 2+ celular aumenta a través de una afluencia de fuentes extracelulares a través de canales lentos de transporte de Ca 2+, y la liberación de las reservas intracelulares como el retículo sarcoplásmico. Además de los efectos sobre el Ca^{2+}, el K^{+} celular disminuye en la deficiencia de Mg debido al aumento de la salida de K^{+} de las células a través de los canales de K^{+} sensibles al Mg^{2+} (Shils and Shike, 2006). Estos canales normalmente permiten que K^{+} pase más fácilmente hacia adentro que hacia afuera, con Mg que aparentemente regula el movimiento hacia afuera. Por lo tanto, una mayor cantidad de K^{+} deja a la célula en deficiencia de Mg (Shils and Shike, 2006). A través de estos efectos sobre el movimiento de Ca y K, el Mg es un factor de control en la transmisión nerviosa, la contracción del esqueleto y el músculo liso,

la excitabilidad cardíaca, el tono vasomotor, la presión arterial y el recambio óseo (Nielsen, 2017).

- El Mg tiene un papel estabilizador para las proteínas, los ácidos nucleicos y las membranas biológicas (Dudev and Lim, 2013). Participa en la señalización intracelular regulando los canales iónicos y el transporte (Johansson and Whiss, 2007; Lima Mde et al., 2009; Ueshima et al., 2004; Vaduganathan et al., 2013). Por ejemplo, el Mg tiene un efecto inhibitorio sobre el cotransporte de cloruro de potasio (Zehtabchi et al., 2004) que influye en el equilibrio de potasio entre los compartimentos intra y extracelulares (Sarmah, 2012). Además, el Mg estimula la entrada y salida de Na y K celular (Zamboni et al., 2011). Compite con el calcio ionizado por los sitios de unión a la membrana celular e inhibe la actividad del calcio al ser un bloqueador fisiológico natural del calcio. Estos procesos de señalización cumplen funciones importantes con respecto a la excitabilidad y actividad muscular y neuronal (Glasdam et al., 2016).
- Este mineral ayuda a mantener el equilibrio ácido-base de la sangre o pH (Navarra, 2014).

1.2.1.2. Fuentes de obtención

Como se ha mencionado anteriormente, las mayores fuentes de Mg se encuentran en el agua. Aunque todos los alimentos no procesados contienen Mg en diversos grados, las concentraciones más ricas se encuentran en nueces, legumbres, granos no molidos, vegetales verdes y plátanos. Al eliminar el germen y las capas externas de los granos de cereales, se produce una pérdida del mineral del 80 por ciento (Navarra, 2014). Además, las dietas ricas en proteínas, grasas, Ca o P o alcohol pueden disminuir el Mg disponible, así como su absorción (Yang et al., 2014). En la siguiente tabla se muestran los alimentos ricos en Mg (Gil, 2005).

Tabla 1. Alimentos ricos en Mg (mg/100 g de alimentos).

Alimento	Cantidad
Frutos secos	250
Caracoles	250
Cereales integrales	212
Legumbres	150
Maíz	120
Chocolate	100
Cigalas	76
Acelgas	70
Pasta	58
Dátiles	58
Sardinas	50
Queso gruyer	47
Plátano	40
Frutas pasas	40
Castaña	36
Guisantes	35
Patata	27
Conejo	25
Espárrago	22
Melón	18

La ingesta diaria recomendada (IDR) del Mg se muestra en la siguiente tabla (Volpe, 2015).

Tabla 2. IDR de Mg por grupos de edad y sexo.

Grupo de edad		Mg (mg/día)
Bebés (6-12 meses)		54
Infancia (1-3 años)		60
Infancia (4-9 años)		76-100
Adolescencia (10-18 años)	Mujeres	220
	Varones	230
Adultez (19-65 años)	Mujeres	220
	Varones	260
Adultez (<65 años)	Mujeres	190
	Varones	224
Atletas (17-70 años)	Mujeres	310-320
	Varones	400-420

1.2.1.3. Valores corporales normales

El método más común utilizado para evaluar el estado del Mg es a través de los valores en plasma (Volpe, 2015). Las concentraciones totales de Mg, según lo determinado por espectroscopía de absorción atómica (AAS), varían de 1.6 a 2.6 mg/dL o de 0.66 a 1.07 mmol/L (Driskell and Wolinsky, 2016). Para la técnica por Espectrometría de Masas de Plasma (ICP-MS) los valores plasmáticos encontrados son son 19 ± 1.2 mg/L, mientras que para los eritrocitos es de 42 ± 4.6 mg/L (Lu et al., 2015). El rango normal de referencia de suero de Mg para adultos en el laboratorio fue de 1.5-2.5 mg/dL (0.62-1.03 mmol/L) (Malliaropoulos et al., 2013). Mientras que en suero unos niveles bajos de Mg no reflejarían del todo una deficiencia y en plasma los anticoagulantes podrían contaminar la muestra, la concentración eritrocitaria de Mg parece ser el método más fiable para valorar si existe una hipomagnesemia ya que reflejaría el estado del Mg celular y su impacto en la función muscular. Una concentración inferior a 6 mmol/g Hb se consideraría deficiencia (Driskell and Wolinsky, 2016). En las vías de excreción los niveles de Mg en sudor están en 7,3-14,6 mg/l en hipertermia (Vormann, 2003), 12 y 60 mg/L en un ambiente húmedo y caliente, y 3.4 mg/L en un ambiente seco y cálido (Nielsen and Lukaski, 2006). Aunque no se ha establecido un estándar para la excreción urinaria de Mg que indique una deficiencia, los experimentos metabólicos controlados indican que 40 a 80 mg (1.65 a 3.29 mmol) es el rango de excreción diaria de Mg cuando las ingestas de Mg son <250 mg/día, y 80 a 160 mg es el rango diario cuando las ingestas

son >250 mg/día independientemente del género (Costello and Nielsen, 2017). Los valores obtenidos reportados por la misma técnica (ICP-MS) en adultos sendentarios sanos son 4,98–552,1 mg/l (Llerena, 2011).

1.2.1.4. Metabolismo

No hay muchos datos sobre la absorción de Mg de diferentes alimentos y dietas en humanos. Los estudios de equilibrio han establecido el porcentaje de absorción en cualquier lugar desde aproximadamente el 20% hasta aproximadamente el 70% (DiSilvestro, 2004). Sin embargo, esto dependería de la cantidad de Mg que se consume, con bajas absorciones porcentuales a ingestas agudas más altas. Sin embargo, una absorción de aproximadamente 40 a 50% a menudo se considera normal para niños y adultos jóvenes con dietas occidentales, según algunos estudios de equilibrio. Para un agua mineral con alto contenido de Mg, el porcentaje de absorción con el estómago vacío es de aproximadamente 46%, mientras que el porcentaje de absorción aumenta a más del 52% cuando se consume con una comida (DiSilvestro, 2004)

Los principales sitios de absorción de Mg son el yeyuno y el íleon, pero algunos pueden ser absorbidos en otros sitios, incluido el colon (Shils and Shike, 2006). Cuando la ingesta dietética de Mg está cerca de los requisitos recomendados, se absorbe el 45-55%. Con ingestas inferiores al 50% del requerimiento, el porcentaje absorbido puede aumentar al 65-70%. A medida que las ingestas dietéticas de Mg aumentan por encima de los requisitos, y con altas dosis de sales de Mg, el porcentaje absorbido disminuye (Nielsen, 2017).

El Mg es absorbido tanto por difusión celular pasiva como por un mecanismo de transporte activo. En altas ingestas dietéticas, la difusión pasiva representa aproximadamente el 90% de la absorción intestinal de Mg (Shils and Shike, 2006).

En general, el Mg se absorbe como un ion; no hay indicios de un transporte directamente acoplado de Mg con la absorción de otros nutrientes o de una absorción significativa de complejos de Mg. Los iones de Mg son absorbidos por mecanismos de absorción pasivos y activos, que parecen no estar bajo control hormonal (Nielsen, 2017). La mayor parte del Mg se absorbe a través de la ruta paracelular, determinada por el gradiente

electroquímico y por arrastre de solvente (Schweigel and Martens, 2000), representando aproximadamente un 90% de la absorción intestinal de Mg (Shils and Shike, 2006). La cantidad fraccional de Mg absorbido a través del sistema de transporte activo aumenta cuando el Mg en la dieta es deficiente (Nielsen, 2017). También se han detectado mecanismos de absorción transcelular saturables que pueden explicar la mayor tasa de absorción fraccional a bajas ingestas de Mg en la dieta (Vormann, 2003).

La principal regulación del contenido de Mg corporal es a través del control de la reabsorción de Mg renal (Blaine et al., 2015). Este proceso responde al Mg sérico, que responde a su vez al consumo de Mg. Sin embargo, la reabsorción renal de Mg también puede estar influenciada por otros factores, como ciertos medicamentos y cambios hormonales. De hecho, muchas situaciones que causan deficiencia severa de Mg implican una pérdida renal excesiva de Mg (DiSilvestro, 2004). La excreción de Mg se produce principalmente en los riñones, pero la sudoración excesiva puede exacerbar la pérdida (Glasdam et al., 2016)

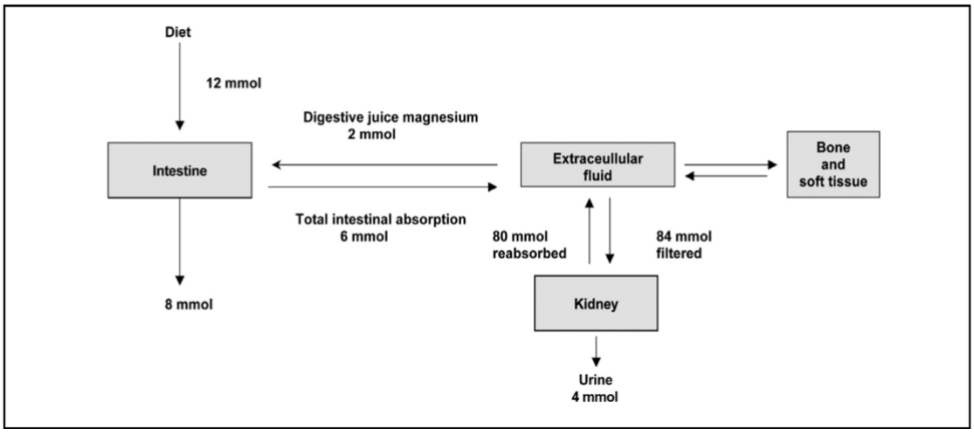

Figura 4. Distribución del Mg en el cuerpo (Swaminathan, 2003).

1.2.1.5. Importancia en la actividad física y el deportista

Debido a que el Mg es un mineral esencial y requerido en más de 300 reacciones metabólicas en el cuerpo es de suma importancia para la actividad física. Entre ellas, se incluyen entre otras, síntesis de proteínas, producción y almacenamiento de energía celular, crecimiento y reproducción celular, y síntesis de ADN y ARN (Volpe, 2013). El Mg ayuda a mantener la función normal de los nervios y los músculos, el ritmo cardíaco

(excitabilidad cardíaca), el tono vasomotor, la presión arterial, el sistema inmunitario, la integridad ósea y los niveles de glucosa en la sangre y promueve la absorción de calcio (Volpe, 2018). Además, aunque el Mg no juega un papel importante en la producción de antioxidantes en el cuerpo, su asociación con catalasa y la reducción de las concentraciones de glutatión indican su importancia con estas enzimas y el status antioxidante (Tong et al., 2012). El Mg participa en dos mecanismos relacionados con el ATP: como cofactor y como sustrato para enzimas (Volpe, 2015). Por otro lado, el Mg es esencial para el balance de los electrolitos en la actividad física (Nielsen & Lukaski, 2006**).** Una revisión reciente reveló su posible acción protectora frente al daño muscular durante la actividad física (Córdova Martinez et al., 2017).

Durante el ejercicio, se han observado cambios compartimentales de Mg, pero los datos para demostrar las variaciones de Mg inducidas por el ejercicio son inconsistentes. Parcialmente, dicha heterogeneidad puede atribuirse a diferencias en los diseños experimentales y la intensidad y duración del trabajo. Se sabe que el ejercicio afecta el metabolismo del Mg y hay una respuesta alterna, dependiendo de la intensidad del ejercicio (Setaro et al., 2014). En los atletas de balonmano de élite, el mayor tiempo dedicado al ejercicio a una intensidad baja a moderada se asoció con niveles más altos de Mg en plasma, mientras que un mayor tiempo dedicado al entrenamiento con > 80% de frecuencia cardíaca residual se asoció con niveles más bajos de Mg ($r = 0.38$, $p < 0,01$) (Molina-Lopez et al., 2012**).** Según Nielsen y Lukaski (2006) durante el ejercicio intenso y el ejercicio moderado y prolongado aumenta transitoriamente las concentraciones séricas y plasmáticas de Mg en un 5-15%, volviendo a su estado basal en un día (Volpe, 2015). Esta hipermagnesemia en plasma/suero puede ser consecuencia de la disminución del volumen plasmático (Soria et al., 2011). Estos cambios pueden depender de la contribución relativa del metabolismo anaeróbico a la energía total gastada durante el ejercicio (Laires and Monteiro, 2008). Por otro lado, se ha informado que el ejercicio submáximo se acompaña de hipomagnesemia (Monteiro et al., 2006). El ejercicio extenuante prolongado, especialmente en condiciones de calor, puede provocar hipomagnesemia (Lijnen et al., 1988; Stendig-Lindberg et al., 1987). Los niveles bajos de Mg en plasma se han explicado por varios mecanismos: redistribución de Mg a glóbulos rojos, adipocitos o miocitos ; pérdida de orina debido al aumento de aldosterona, hormona antidiurética, hormona tiroidea y acidosis que reducen la reabsorción tubular de Mg o aumento de la lipólisis debido a aumentos en los niveles de catecolaminas inducidos

por el ejercicio (Laires and Monteiro, 2008). La hiperexcreción en el sudor solo adquiere una importancia real en el caso de una intensa actividad emprendida en condiciones de atmósfera húmeda y alta temperatura (Kilding et al., 2009; Stromme et al., 1975). Un desplazamiento transitorio de Mg al espacio intracelular durante el ejercicio es una explicación probable de una gran proporción de la hipomagnesemia (Laires and Monteiro, 2008). Sin embargo, con respecto a las variaciones de Mg con el ejercicio en los glóbulos rojos (RBC), se informan hallazgos diferentes. Se reportó que los niveles de Mg en los glóbulos rojos aumentaron después de varios ejercicios (Doker et al., 2014) y se relacionaron con la mayor actividad metabólica durante el ejercicio, lo que induciría un desplazamiento del catión desde el compartimento plasmático. Por el contrario, se informó que los niveles de Mg de RBC disminuyeron (Laires and Alves, 1991). A medida que aumenta la duración del ejercicio, el Mg pasaría del depósito de eritrocitos al plasma y luego a los músculos activos. Un aumento en el flujo de salida de Mg ionizado (Mg 2+) puede estar involucrado en la reducción del contenido total de Mg de los eritrocitos, particularmente en condiciones deficientes de Mg (Gunther, 2006). Con ejercicio prolongado (más de una hora) puede ocurrir hipomagnesemia como resultado del agotamiento del reservorio de eritrocitos. Varios estudios sugieren que los niveles bajos de Mg en los glóbulos rojos pueden persistir durante una temporada de entrenamiento (Laires and Monteiro, 2008).

Se supone que la concentración de Mg ionizado es un parámetro más sensible que el Mg total y, por lo tanto, debe proporcionar información más confiable sobre el estado y la regulación de los principales depósitos de Mg movilizables en el cuerpo. Sin embargo, solo se dispone de información limitada sobre los efectos del ejercicio sobre la fracción metabólica y reguladora de Mg^{2+}. Recientemente, Terink et al., (2018) et al demostraron que, al final de una prueba ergométrica en cinta rodante, tanto la sangre total como el Mg^{2+} sérico y el Mg total sérico disminuyeron. En contraste, Mooren, Golf, Lechtermann, & Völker (2005) informaron que tanto en los trombocitos como en los eritrocitos, el Mg^{2+} aumentó pero el Mg total no cambió, lo que hace improbable un cambio de Mg^{2+} entre el compartimento sanguíneo intra y extracelular. Este estudio también mostró cambios opuestos en la relación [Mg^{2+}] / [Mg total] en el compartimento intracelular y extracelular después del ejercicio anaeróbico. En experimentos in vitro, cambios similares de Mg^{2+} en los dos compartimentos sanguíneos podrían imitarse mediante la aplicación de ácidos débiles como el ácido láctico y el propiónico. Estos autores concluyeron que los cambios

en la fracción de Mg^{2+} deberían ser suficientes para influir en la señalización intracelular y los procesos metabólicos (Laires and Monteiro, 2008; Soria et al., 2011).

En orina, el aumento de los mecanismos de reabsorción urinaria podría compensar la pérdida de Mg a través del sudor ya que se han reportado estudios en los que hay un 36% y 83% de disminución de la concentración de Mg tras maratón (Institute of Medicine of USA, 2006). Otros estudios muestran un aumento en el Mg urinario con el ejercicio. La excreción urinaria de Mg durante 24h aumentó en un 21% en 13 hombres el día del ejercicio intermitente de alta intensidad (90% VO_2máx) hasta el agotamiento (Deuster et al., 1987). Llerena (2011) encontró tras una prueba de esfuerzo un incremento sin significación en atletas y controles, pero la excreción en atletas fue significativamente mayor.

En resumen, los resultados de la pérdida urinaria asociada con el calor o el ejercicio son inconsistentes y podrían reflejar diferentes mecanismos controlados o diferentes ingestas dietéticas de Mg o diseños de estudio (Institute of Medicine of USA, 2006).

1.2.1.6. Importancia del Mg en condiciones de calor

En relación al calor se ha informado que se producen mayores pérdidas de Mg al sudar después de la exposición al calor (Consolazio et al., 1964; Tang et al., 2016). Beller et al. (1975) informaron que la disminución de Mg en suero no podía explicarse por los cambios de Mg en el sudor. Por lo tanto, podría deberse a pérdidas de Mg a través del tracto urinario, ya que el ejercicio extenuante y prolongado también aumenta la excreción de este mineral (Nielsen & Lukaski, 2006). En un estudio sobre minerales en calor, los participantes realizaron una aclimatación de 10 días caminando en condiciones hipertérmicas (45ºC, 20% HR) durante 100 minutos. Obtuvieron niveles más bajos de Mg en el sudor, tanto en Mg (7.29 ± 4.43 mg/L) como en Mg-C (4.43±3.64 mg/L). El estudio mencionado observó una disminución significativa de Mg y Mg-C (con corrección en relación a la tasa de sudoración) en los valores del décimo día en sudor (Chinevere et al., 2008). Sin embargo, el mismo grupo de investigación no informó cambios en el Mg después de la recolección de muestras con el protocolo de desinfección y limpieza de la piel para evitar una posible contaminación (Ely et al., 2013). En orina, la medición de la hipertermia pasiva a 39,5ºC en ocho hombres de 22 a 25 años durante un día completo

mostró un aumento de 30 mg/día en Mg urinario el día y el día siguiente al estrés por calor (Beisel et al., 1968).

1.2.2. FÓSFORO

El fósforo (P) fue descubierto en 1669 por Hennig Brand, quien aisló este mineral de la orina. Su observación de que el P brillaba cuando se exponía al aire condujo al nombre de este elemento que se basa en el uso de las palabras griegas para luz ("fos") y portador ("phoros"). En la naturaleza, el P es monoisotópico y tiene un peso atómico de 30.97 (g/mol). Existen dos radioisótopos de P: 32 P, que tiene una vida media de 14,28 días; y 33 P, que tiene una vida media de 24,3 días (Ross et al., 2012). El P es un elemento esencial para todos los organismos vivos. En los ecosistemas terrestres, el P es a menudo el nutriente más limitante (Chapuis-Lardy et al., 2011). Este elemento se incluye dentro de los macro-minerales. Se encuentra en todos los tejidos y participa en casi todos los procesos metabólicos. El P es el segundo mineral más abundante en el cuerpo. Es un componente importante de huesos y dientes, que se presenta en una proporción de 1 parte de P por 2 partes de calcio. Aproximadamente el 85% o 700 g (del mineral) se encuentran en el esqueleto adulto (Takeda et al., 2014).

1.2.2.1. Funciones Biológicas

El P es un elemento esencial y juega un papel importante en múltiples procesos biológicos (Berndt et al., 2005). Los compuestos que contienen P tienen papeles importantes en la estructura celular (mantenimiento de la integridad de la membrana celular y los ácidos nucleicos), el metabolismo celular (generación de ATP), la regulación de los procesos subcelulares (señalización celular a través de la fosforilación de proteínas de enzimas clave), el mantenimiento de homeostasis ácido-base (amortiguación urinaria) y mineralización ósea (Amanzadeh and Reilly, 2006; Naderi and Reilly, 2010). Por lo tanto, el mantenimiento de una adecuada concentración de P es crítica para el bienestar del organismo y para un producto óptimo de fosfato de calcio para la mineralización del hueso sin su depósito en los tejidos vasculares y otros tejidos blandos. En los sistemas biológicos, el P está presente como fosfato, y estos dos términos se usan indistintamente (Penido and Alon, 2012). A continuación, se indican las funciones más relevantes:

- El P en forma de fosfato es un nutriente esencial involucrado en muchos procesos fisiológicos, como el ciclo de energía del cuerpo y la regulación del equilibrio ácido-base. Es un componente de las membranas celulares (como parte de los fosfolípidos); de la regulación celular y señalización; y en la mineralización de huesos y dientes (como parte de la hidroxiapatita) (MacKay et al., 2014).
- Es el mayor ion negativo del fluido intracelular (Wardlaw, 2014).
- El P es requerido para la formación de la matriz ósea orgánica, así como para la mineralización de esa matriz (Suttle, 2010).
- El P es un componente de los ácidos nucleicos ADN y ARN que son esenciales para el crecimiento y la diferenciación celular. Como fosfolípido, contribuye a la fluidez e integridad de la membrana celular y a la mielinización de los nervios; y como fosfato (PO_4) ayuda a mantener el equilibrio osmótico y ácido-base. El P también juega un papel vital en una serie de funciones metabólicas, incluida la utilización y transferencia de energía a través de AMP, ADP y ATP, con implicaciones para la gluconeogénesis, el transporte de ácidos grasos, la síntesis de aminoácidos y proteínas y la actividad de la bomba de iones de sodio/potasio (Baker et al., 2010; Suttle, 2010).
- El P es esencial para todas las células vivas como componente en las membranas de fosfolípidos, así como en ácidos nucleicos y nucleótidos (Greenwood et al., 2015).
- El P es un mineral omnipresente en el cuerpo humano y es parte integral de diversas funciones que van desde la transferencia de información genética hasta la utilización de energía. El P forma la columna vertebral del ADN y el ARN y es un componente esencial de los fosfolípidos que forman todas las bicapas de membrana. Los enlaces de fosfato de alta energía están involucrados en la estructura de los materiales genéticos ADN y ARN (MacKay et al., 2014).
- Muchas proteínas, enzimas y azúcares en el cuerpo están fosforilados, y ese proceso a menudo dicta la actividad y función de las fosfoproteínas y azúcares (Ross et al., 2012).
- El P es un componente integral de la fuente de energía clave del cuerpo, el trifosfato de adenosina (ATP). Otras proteínas fosforiladas (p. ej., fosfato de creatina en el músculo) sirven como una fuente rápida de fosfato para la producción de ATP. El P, como el 2,3-difosfoglicerato (también conocido como

2,3-bisfosfoglicerato), juega un papel vital en la disociación del oxígeno de la hemoglobina (Ross et al., 2012).

- El fosfato celular es el principal tampón intracelular y, por lo tanto, es esencial para la regulación del pH del cuerpo humano.
- Finalmente, muchos procesos de señalización intracelular dependen de compuestos que contienen P como el monofosfato de adenosina cíclico (cAMP), el monofosfato de guanina cíclico (cGMP) y los polifosfatos de inositol (p. ej., Trifosfato de inositol o IP 3) (Ross et al., 2012).

1.2.2.2. Fuentes de obtención

La ingesta adecuada de P es esencial para muchos procesos biológicos, incluida la mineralización esquelética (Takeda et al., 2014). El P se encuentra en casi todos los alimentos, y la deficiencia dietética es prácticamente desconocida. Los usuarios crónicos de antiácidos que contienen hidróxido de aluminio pueden volverse deficientes porque el aluminio interfiere con la absorción de P. Esta deficiencia causa pérdida ósea, debilidad, anorexia (pérdida de apetito) y dolor (Navarra, 2014). Se muestra en la siguiente tabla la IDR (Kiela et al., 2017; Ross et al., 2012).

Tabla 3. IDR de P.

Grupo de edad	Sexo	P (mg/día)
Bebés (6-12 meses)		275
Infancia (1-3 años)		460
Infancia (4-9 años)		500
Adolescencia (10-18 años)	Mujeres	1250
	Varones	1250
Adultez (19-65 años)	Mujeres	700
	Varones	700
Adultez (<65 años)	Mujeres	700
	Varones	700
Atletas (17-70 años) (Clarkson and Haymes, 1995)	Mujeres	1500
	Varones	1000

A continuación, se presenta una tabla con los alimentos ricos en P (Gil, 2005):

Tabla 4. Alimentos ricos en P (mg/100 g de alimentos).

Alimento	P (mg/100g)
Caldo en cubitos	510
Anchoas	426
Almendra	420
Habas	400
Judías	350
Avena	350
Hígado de cerdo	350
Atún en lata	326
Paté	300
Bombones	300
Carne de vaca	276
Arenque	225
Almejas	200
Cabrito	200
Chorizo	200
Cuajada	200
Huevo	190
Carne de cerdo	170
Pasta	150
Ajo	140

1.2.2.3. Valores Corporales

Al nacer, un recién nacido contiene aproximadamente 20 g de P (0,5g/100g de tejido sin grasa), la mayoría de los cuales se acumula durante las últimas 8 semanas de embarazo. En la madurez, el contenido total de P corporal aumenta a aproximadamente 1.35 g/100 g de tejido sin grasa con un contenido total de P corporal promedio de 400 g en mujeres y 500 g en hombres (Ross et al., 2012). El mayor depósito de P en el cuerpo humano (85%) se encuentra en el hueso en forma de hidroxiapatita (Chang and Anderson, 2017). Este compuesto forma la matriz mineralizada del hueso y contribuye a las propiedades biomecánicas únicas del hueso. El P restante en el cuerpo humano (14%) se encuentra en tejidos blandos, músculos y vísceras; solo se encuentra una pequeña fracción (1%) en el espacio extracelular, ya sea como iones de P inorgánico (Pi), principalmente en forma de

fosfato, o formando complejos con otros cationes como el calcio o el Mg (Ca^{+2} o Mg^{+2}) (Ross et al., 2012).

El ochenta y cinco por ciento del P plasmático es ultrafiltrable, mientras que el 15% está unido a proteínas. Las concentraciones plasmáticas de Pi solo se regulan libremente y, en adultos, generalmente varían de 24 a 46.5 mg/L (Ross et al., 2011.). Durante la infancia, la niñez y la adolescencia, las concentraciones séricas de Pi disminuyen progresivamente de valores casi dos veces más altos que los observados en adultos (por ejemplo, 46,5 a 75.02 mg/L) a valores en el rango de adultos. Las razones por las cuales los niveles de P sérico son altos en momentos tempranos de la vida no se conocen con certeza, pero se cree que el aumento de la recuperación renal de fosfato tiene un papel importante. La hipofosfatemia se define como las concentraciones de fosfato sérico inferiores a 15,5 mg/L, mientras que se considera que la hiperfosfatemia está presente cuando la concentración plasmática es superior a 68,2 mg/L. La hipofosfatemia grave se asocia con cardiomiopatía y miopatía esquelética. La hipofosfatemia crónica puede causar raquitismo en niños y osteomalacia en adultos. La hiperfosfatemia puede provocar calcificación de tejidos blandos y, cuando es grave, puede causar hipocalcemia que conduce a la tetania y la muerte (Ross et al., 2012). Los niveles normales plasmáticos de P en adultos están en el rango de 2.5-4.5 mg/dL (Malliaropoulos et al., 2013). Las concentraciones plasmáticas encontradas con la misma técnica a la usada en esta tesis doctoral (ICP-MS) 40.25±59.69 mg/L (Maynar-Marino et al., 2015). Para los eritrocitos Lu et al. (2015) encontraron unos niveles de 0.04 g/L. Los valores encontrados para la excreción urinaria es de 1176±273 mg/día (Shinozaki et al., 2018). Los datos encontrados por la misma técnica para la orina en sedentarios fueron 1754 ± 1116 mg/L (Llerena , 2011)

1.2.2.4. Metabolismo

La absorción intestinal de P como Pi es altamente eficiente, particularmente en lactantes donde puede absorber hasta 80% a 90% de Pi. La eficacia de la absorción en adultos es menor, pero aún puede estar en el rango de 50% a 60% o incluso más. En contraste, la absorción intestinal de calcio generalmente se considera entre 25% y 30% en adultos. La absorción de P orgánico en fosfolípidos y otras moléculas puede ocurrir, pero los grupos

fosfato generalmente se dividen en la luz intestinal o en las superficies celulares por fosfatasas y fosfolipasas, que son secretadas por el páncreas o existen en la superficie de absorción intestinal (Coates et al., 2010).

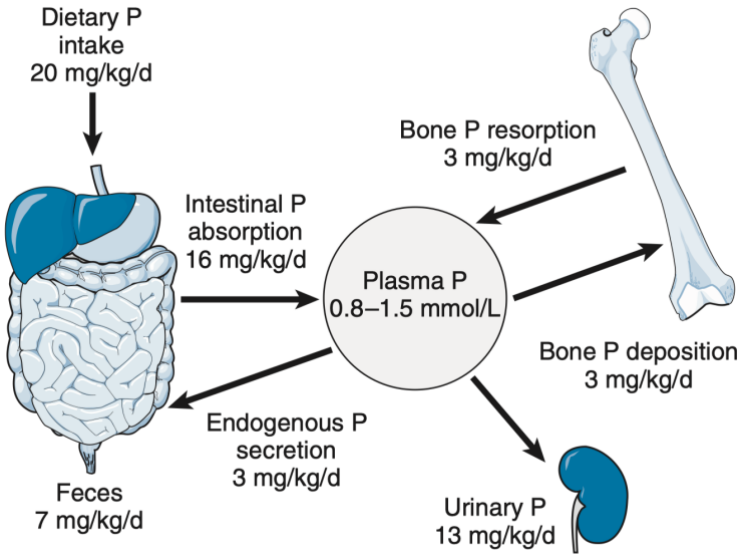

Figura 5. Metabolismo del P (Ross et al., 2012).

En adultos humanos, en condiciones de estado estable, una dieta occidental regular proporciona entre 1000 y 1,600 mg/día (aproximadamente 20 mg/kg/día) de P (Tenenhouse, 2005). De esto, aproximadamente 16 mg/kg/día se absorben en el intestino proximal, predominantemente en el yeyuno. Aproximadamente 3mg/kg/ día se secretan en el intestino a través de las secreciones pancreáticas, biliares e intestinales, dando una absorción neta de P de aproximadamente 13 mg/kg/día, mientras que 7 mg/kg/día aparecen en las heces (Goretti Penido and Alon, 2012). Este elemento una vez absorbido ingresa al líquido extracelular y entra y sale del hueso según sea necesario (aprox. 3 mg/kg/día). La tasa de remodelación ósea es importante para determinar la concentración de P en plasma, ya que el aumento desproporcionado de la resorción ósea conducirá a una mayor concentración de P en plasma, mientras que una mayor mineralización conducirá a una menor. A diferencia del calcio plasmático, que se une parcialmente a las proteínas y, por lo tanto, solo se filtra en parte, el P plasmático se filtra casi por completo y entra al líquido tubular en aproximadamente las mismas concentraciones que las presentes en el plasma (Berndt et al., 2005). En el adulto con un equilibrio metabólico cero, la cantidad de P excretado en la orina es equivalente a la absorbida en el intestino, es decir,

aproximadamente 13 mg/kg/día (aproximadamente 900 mg) (Goretti Penido and Alon, 2012). Por lo tanto, en estados de equilibrio metabólico de fosfato y función renal normal, la cantidad de P que aparece en la orina puede servir como una aproximación de la cantidad absorbida en el intestino. En particular, en estados de privación de fosfato como resultado de una ingesta inadecuada de P o baja absorción de P desde el intestino, las cantidades de P urinario son bajas y pueden servir como indicadores de regulación alterada del P (Berndt et al., 2005). Hasta hace poco, solo se habían identificado tres reguladores principales del metabolismo del fosfato: (1) ingesta y absorción de fosfato en la dieta, (2) calcitriol, que aumenta la absorción de fosfato en el intestino y los huesos, y (3) hormona paratiroidea (PTH) que causa directamente la resorción de fosfato del hueso y disminuye su reabsorción en el túbulo proximal, e indirectamente estimulando la producción de calcitriol. Sin embargo, hallazgos más recientes también han demostrado la importancia fisiológica de los huesos y las fosfatoninas, como el factor de crecimiento de fibroblastos-23 en la regulación del fosfato (Alon, 2011; Berndt et al., 2005; Wesseling-Perry, 2010).

1.2.2.5. Importancia en la Actividad física y el deportista

La esencialidad del P en la actividad física reside principalmente en la síntesis de 2,3-difosfoglicerato (2,3-DPG) mejorando la homeostasis eritrocítica. Así, se ha hipotetizado que un aumento de la ingesta de P puede elevar el 2,3-DPG de los glóbulos rojos, lo que desplazaría la curva de disociación de hemoglobina-oxígeno a la derecha, aumentaría el suministro de oxígeno a los tejidos y, por lo tanto, mejoraría el rendimiento. Esta hipótesis se basa en tres hallazgos anteriores: 1) los pacientes con niveles bajos de P en sangre también tenían niveles bajos de 2,3-DPG en los glóbulos rojos; 2) en estudios in vitro mostraron que la incubación de glóbulos rojos con altas concentraciones de P incluía 2,3-DPG; y 3) el P sérico y el 2,3-DPG se calcularon inversamente en pacientes en hemodiálisis crónica y, por lo tanto, la capacidad cardiovascular y respiratoria para el ejercicio (Clarkson and Haymes, 1995; Greenwood et al., 2015; Kiela et al., 2017).

1.2.2.6. Importancia del P en condiciones de calor

Como se ha mencionado anteriormente, parece ser que el ejercicio intenso puede producir daño muscular liberando P al plasma. Este efecto se puede ver agravado especialmente

en situaciones de estrés térmico (Knochel et al., 1974). En la misma línea, una investigación sugirió que puede existir una pérdida de este mineral mediante el sudor en el ejercicio en calor (Maynar-Marino et al., 2015). Sin embargo, la eliminación de P no parece disminuir a medida que aumenta la sudoración (Mitchell and Hamilton, 1949). Consolazio et al. (1964) investigaron los efectos de una aclimatación a 37.77°C durante 16 días en minerales. Este estudio observó una caída de P en el sudor y un aumento de P en orina después de 9 días.

1.2.3. HIERRO

El hierro (Fe) es uno de los principales elementos que compone nuestro planeta. Este metal de transición existe en varios estados de oxidación diferentes, siendo Fe 2+ (ferroso) y Fe 3+ (férrico) los más comúnes. En la capacidad del Fe para moverse entre estados de oxidación subyace su importancia biológica en diferentes funciones catalíticas. Con pocas excepciones, el Fe es necesario para todos los organismos vivos y desempeña un papel particularmente crítico en la salud humana (Kabata-Pendias and Szteke, 2015).

1.2.3.1. Funciones biológicas

Es un nutriente esencial, que apoya la unión y el transporte de oxígeno (p. ej., hemoglobina), el transporte de electrones (p. ej., enzimas que contienen hemo como los citocromos) y el metabolismo oxidativo (p. ej., enzimas que contienen azufre de Fe como la NADH deshidrogenasa). Es necesario para la síntesis de ADN y la proliferación celular (Wessling-Resnick, 2016). La esencialidad del Fe en el organismo humano se describe a continuación:

- El Fe tiene varias funciones vitales en el cuerpo. Sirve como transportador de oxígeno a los tejidos desde los pulmones por la hemoglobina de los glóbulos rojos y como medio de transporte de electrones dentro de las células.
- También es una parte integrada de importantes sistemas enzimáticos en diversos tejidos. La proteína de almacenamiento de oxígeno que contiene Fe en los músculos, la mioglobina, es similar en estructura a la hemoglobina, pero tiene solo una unidad hemo y una cadena de globina. Varias enzimas que contienen Fe, los citocromos, también tienen un grupo hemo y una cadena de proteína globina. Su

papel en el metabolismo oxidativo es transferir energía dentro de la célula, y específicamente en las mitocondrias. Otras funciones clave para las enzimas que contienen Fe (por ejemplo, el citocromo P450) incluyen la síntesis de hormonas esteroides y ácidos biliares; desintoxicación de sustancias extrañas en el hígado; y control de señal en algunos neurotransmisores, como los sistemas de dopamina y serotonina en el cerebro (Kabata-Pendias and Szteke, 2015).

- El Fe afecta el metabolismo de la energía aeróbica al menos de tres maneras: transporte de oxígeno a las células (necesario para la cadena de transporte de electrones), la enzima aconitasa de Fe en el ciclo de Krebs, los citocromos y las proteínas de Fe y azufre en la cadena de transporte de electrones (DiSilvestro, 2004). Muchas proteínas de Fe son esenciales para el consumo de oxígeno y el metabolismo. Entre estas enzimas clave se encuentran las proteínas hemo, incluidos los citocromos implicados en la cadena de transporte de electrones mitocondriales. Estos factores son necesarios para la generación de ATP, que sirve como portadores de electrones a lo largo de esta vía. Las proteínas no hemo que contienen Fe como la NADH deshidrogenasa y la succinato deshidrogenasa también funcionan en el metabolismo energético. Dichas proteínas que contienen grupos de azufre de Fe están involucradas en reacciones de oxidación/reducción. Ambos complejos mitocondriales I y II, que admiten la fosforilación oxidativa, contienen grupos de azufre de Fe (Wessling-Resnick, 2016).
- El Fe es necesario para apoyar la función del cerebro humano, pero los mecanismos precisos que subyacen a los requisitos de este micronutriente en el desarrollo intelectual son poco conocidos. Los roles para el Fe son claramente complejos y multifactoriales. El desarrollo motor, cognitivo y conductual se ve afectado por el bajo nivel de Fe (Prado and Dewey, 2014).
- El Fe juega un papel importante durante la inflamación y la respuesta inmune a la infección. Dado que los patógenos invasores también requieren Fe para sobrevivir, el cuerpo humano sufre una abstinencia de Fe como parte de la respuesta inmune innata. La absorción de Fe se reduce y el reciclaje del Fe después de la eritrofagocitosis de los glóbulos rojos se elude como un medio para reducir los niveles circulantes del metal. Por lo tanto, durante la respuesta de fase aguda, los niveles séricos de Fe disminuyen rápidamente mientras que los niveles de la proteína de almacenamiento de Fe ferritina aumentan (Wessling-Resnick, 2010)

- Las proteínas que contienen hemo llevan a cabo muchas funciones inmunes significativas, incluida la mieloperoxidasa, una enzima neutrófila que sintetiza especies reactivas de oxígeno (ERO) para matar los patógenos invasores. Otras enzimas que contienen hemo, como la catalasa y la peroxidasa, nos protegen contra el daño a las especies reactivas de oxígeno (ERO) (NaveenKumar et al., 2018). Es importante destacar que se requiere Fe para la ribonucleótido reductasa, una enzima limitante de la velocidad en la síntesis de ácidos nucleicos. Por lo tanto, el Fe es necesario para la proliferación de linfocitos T que defienden nuestro cuerpo contra virus y otros patógenos. Por todas estas razones, es fundamental equilibrar adecuadamente la nutrición de Fe con la respuesta a la infección (Wessling-Resnick, 2016). Se ha demostrado que el alto contenido de Fe ejerce una fuerte influencia negativa en enfermedades infecciosas como la malaria (Sazawal et al., 2006).

1.2.3.2. Fuentes de obtención

Hay dos tipos de Fe en la dieta: Fe hemo (Fe^{2+}) y Fe no hemo (Fe^{3+}). Fe^{2+} presente en la hemoglobina y la mioglobina se absorbe bien y la composición de la dieta no le afecta en absoluto. El Fe^{3+} presente en las verduras y en los alimentos básicos del ser humano, generalmente se absorbe mal y se ve muy afectado por el aumento o la inhibición de sustancias en la dieta. Las principales fuentes de Fe^{2+} son la hemoglobina y la mioglobina del consumo de carne, pollo y pescado, mientras que el Fe^{3+} se obtiene de cereales, legumbres, legumbres, frutas y verduras. La absorción promedio de Fe^{2+} de las comidas que contienen carne es de aproximadamente el 25%. El Fe hemo puede degradarse y convertirse en Fe^{3+} si los alimentos se cocinan a alta temperatura durante demasiado tiempo. El calcio es el único factor dietético que influye negativamente en la absorción de Fe hemo y Fe no hemo (Kabata-Pendias and Szteke, 2015).

Tabla 5. Fe IDR en diferentes edades y sexo.

Grupo de edad	Sexo	Fe (mg/día)
Bebés (6-12 meses)		11
Infancia (1-3 años)		7
Infancia (4-12 años)		10
Adolescencia (12-18 años)	Mujeres	10
	Varones	12
Adultez (19-65 años)	Mujeres	18
	Varones	15
Adultez (>65 años)	Mujeres	10
	Varones	15
Atletas (17-70 años)	Mujeres	18
	Varones	18

En la siguiente tabla se reflejan los alimentos ricos en Fe expresados en mg de Fe por cada 100g del alimento.

Tabla 6. Alimentos ricos en P (mg/100 g de alimentos; Gil, 2005).

Alimento	Fe (mg/100g)
Sangre	52
Berberecho, almejas	24
cereales integrales	13
Perejil	12
Hígado de cerdo	12
Caracoles	10,6
Lentejas	7,1
Judías	6,7
Garbanzos	6,7
Yema huevo	5,9
Paté	5,5
Riñones	5,6
Guisantes	5,1
Mejillón	4,5
Espinacas	4
Pavo	3,6
Maíz	3,6
Grelos	3,1
Chorizo	2,4
Pasta	1,4

1.2.3.3. Valores corporales normales

El Fe total en el cuerpo humano es de 4 g, de los cuales, en la sangre, el promedio es de 415 mg/L (rango 380-450); en el hueso, varía entre 3 y 380 mg/kg; y en el tejido, el promedio es de 180 mg / kg (rango 20–400) (Emsley, 2011). Fe se encuentra mayormente en los eritrocitos como hemoglobina, en la mioglobina y las enzimas que contienen hemo. Cantidades significativas de Fe están en la metaloproteína ferritina y la hemosiderina, principalmente en el bazo, el hígado, la médula ósea y el músculo estriado (Kabata-Pendias and Szteke, 2015). Las concentraciones séricas de Fe varían de 65 a 165 µg/dL o de 11.6 a 31.3 µmol/L en hombres y de 50 a 170 µg/dL o de 9.0 a 30.4 µmol/L en mujeres. Las concentraciones séricas de ferritina varían de 20 a 250 µg/L en hombres y de 10 a 120 µg/L en mujeres. Las concentraciones de ferritina inferiores a 10 µg/L indican depósitos de Fe agotados, mientras que concentraciones superiores a 300 µg/L sugieren una sobrecarga de Fe (Driskell and Wolinsky, 2016). Los niveles encontrados de Fe para

la misma técnica utilizada en esta investigación son de 980±48 mg/L en eritrocitos 1.1±0.23 en plasma (Lu et al., 2015). La excreción urinaria de este metal es de aproximadamente 0.08 mg/día (Institute of Medicine of USA, 2006).

1.2.3.4. Metabolismo

La absorción de Fe ocurre en la parte superior del intestino delgado. Se encuentran dos formas de Fe en los alimentos, Fe^{2+} y Fe^{3+}. Más del 80% del Fe en la dieta es Fe no hemo. Antes de que ocurra la absorción, el Fe no hemo debe convertirse del estado férrico al ferroso (Fuqua et al., 2012). El Fe no hemo parece ser transportado a través de la membrana celular duodenal por una proteína transportadora de metal divalente (DMT1) (Anderson et al., 2020). La síntesis de DMT1 es inversamente proporcional al contenido de Fe en las células de la mucosa (Coffey and Ganz, 2017; Wolinsky and Driskell, 2005).

La absorción de Fe hemo es de dos a tres veces mayor que el Fe no hemo. Sin embargo, menos del 15% del Fe en la dieta es Fe hemo. En la actualidad, la proteína transportadora específica a través de la membrana de las células duodenales no se ha identificado para el Fe hemo en humanos (Wolinsky and Driskell, 2005).

Los receptores de transferrina (TfR) ubicados en la membrana plasmática de las células se unirán al complejo de Fe y transferrina que será absorbido por la célula a través de la endocitosis (Andrews and Schmidt, 2007). Cuando las células son deficientes en Fe o tienen un alto requerimiento de Fe, aumenta el número de TfR en la superficie celular. Por el contrario, cuando se llenan las reservas de Fe, el número de TfR en la superficie celular disminuye. La concentración sérica de TfR se correlaciona altamente con el número del receptor de transferrina de la membrana celular y se usa como un indicador de la deficiencia de Fe en los tejidos (Wolinsky and Driskell, 2005).

La excreción de Fe ocurre a través de cuatro vías principales: el tracto gastrointestinal, el tracto urinario, la descamación y la sudoración de las células dérmicas, y la pérdida de sangre menstrual en las mujeres. En adultos, la pérdida media diaria de Fe del tracto gastrointestinal, incluida la descamación de las células de la mucosa y la hemoglobina, es de 0,51 mg/día (Hinton, 2014). La mayoría (74%) del Fe fecal se debe a la pérdida de sangre en el tracto gastrointestinal. La pérdida de Fe en la mucosa promedia 0,14 mg/día

(Wolinsky and Driskell, 2005). El Fe se pierde irremediablemente con la bilis (84 µg/kg), la piel (42 µg/kg) y la orina (14 µg/kg) (Kohlmeier, 2015). Algunos estudios sugirieron que las pérdidas de Fe en sudor podrían ser considerables, especialmente en un clima cálido y húmedo (Hinton, 2014).

1.2.3.5. Importancia en la actividad física y el deportista

El Fe es un componente de la hemoglobina, la mioglobina, los citocromos y las enzimas que contienen Fe. Como tal, el Fe juega un papel fundamental en el transporte de oxígeno en el cuerpo, y se necesitan reservas adecuadas para un rendimiento deportivo óptimo (Greenwood et al., 2015).

En relación al efecto del entrenamiento sobre este metal, Rakhra et al. (2017) encontraron una concentración mayor en sujetos altamente entrenados y medianamente entrenados que en sedentarios. Sin embargo la mayoría de estudios indican una deficiencia en atletas con respecto a valores de sedentarios y a los valores normales (Greenwood et al., 2015; McClung, 2018; Sim et al., 2019).

Dada la alta incidencia de deficiencia de Fe reportada en atletas, es probable que el ejercicio, y/o la disponibilidad dietética/energética, puedan influir en el metabolismo del Fe en esta población. Las revisiones previas que exploran los mecanismos subyacentes de la deficiencia de Fe en las poblaciones de atletas han considerado perspectivas tales como la hemólisis exacerbada por las fuerzas de impacto en el suelo (Telford et al., 2003) y la contracción muscular (por ejemplo, ejercicio excéntrico que daña los músculos; (Theodorou et al., 2010)), hematuria, hemorragia gastrointestinal, sudoración y respuestas inflamatorias/hormona reguladora del Fe (hepcidina) (Peeling et al., 2008). Durante la última década, se ha puesto un fuerte foco de la literatura en este último mecanismo, con numerosos trabajos que demuestran que el ejercicio tiene un impacto transitorio en los niveles crecientes de la hormona reguladora del Fe, la hepcidina (durante 3 a 6 h después del ejercicio), probablemente un resultado de la respuesta inflamatoria bien documentada inducida por el ejercicio y los aumentos asociados con la citocina interleucina-6 (IL-6). Los aumentos en la actividad de hepcidina dan como resultado una disminución en la absorción de Fe y el reciclaje del intestino y la eliminación de

macrófagos, respectivamente. Como tal, es probable que exista una ventana transitoria de metabolismo de Fe alterado después del ejercicio, donde las estrategias de nutrición podrían explotarse para manipular el resultado (es decir, tiempos de alimentación estratégicos para evitar la ventana de disminución de la absorción de Fe) (Sim et al., 2019). Independientemente, se entiende que la función de la hepcidina es de naturaleza homeostática y, por lo tanto, se ha observado que la respuesta de la hepcidina al ejercicio se atenúa en los atletas con deficiencia de Fe (Govus et al., 2014; Peeling et al., 2017) probablemente como resultado de la falta de Fe que indica una mayor necesidad de Fe.

1.2.3.6. Efectos del calor sobre el Fe

El estrés térmico puede acarrear pérdidas de Fe. Un estudio reciente reportó que los niveles de sudor incrementaron durante 4 semanas de ejercicio probablemente a una mejora del mecanismo de termorregulación y la actividad secretora de las glándulas sudoríparas (Saran et al., 2018).

1.2.4. COBRE

El cobre (Cu), un metal del grupo 11 en la tabla periódica de elementos, se encuentra en la corteza terrestre dentro del rango de 25 a 75 mg/kg, con un peso atómico de 63,546. El cobre se produce principalmente en el estado de oxidación $+2$, y a veces $+1$.

1.2.4.1. Funciones biológicas

El Cu se encuentra en casi todas las células del organismo humano debido a su papel principalmente catalíco. El Cu cumple una función predominante en la biología humana como cofactor enzimático para una gran cantidad de cuproenzimas, pero no se han descrito funciones estructurales para el cobre (Vetchý, 2018). Estas enzimas, la mayoría de las cuales son oxidasas, están involucradas colectivamente en reacciones de transferencia de electrones individuales entre un sustrato y oxígeno molecular utilizando átomos de cobre oxidado (cúprico, Cu^{2+}) o reducido (cuproso, Cu^{+}) (Prohaska, 2014). Además, existen funciones no enzimáticas bien reconocidas del Cu en diversos procesos

fisiológicos como la angiogénesis, el transporte de gases, la homeostasis de las neurohormonas y la regulación de la expresión génica (Collins, 2017). Las funciones más destacadas son:

- El papel bioquímico del Cu es principalmente catalítico con muchas metaloenzimas que actúan como oxidasas para reducir el oxígeno molecular. En estas reacciones de oxidación-reducción, el cobre sirve como centro reactivo en las metaloenzimas de cobre. Algunas metaloenzimas de cobre incluyen ceruloplasmina, superóxido dismutasa, dopamina-β-hidroxilasa, lisil oxidasa, citocromo c oxidasa y tirosinasa (Driskell and Wolinsky, 2016).
- La ceruloplasmina (CP) es una glucoproteína abundante, circulante, producida y secretada por el hígado que funciona en la liberación de hierro de algunos tejidos al oxidar el hierro ferroso para su posterior unión a la transferrina para su distribución en la sangre. Se ha descubierto una isoforma CP asociada a la membrana celular (unida a glucófosfatidilinositol [GPI]), que se expresa en hepatocitos, cerebro y macrófagos. Existen indicios de que la CP unida a GPI puede ser importante para el flujo de salida de hierro de los macrófagos y posiblemente otros tipos de células a través de la interacción con la única proteína de exportación de hierro identificada, ferroportina (Wieringa et al., 2015). El Cu tiene un papel facilitador en la absorción de hierro también. Una proteína de Cu llamada ferro-oxidasa II sérica también puede participar en la oxidación de Fe^{++} en el plasma humano (Chatterjea and Shinde, 2011).
- Las proteínas superóxido dismutasa (SOD1 y SOD3 [extracelular]) funcionan para eliminar los radicales libres superóxidos para proteger contra el daño oxidativo. Dos de estas proteínas requieren cobre (y zinc) para funcionar, cobre/zinc-SOD intracelular (SOD1) y extracelular (SOD3) (Kohlmeier, 2015; Ross et al., 2012).
- La lisil oxidasa (LOX), es una amina oxidasa dependiente de cobre, inicia la reticulación y, por lo tanto, la estabilización de las fibras de elastina y colágeno. La LOX está involucrado en la formación de tejido conectivo, incluyendo huesos, vasos sanguíneos, piel, pulmones y dientes (Ross et al., 2012).
- La citocromo C oxidasa (CCO) es un gran complejo que consta de 13 subunidades de proteínas, 2 grupos hemo, zinc, magnesio y 3 iones de cobre. El CCO, que se encuentra en las mitocondrias de las células, es el miembro terminal de la cadena

de transporte de electrones. Reduce el oxígeno molecular para formar agua y finalmente permite que se produzca el trifosfato de adenosina (ATP) mediante la generación de un gradiente de protones (Wilson and Vinogradov, 2014).

- La dopamina-monooxigenasa (DBM) cataliza la conversión de dopamina a noradrenalina; ésta requiere cobre en cada una de sus cuatro subunidades y ascorbato como cosustrato. La expresión es más alta en la médula suprarrenal, en las neuronas simpáticas del sistema nervioso periférico y en las neuronas noradrenérgicas y adrenérgicas del cerebro (Collins, 2016; Ross et al., 2012).
- El Cu desempeña papeles bien conocidos en la fisiología del sistema nervioso central (SNC), incluido el desarrollo del cerebro (Gaier et al., 2013).

1.2.4.2. Fuentes de obtención

Las principales fuentes dietéticas de Cu son los productos integrales, semillas, nueces, vísceras, mariscos, cereales de salvado de trigo y alimentos que contienen chocolate. Otras fuentes dietéticas adicionales de Cu incluyen suplementos vitamínicos y minerales, que a menudo contienen cobre como óxido cúprico, que tiene una biodisponibilidad más baja (Collins, 2016). En la tabla 7 se muestran los alimentos ricos en Cu por cada 100 gramos del alimento.

Tabla 7. Alimentos ricos en Cu (mg/100 g de alimentos; Gil, 2005)

Alimento	Cu (mg/100g)
Lentejas	1,31
Chocolate	1,21
Garbanzos	0,68
Trigo en grano	0,6
Higo seco	0,59
Yema de huevo	0,57
Cebada	0,52
Acelgas	0,45
Avena	0,41
Harina	0,36
Ajo	0,36
Carne de res	0,25
Patatas	0,21
Plátano	0,19
Espinacas	0,16
Apio	0,14
Zanahoria	0,14
Maíz	0,13
Tocino	0,12
Coliflor	0,12

A continuación, se detalla en la tabla 8 la IDR de Cu para cada población.

Tabla 8. IDR de Cu.

Grupo de edad	Sexo	Cu (µg/día)
Bebés (6-12 meses)		300
Infancia (1-3 años)		340
Infancia (4-12 años)		440-700
Adolescencia (12-18 años)	Mujeres	890
	Varones	890
Adultez (19-65 años)	Mujeres	900
	Varones	900
Adultez (>65 años)	Mujeres	900
	Varones	900
Atletas (17-70 años) (Clarkson, 1991)	Mujeres	1800-2500
	Varones	1800-2900

1.2.4.3. Valores corporales normales

Los niveles reportados en sangre total por ICP-MS en 130 individuos sanos son 657±30 µg/L (Heitland and Köster, 2006a). Las concentraciones séricas de cobre son más altas en mujeres en edad fértil, 80 a 190 µg/dL o 12.6 a 24.4 µmol/L, que en los hombres, 70 a 140 µg/dL o 11 a 22 µmol/L. El cobre sérico es más alto en mujeres embarazadas, 118 a 302 µg/dL o 18.5 a 47.4 µmol/L. El rango de valores normales para niños de 6 a 12 años de edad es de 80 a 90 µg/dL o de 12.6 a 29.9 µmol/L (Driskell and Wolinsky, 2016). Los valores reportados para eritrocitos son de 93 a 115 µg/100 ml (Chatterjea and Shinde, 2011). Heitland y Köster (2006b) encontraron una concentración media de 9 µg/L de excreción urinaria de Cu en 87 adultos en un rango de 4 a 30 µg/L. Por su parte, Collins (2017) reportó que la excreción urinaria diaria es de 30-50 µg/día. En varones sedentarios, la pérdida de Cu por sudor es de 0.042 mg/día (Institute of Medicine of USA, 2006).

1.2.4.4. Metabolismo

La absorción de Cu ocurre en el estómago y el intestino delgado por transporte activo saturable (Chatterjea and Shinde, 2011). La absorción de Cu disminuye por el fosfato de fitato e inositol en la misma comida, pero la reducción es menor que la del Fe y Zn. El consumo excesivo de zinc disminuye ligeramente la absorción de cobre. El cobre se

extrae de la luz intestinal como Cu^{+} a través del transportador de cobre de alta afinidad CTR1 (SLC31A1) (Kohlmeier, 2015). A continuación, la chaperona ATOX1, junto con la ATPasa 7A transportadora de cobre (proteína Menkes, ATP7A, EC3.6.3.4), dirigen el cobre a la red trans-Golgi (de Bie et al., 2007). El transporte por ATP7A está vinculado a la hidrólisis de ATP y, por lo tanto, depende del magnesio (Kohlmeier, 2015).

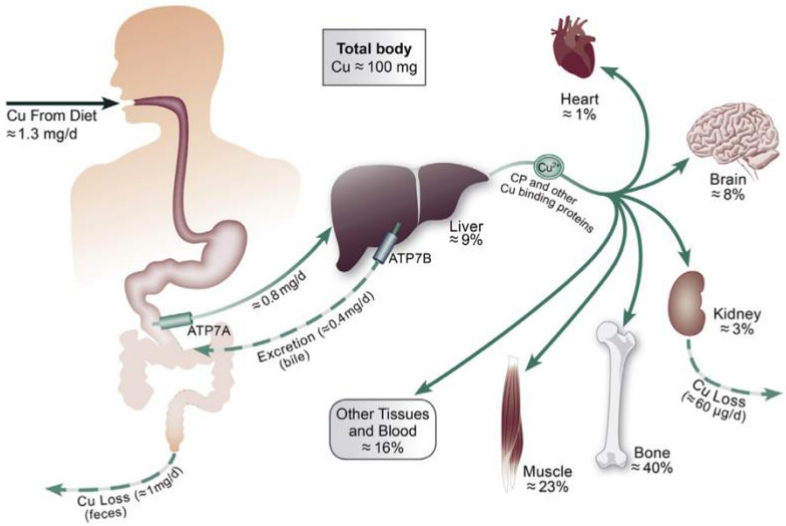

Figura 6. Homeostasis del Cu. Tomado de Collins (2017).

En la figura se muestran los principales mecanismos reguladores que controlan los niveles corporales de cobre, desde su ingesta en la dieta, hasta la distribución a varios tejidos corporales y los mecanismos excretores. Las ATPasas transportadoras de cobre juegan papeles críticos en la absorción intestinal (ATP7A) y la excreción biliar (ATP7B). Los números debajo de varios órganos indican el porcentaje aproximado de cobre corporal que está presente en ese órgano/tejido. El cobre está predominantemente en forma cúprica (Cu^{2+}) en la dieta y dentro del suero, pero tiene que reducirse para su absorción en las células que recubren el intestino delgado y otras células del cuerpo. Una vez que el cobre sale de las células, el ambiente oxidante de los fluidos intersticiales hace que se vuelva a oxidar a Cu^{2+}. Aunque la mayor parte del cobre en el suero se une a la ceruloplasmina, existen otras proteínas de unión al cobre porque la ausencia de ceruloplasmina (en la aceruloplasminemia) no causa déficit de cobre en los tejidos periféricos.

El cobre recién absorbido, se une principalmente a la albúmina, es eliminado rápidamente de la circulación sanguínea por el hígado, en menor medida por los riñones. Cuando el

cobre es secretado nuevamente por el hígado, está asociado con ceruloplasmina, metalotioneína y otras proteínas que contienen cobre (Kohlmeier, 2015).
Debido a esto, la mayor parte del cobre en la sangre se une a la ceruloplasmina (65–90%) y la albúmina (5–10%). Una cantidad mucho menor se une inespecíficamente a la histidina. El cobre se separa de los diversos sistemas de transporte y entra por sí mismo. La vía es diferente en las células hepáticas, que absorben la ceruloplasmina a través del receptor de asialoglicoproteína después de la desglicosilación de ceruloplasmina en la membrana plasmática (Harris, 2000). La absorción en otras células depende de los transportadores de cobre de alta afinidad CTR1 (SLC31A1) y CTR2 (SLC31A2). Se producen múltiples transcripciones distintas de ambos transportadores en la mayoría de los tejidos (Kim et al., 2013). La forma de Cu^{2+} del plasma tiene que reducirse después de la absorción en la célula por las oxidasas de NADH aún incompletamente caracterizadas antes de que pueda importarse a través del transportador de cobre específico de Cu + CTR1 (de Bie et al., 2007; Nevitt et al., 2012). Los eritrocitos también pueden absorber Cu^{+} complejo con iones cloruro e hidroxilo a través del intercambiador de cloruro/bicarbonato (Kohlmeier, 2015).

Una vez absorbido, cantidades considerables de Cu (50-120 mg) se unen a las metalotioneínas en el hígado y los riñones. Por otro lado, cantidades mucho más pequeñas se almacenan en otros órganos y tejidos. (Kohlmeier, 2015).

En condiciones normales, del 85 al 99 % del Cu ingerido se excreta en las heces a través de la bilis, y del 1 al 15 por ciento restante en la orina. La cantidad retenida en el cuerpo probablemente depende principalmente del estado de Cu de los tejidos y está influenciada relativamente levemente por la ingesta (Chatterjea and Shinde, 2011)

1.2.4.5. Importancia en la actividad física y el deportista

Como se ha mencionado anteriormente el cobre juega un papel clave en el apoyo al aumento del gasto energético, la protección antioxidante y la síntesis de proteínas importantes necesarias para mantener la actividad física (Wolinsky and Driskell, 2005). Además, el cobre es un catión divalente con importantes funciones biológicas, incluida

la modulación de la actividad enzimática y también un papel en la síntesis de hemoglobina, catecolaminas y algunas hormonas peptídicas (Baydil, 2013).

Hay una escasez de datos que describan el estado de cobre de los atletas. En una muestra de 44 atletas universitarios varones, el cobre plasmático fue de 90±14 µg/dL con hipocupremia (<70 µg/dL) presente en cuatro de los hombres (Lukaski et al., 1983). El cobre plasmático (95±11 y 94±10 µg/dL) y la ceruloplasmina enzimática (419±37 y 397±38 mg/L) no cambiaron desde la precompetición hasta el final de la temporada competitiva en 12 mujeres universitarias de élite (Lukaski et al., 1989). De manera similar, el cobre plasmático y la ceruloplasmina enzimática estuvieron dentro del rango de valores normales para nadadores masculinos y femeninos antes y durante una temporada competitiva (Lukaski et al., 1990). Curiosamente, la actividad de SOD1 aumentó significativamente en respuesta al entrenamiento de natación, a pesar de la reducción de la ingesta de cobre. Por lo tanto, el aumento de la actividad de SOD1 fue una adaptación al aumento del estrés oxidativo asociado con el entrenamiento aeróbico.

El estado del cobre de los corredores también ha sido evaluado. Anderson et al. (1995) reportaron cobre en suero de 93±15 µg/dL de 9 corredores entrenados. Por el contrario, Singh et al. (1990) informaron de mayores concentraciones de cobre plasmático (122.2±12.5 vs. 106.6±15.6 µg/dL), pero por otro lado reportaron menores de cobre eritrocitario (1.06±0.02 vs. 1.26±0.03 µg/g), mientras que la ceruloplasmina enzimática fue similar (287±49 vs. 281±50mg/L) en 45 corredores femeninos en comparación con 27 no corredores. En la misma línea, un estudio observó mayores concentraciones de Cu en suero en deportistas aeróbico-anaeróbico comparado con otros grupos de deportistas y con respecto al grupo control (Maynar et al., 2018a). Una investigación reciente reportó mayores niveles séricos de Cu en atletas con respecto al grupo control (Maynar et al., 2019).

El uso de más de una medida bioquímica del estado del cobre aumentará la probabilidad de identificar confiablemente a un individuo como deficiente o adecuado para el cobre. Por lo tanto, el uso de múltiples indicadores, como cobre sérico, citocromo c oxidasa plaquetaria y actividades de superóxido dismutasa, mejorará el éxito de una evaluación válida del estado nutricional del cobre en personas físicamente activas (Driskell and Wolinsky, 2016).

1.2.4.6. Efectos del calor sobre el cobre

Existen diferentes estudios sobre el efecto de la hipertermia y el ejercicio en la homeostasis de este elemento. El cobre en condiciones hipertérmicas puede perderse a través del sudor (Campbell and Anderson, 1987). Hoshi et al. (2002) informaron de que existe una mayor eliminación de Cu en verano que en invierno mediante el sudor.

1.2.5. SELENIO

El selenio es un elemento no metálico (peso atómico 79). El selenio natural contiene los isótopos estables 74 Se (0.87%), 76 Se (9.36%), 77 Se (7.63%), 78 Se (23.78%) y 80 Se (49.61%), y los isótopos inestables 79 Se y 81 Se. Los posibles estados de oxidación son $+6$, $+4$ y -2 (Kohlmeier, 2015).

1.2.5.1. Funciones

Principalmente, el Se forma parte fundamental de una serie de seloproteínas que desempeñan diferentes funciones en el organismo humano. A continuación, se detallan las funciones más esenciales del Se:

- EL Se forma parte de las enzimas antioxidantes glutation peroxidasas (GPX). Las GPX catabolizan el peróxido de hidrógeno, los hidroperóxidos derivados de ácidos grasos y otros hidroperóxidos, y por lo tanto se ha considerado en general que protegen a las células de estas moléculas oxidantes. La actividad de la glutatión peroxidasa es crucial para la protección de membranas, proteínas y ADN contra el daño por la peroxidación lipídica, y el hecho de que las isoenzimas están codificadas por varios genes distintos da fe de su importancia vital. Se compone de cuatro enzimas que usan glutation (GSH) reducido para reducir los peróxidos de ácidos grasos libres y otros lípidos (Kohlmeier, 2015). Sin embargo, las GPX pueden tener un papel regulador en las células porque pueden afectar a la concentración de las moléculas oxidantes o pueden reducir otras moléculas de señalización (Ross et al., 2012). El GPX celular, GPX1, es el miembro más

abundante del grupo y está presente en todas las células. Aparentemente, GPX1 ejerce diferentes impactos en las respuestas fisiológicas y fisiopatológicas a la homeostasis de la glucosa en circunstancias distintivas (Cheng and Lei, 2016). GPX2, originalmente designado GSH-Px-GI, es también una enzima celular, pero se encuentra predominantemente en los tejidos del tracto gastrointestinal, donde puede proporcionar una barrera importante contra los hidroxiperóxidos en la grasa de la dieta (Kohlmeier, 2015). GPX3 es secretada en la sangre principalmente por los riñones, así como por las glándulas mamarias en la leche, estando presente en la leche y en el plasma (Ross et al., 2012). El hidroperóxido de fosfolípido GPX, GPX4, está presente dentro de las células y difiere en varios aspectos de otros miembros del grupo. Puede catalizar la reducción de los hidróxidos de ácidos grasos que se esterifican en los fosfolípidos, y el procesamiento alternativo puede producir una forma con una señal que localiza la proteína a la mitocondria. Esta proteína tiene una función especial en los espermatozoides, en los que se oxida y desempeña un papel estructural en la cápsula mitocondrial (Angeli and Conrad, 2018).

- La tioredoxina reductasa es una selenoproteína que contiene flavina, dependiente del fosfato de nicotinamida adenina dinucleotida reducido, que reduce el disulfuro interno de la tioredoxina (Arnér and Holmgren, 2000). Se han identificado tres isoformas. Uno está presente en el citosol, otro en la mitocondria, y el tercero en los testículos. Estas reductasas proporcionan equivalentes reductores a una variedad de enzimas. Muchas de ellas son enzimas de defensa oxidantes, pero otras funcionan en la síntesis de ADN y la señalización celular. La actividad hepática de la enzima disminuye en la deficiencia de selenio (Saccoccia et al., 2014)

- Metabolismo de la hormona tiroidea: otro grupo de enzimas selenocisteína, las tiroxina desyodinasas, están ancladas al retículo endoplásmico; las enzimas eliminan el yodo de la hormonas tiroideas tiroxina y triyodotironina. Al menos tres genes distintos codifican las isoformas, que difieren con respecto a la especificidad y el nivel de expresión en varios tejidos, y en diferentes etapas de desarrollo. La tiroxina deiodinasa 2 genera la hormona tiroidea más activa, la triyodotironina, en la tiroides, el cerebro en desarrollo, la glándula pituitaria anterior y el tejido adiposo marrón. La isoforma 1, en contraste, inactiva la

tiroxina en el hígado y los riñones, asegurando así que la actividad hormonal no se acumule sin control. La tiroxina deiodinasa 3, que se expresa en los tejidos fetales y la placenta, elimina preferentemente el yodo del anillo interno de las hormonas tiroideas, lo que inactiva la tiroxina y la triyodotironina (Köhrle, 2015). Por lo tanto, la enzima protege los tejidos fetales de la exposición a las concentraciones mucho más altas de hormona tiroidea en la circulación materna (Kohlmeier, 2015).

- Metabolismo de la insulina: la tiorredoxina reductasa que contiene es una enzima dependiente de NADPH con FAD como grupo protésico que usa tiorredoxina para reducir la insulina (Gateva et al., 2019).

- Relación con la vitamina E: el selenio tiene un efecto conservador sobre la vitamina E. Además, de alguna manera desconocida, el selenio ayuda en la retención de la vit. E en las lipoproteínas del plasma sanguíneo (Chatterjea and Shinde, 2011).

- El Se es requerido para la función pancreática normal y, por lo tanto, para la digestión y absorción de lípidos, incluida la vitamina E (Chatterjea and Shinde, 2011).

- Relación con los metales pesados: el selenio, en común con el azufre, comparte una afinidad con los metales pesados como el cadmio, el mercurio (Hg) y la plata (Ag). Los suplementos de selenio probablemente protegen contra los efectos tóxicos de estos metales pesados (Chatterjea and Shinde, 2011).

1.2.5.2. Fuentes de obtención

Los alimentos constituyen la ruta principal de exposición humana al Se ambiental. La ingesta está en el rango de 20 a 300 μg/día. Los bebés obtienen su Se a través de la leche materna. Se ha demostrado una buena correlación entre la ingesta de Se en los alimentos y los niveles en sangre. También hay evidencia que muestra que el Se se asimila más eficazmente a partir de alimentos vegetales que los productos animales. La naturaleza de la dieta juega un papel importante en la determinación de las formas de Se consumidas.

Otros componentes de la dieta, por ejemplo la vitamina A, C y E también pueden afectar su absorción (Chatterjea and Shinde, 2011).

La selenometionina es la forma principal en las plantas, mientras que la selenocisteína es la forma principal en los alimentos de origen animal (Kohlmeier, 2015). La concentración de Se en los alimentos depende en gran medida del contenido de Se del suelo en el que crecen las plantas y del contenido de Se de los piensos. Los mariscos y el hígado son los alimentos más ricos en Se (400–1500 µg/kg), la carne (100–400 µg/kg), los granos, las verduras y las frutas generalmente contienen mucho menos. La ingesta de Se varía mucho según la región y los hábitos alimenticios, con un consumo típico en los EEUU entre 70 y 100 µg/día (Rayman, 2012). En la tabla 9 se expresan la IDR para el Se (Ross et al., 2012).

Tabla 9. IDR de Se expresada en µg/día.

Grupo de edad	Sexo	Se (µg/día)
Bebés (6-12 meses)		20
Infancia (1-3 años)		20
Infancia (4-12 años)		35
Adolescencia (12-18 años)	Mujeres	55
	Varones	55
Adultez (19-65 años)	Mujeres	55
	Varones	55
Adultez (>65 años)	Mujeres	55
	Varones	55
Atletas (17-70 años) (Guilland et al., 2001)	Mujeres	85
	Varones	85

En la tabla 11 se muestran los alimentos con mayor contenido de Se (Gil, 2005).

Tabla 10. Alimentos ricos en Se (µg/100g de alimentos).

Alimento	Se (µg/100g)
Sepia	65
Sardina en aceite	50
Pipas de girasol	49
Berberechos	45
Almejas	45
Chirlas	45
Mejillón	45
Lenguado	44
Pan integral	34
Arenque	34
Atún en escabeche	30
Salmon ahumado	24
Yema de huevo	20
Nueces	19
Conejo	17
Alubias	16
Arroz	10
Champiñón	9
Pollo	6
Chocolate con leche	4

1.2.5.3. Valores corporales normales

Se ha estimado que el Se corporal total es de aproximadamente 4 a 10 mg (promedio 6 mg). Los niveles de selenio en la sangre y los tejidos están muy influenciados por la ingesta de selenio en la dieta. El nivel en sangre varía de 0.05 a 0.34 µg/ml. El estado de Se es reflejado modestamente bien por la concentración de Se en plasma sanguíneo o glóbulos rojos (Kohlmeier, 2015). El nivel normal de selenio en el plasma oscila entre 0.08 y 0.12 µg/ml (Baltaci et al., 2016). Lu et al. (2015) reportaron unas concentraciones de 0.15 ± 0.03 mg/L para eritrocitos y de 0.10 ± 0.02 mg/L en plasma detectado por ICP-MS. Se produce una pérdida fecal (típicamente 50 µg/día) de Se elemental (Kohlmeier, 2015). Por su parte, Heitland and Koster (2006b) analizaron en 87 adultos mediante ICP-

MS los niveles de Se en orina, obteniendo una media de 14 µg/L en un rango de 3-60 µg/L.

1.2.5.4. Metabolismo

La absorción de Se se produce a través del intestino delgado, en particular del duodeno, por transporte activo (Chatterjea and Shinde, 2011). El selenio como elemento y el sulfito de selenio apenas se absorben. Sin embargo, el selenio que se toma en forma orgánica a través de la dieta o convertido en forma orgánica por el organismo es más fácil de absorber, y por lo tanto tiene mayores tasas de absorción. Además, las cantidades de vitaminas E y A, así como de ácido ascórbico, en la ración aumentan la absorción de selenio (Baltaci et al., 2016). La absorción intestinal de selenio por vía oral oscila entre el 44% y el 70%. El selenio después de la absorción se transporta unido a las proteínas plasmáticas, particularmente a las lipoproteínas β en humanos. La selenometionina puede depositarse directamente en los tejidos y ser absorbida también por la mioglobina, el citocromo C, la miosina, la aldolasa y las nucleoproteínas. La selenocisteína no se incorpora directamente a las proteínas, pero se cataboliza, liberando selenio para su utilización (Chatterjea and Shinde, 2011). Después de ser absorbido, el selenio se distribuye rápidamente a todos los órganos y tejidos del cuerpo (Baltaci et al., 2016). El selenio es transportado a todos los tejidos del cuerpo, incluyendo los riñones, el hígado, el corazón, los glóbulos rojos y blancos, los tejidos del páncreas y la globulina de hemoglobina (Kohlmeier, 2015).

Entre el 14% y el 20% de la ingesta del Se se excreta a través de la orina y una cantidad muy pequeña a través de la piel y la respiración en la primera semana tras su ingesta, mientras que entre el 35 y el 55% se elimina a través de las heces. Sus tasas de excreción varían según la especie animal, su vía de administración, la cantidad de selenio por ración, su forma química, así como los niveles de elementos como el arsénico y el cobre, que promueven la excreción de selenio del cuerpo, presentes en la ración (Baltaci et al., 2016).

1.2.5.5. Importancia en la AF y el deportista

Se sabe que el ejercicio físico vigoroso desencadena una respuesta inmune en fase aguda y por lo tanto forma una respuesta de defensa contra la enfermedad que involucra especies reactivas de oxígeno (Teixeira et al., 2018). Al igual que en la inflamación e infección, el ejercicio aumenta la temperatura corporal, las citoquinas séricas (interleukina 1, interferón α) y los leucocitos circulantes. El ejercicio físico a corto plazo puede estimular la movilización de leucocitos, aumentando así la concentración de leucocitos en la circulación (Baltaci et al., 2016). Se sabe que el ejercicio físico exhaustivo estimula el estrés oxidativo probablemente estimulando el daño oxidativo en varios tejidos, incluyendo el músculo, el hígado, el corazón y los pulmones de los animales (Cheikh et al., 2019). Además, una serie de mecanismos de defensa incluyendo SOD (superóxido dismutasa) y GPX (glutatión peroxidasa) así como otros antioxidantes endógenos, protegen a las células contra estos metabolitos tóxicos de oxígeno (Bouzid et al., 2015). El selenio es un reactivo agudo de fase 1 y fase aguda (Baltaci et al., 2016).

Los niveles de GPX y selenio sérico medidos en los eritrocitos no variaron en ningún momento durante el estrés de resistencia adicional de los atletas entrenados (Rokitzki et al., 1994). Sin embargo, las condiciones antioxidantes (en la glutatión peroxidasa) en las mediciones previas y posteriores al test de esfuerzo variaron en los neutrófilos (Tauler et al., 2004). El selenio también puede ser evaluado como una molécula limitadora de velocidad en el sistema GPX. La enzima peroxidasa no puede formarse en ausencia de selenio, lo que pone en peligro la protección antioxidante que proporciona el sistema GPx (Baltaci et al., 2016). Por lo tanto, se puede plantear la hipótesis de que la activación endógena del sistema GPX mediante el ejercicio crónico constituye un mecanismo de adaptación que impide la formación de radicales libres (Mena et al., 1991). Sin embargo, como resultados discutibles, también se han reportado disminuciones en las respuestas al glutatión en individuos. Estas contradicciones pueden surgir de protocolos de ejercicio, nivel experimental, edad, sexo y factores genéticos. Aunque no se ha aclarado el papel del selenio en el período de reposo posterior al ejercicio, se sabe que forma parte de la estructura del sistema GSH. La producción de SOD puede ser controlada por antioxidantes como el sistema GSH (Baltaci et al., 2016).

La evaluación general del conocimiento actual sobre este tema sugiere inevitablemente que existe una relación importante entre el selenio y el rendimiento físico (Maynar et al., 2018a; Marcos Maynar et al., 2018b; Maynar et al., 2019). El efecto del selenio sobre la actividad antioxidante, en particular, puede ser un factor importante en la prevención de los efectos nocivos de los radicales libres que surgen en el ejercicio. Además, el selenio está asociado con el cansancio muscular. El hecho de que el selenio se encuentra abundantemente en los músculos puede ser crítico en la correlación entre el selenio y el agotamiento muscular en el ejercicio. El hecho de que el selenio haya demostrado ser importante en el sistema inmunológico también pone de relieve este elemento en la salud y la nutrición de los atletas. Por ello, se puede concluir que el selenio puede contribuir a la salud y el rendimiento de los atletas (Baltaci et al., 2016).

1.2.5.6. Efectos del calor sobre el Se

Se han observado pérdidas de Se en sudor a altas temperaturas (Tang et al., 2016). Un estudio detectó una pérdida de 340 µg de selenio después de 8 h de exposición al calor a 37.8ºC en hombres pero tras 16 días de aclimatación al calor (37,8ºC) no se vio afectado el Se (Consolazio et al., 1964).

1.2.6. ZINC

El zinc (Zn, peso atómico 65.38) es un metal de transición divalente y metálico. Los isótopos estables 66 Zn (27,9%), 67 Zn (4,1%) y 68 Zn (31,8%) y los inestables 64 18 70 Zn (48,6%). Los isótopos artificiales 69 Zn, 69m Zn, 71 Zn, 71m Zn y 72 Zn son radioactivos. Zn puede ser monovalente (Zn^{+}) o divalente (Zn^{2+}) (Kohlmeier, 2015).

1.2.6.1. Funciones biológicas

El Zn se encuentra en todas las estructuras y fluidos del organismo humano. Más del 95% se encuentra en el interior de las células. Así, la mayoría de sus funciones son a nivel celular.

El Zn participa en los procesos bioquímicos de desarrollo de la vida. Tales procesos son la reproducción de ADN y ARN, respiración celular, eliminación de radicales libres y el mantenimiento de la integridad de la membrana celular (Rubio et al., 2007). Este metal es necesario para más de 200 enzimas, estando la mayoría en estructuras proteicas. Así, el Zn se hace esencial para la síntesis proteica. Además, participa en la glucólisis, neoglucogénesis, síntesis de prostaglandinas, en el metabolismo del colesterol y previene la peroxidación lipídica (Jomova and Valko, 2011). Adicionalmente, toma parte en las siguientes funciones y mecanismos de acción (Chojnacka and Saeid, 2018):

- Defensa antioxidante como parte integral de SOD.
- Secreción y función hormonal (somatomedina C, osteocalcina, testosterona, hormonas tiroideas, insulina, hormona del crecimiento). Interviene en la estructura funcional de la insulina, tanto en su conservación en el páncreas, en forma de cristales de Zn–proinsulina, como en la acción de dicha hormona (Du et al., 2019; Rink, 2011).
- Generación de queratina e integridad del tejido epitelial.
- El metabolismo óseo, es un componente esencial de la matriz calcificada.
- Síntesis de ácido nucleico y división celular.
- Síntesis de proteínas.
- Ion catalítico, estructural y regulador para enzimas, proteínas y factores de transcripción y participa en el metabolismo de carbohidratos, lípidos y proteínas.
- Desarrollo sexual y espermatogénesis (Fallah et al., 2018).
- Función inmune.
- Control del apetito a través de la acción sobre el sistema nervioso central.
- Lleva a cabo una importante función antiinflamatoria gracias a la reducción de la producción de citokinas (Prasad, 2017).
- La mayor parte del Zn se localiza en el sistema músculo-esquelético (Chu et al., 2016). Este mineral es vital para el crecimiento humano (Stammers et al., 2015). Por otro lado, se ha encontrado una correlación positiva entre los niveles plasmáticos de Zn y los niveles de densidad mineral ósea, a nivel lumbar, en mujeres postmenopáusicas, tanto sanas como osteoporóticas (Arikan et al., 2011)
- El Zn proporciona estabilidad estructural y actividades enzimáticas de las metaloenzimas, como la lactato deshidrogenasa, la superóxido dismutasas y la anhidrasa carbónica (Chu et al., 2016). Mención especial merece la anhidrasa carbónica, uno de las enzimas más abundantes del organismo, es esencial para el

mantenimiento del equilibrio ácido-base de los líquidos corporales; contiene en su estructura iones Zn; cada molécula de la enzima aloja un ion Zn, que se encuentra formando un quelato en el centro activo de la enzima (Pinter and Stillman, 2015).

- El Zn forma parte de más de 70 enzimas involucradas en diversas funciones del metabolismo celular, incluyendo el metabolismo de lípidos (síntesis de prostaglandinas y en el metabolismo del colesterol), hidratos de carbono (glucolisis y neoglucogénesis) (Olechnowicz et al., 2018), proteínas (influye poderosamente a nivel de la traducción, metabolismo del ADN) (Baltaci et al., 2018), previene la peroxidación lipídica y mantiene las estructuras de membrana (Jomova and Valko, 2011; Kabata-Pendias and Szteke, 2015).
- El Zn cumple funciones antioxidantes a través de dos mecanismos diferentes: primero la protección de los grupos sulfhidrilos de las proteínas contra el ataque de los radicales libres, y segundo evitar procesos redox a través de su papel antagonista de metales activos en reacciones de oxidacion-reduccion, como el hierro y el cobre (Lee, 2018). Así, una deficiencia de Zn ha sido asociada con un incremento de los niveles de daño oxidativo que incluyen oxidación de lípidos, proteínas y ADN (Prasad, 2009).
- El Zn lleva a cabo su función antioxidante gracias a que inhibe la NADPH oxidasa, induce metalotioneínas y forma parte del Cu-Zn-SOD (Lee, 2018). Además, el Zn lleva a cabo una importante función antiinflamatoria gracias a la reducción de la producción de citokinas (Prasad, 2014).
- En las hormonas, el Zn puede desempeñar un papel importante en la modulación de los niveles séricos de testosterona en hombres (Prasad et al., 1996). La evidencia científica muestra que el Zn desempeña un papel clave en el metabolismo de las hormonas tiroideas, específicamente al regular la actividad de las enzimas deiodinasas, la hormona liberadora de tirotropina y la síntesis de la hormona estimulante de la tiroides, así como al modular las estructuras de los factores de transcripción esenciales involucrados en la síntesis de hormonas tiroideas. Las concentraciones séricas de Zn también parecen influir en los niveles séricos de T3, y T4. Además, los estudios han demostrado que los transportadores de Zn están presentes en el hipotálamo, la hipófisis y la tiroides, pero sus funciones siguen siendo desconocidas. Por lo tanto, es importante investigar más a fondo las funciones del Zn en la regulación del metabolismo de las hormonas

tiroideas y su importancia en el tratamiento de varias enfermedades asociadas con la disfunción de la glándula tiroides (Severo et al., 2019).

- El Zn es considerado protector de la absorción intestinal del cadmio, evitando la acumulación de este en el cuerpo y alguno de sus efectos perjudiciales (Said et al., 2010). La influencia beneficiosa del Zn parece estar principalmente relacionada con su capacidad para inducir la biosíntesis de metalotioneína que secuestra el cadmio previniendo su absorción y acción tóxica a nivel celular, así como por sus propiedades antioxidantes (Richter et al., 2017).

1.2.6.2. Fuentes de obtención

Las principales fuentes alimenticias de Zn son los mariscos. Seguidamente se encuentran las carnes rojas, los derivados lácteos, los huevos y también los cereales integrales. A excepción de las leguminosas, los productos vegetales son alimentos pobres en Zn (Rubio et al., 2007).

Como sucede con otros componentes nutricionales, el contenido en Zn de los alimentos y su ingesta diaria no informan suficientemente sobre su disponibilidad sin el conocimiento de los factores que inhiben o promueven su absorción intestinal. Probablemente el Zn iónico libre no exista como tal en el tracto intestinal sino unido a especies moleculares como proteínas, aminoácidos, ácido fítico, citrato y otras. Por eso, la biodisponibilidad del metal viene determinada por la naturaleza de esos transportadores a los que se une, haciendo que se cifre en torno al 20% del ingerido. Cuando el complejo formado en la luz intestinal es insoluble, como el Zn-fitato, lo que se toma de Zn desde la dieta es poco, mientras que si son complejos como el Zn-proteína o Zn-aminoácidos, que son más fácilmente disociables, el Zn disponible es considerable. Estas diferencias en la capacidad de absorción se han llegado a cuantificar estableciéndose en cuatro veces más si el Zn forma parte de carne de ternera que si se incluye en cereales ricos en fibra (Wolinsky and Driskell, 2005).

Los cereales, las leguminosas y los derivados de la semilla de soja son particularmente ricos en fitatos, lo que justifica que la biodisponibilidad del Zn desde los vegetales y los granos de cereales esté reducida, porque los fitatos (fosfatos de inositol), la celulosa, la hemicelulosa y otras fibras dietéticas inhiben su absorción) (Sandstead, 2011). Así, el fitato se erige en uno de los principales factores limitantes de su capacidad de absorción. Los taninos, el ácido ascórbico, la tiamina y el oxalato actúan en este mismo sentido (Chojnacka and Saeid, 2018).

Una compleja trama de efectos competitivos se opone a la absorción de los cationes di y trivalentes (Sandstead, 2012). Cantidades elevadas de calcio, fósforo, hierro y cobre en la dieta reducen la absorción de Zn. Las dietas ricas en proteínas, como la leche y los cereales, estimulan la absorción de Zn y asimismo las dietas pobres en ellas tienen el efecto opuesto. La adición de proteínas animales puede incrementar la absorción de Zn, sugiriendo que la digestibilidad de la proteína juegue un papel importante en asegurar una gran biodisponibilidad (Chojnacka and Saeid, 2018). A continuación, se muestra una tabla con los alimentos ricos en Zn

Tabla 11. Alimentos ricos en Zn en mg/100 de alimento(Gil, 2005)

Alimento	Zn (mg/100g)
Ostras	65
Salvado de trigo	50
Piñones	49
Carne de caballo	45
Centollo	45
Pipas de girasol	45
Avena	45
Caracoles	44
Judías	34
Yema de huevo	34
Gamba, cangrejo	30
Guisantes	24
Chuleta de ternera	20
Anchoas en aceite	19
Lentejas	17
Sardinas en aceite	16
Fiambres	10
Pistachos	9
Pato	6
Jamón serrano	4

Hay otros factores nutricionales que acompañan al Zn en los alimentos y que afectan a su disponibilidad. Entre ellos, el contenido en fosfato de la dieta puede llegar a ser un regulador mayor de la biodisponibilidad del Zn si se ingiere en grandes cantidades, variando su efectividad en función de los cationes acompañantes (Troesch et al., 2013). La fructosa y la glucosa podrían potenciar también la absorción de Zn y de otros cationes. Otros componentes individuales que tienen un efecto positivo en la absorción del Zn incluyen EDTA, lisina, glicina e histidina (Lonnerdal, 2000). Las mejores fuentes de Zn son los alimentos de origen animal, en particular las vísceras. Destaca el contenido de Zn en el pescado, aunque de hecho el elemento está ampliamente distribuido en animales y plantas. La variación en el contenido de Zn es grande dentro del mismo tipo de comida y también entre diferentes clases de alimentos debido a la influencia del tipo de tierra y/o agua y del tratamiento con fertilizantes (Rink, 2011). Además, la contaminación de Zn procedente de fuentes industriales es un motivo adicional de variación.

Los requerimientos varían con la edad, la actividad funcional, la composición de la dieta, temperatura ambiente o las condiciones climáticas (las pérdidas por sudoración pueden ser importantes). Como tal, faltan datos experimentales que respalden los beneficios directos de la suplementación con Zn más allá de los niveles de IDR en el rendimiento físico en humanos, y se justifica la precaución antes de recomendar la suplementación con Zn para atletas u otras personas que se dedican a la actividad física (McClung, 2018).

Tabla 12. Ingestas dietéticas recomendadas de Zn. Adaptado de Chojnacka and Saeid (2018).

Grupo de edad	Sexo	Cu (mg/día)
Bebés (6-12 meses)		3
Infancia (1-3 años)		3
Infancia (4-9 años)		5
Pre-adolescencia (10-12 años)	Mujeres	8
	Varones	8
Adolescencia (13-18 año)	Mujeres	9
	Varones	11
Adultez (<19 años)	Mujeres	8
	Varones	11
Embarazadas (<19)		11
Mujeres lactantes (<19)		12
Atletas (McClung, 2018)	Mujeres	8
	Varones	11

1.2.6.3. Valores corporales

El contenido de Zn en mamíferos varía entre 13 y 200 mg/kg. Las concentraciones mayores se encuentran en los riñones e hígado, encontrándose en la piel en menores cantidades. En humanos, la concentración en los tejidos está en un rango de 10-0,57 mg/kg, en pulmones e hígado. La referencia de la concentración total de Zn en humanos es de 33 mg/kg. En la próstata se alcanza la mayor concentración de Zn en el organismo (alrededor de 130 mg/kg), y su nivel se incrementa con la edad, simultáneamente al descenso que experimenta en testículos (Kabata-Pendias and Szteke, 2015). La concentración de Zn en los músculos varía con su color y con su actividad funcional. En el músculo rojo estriado la mayor parte está situada en la fracción subcelular compuesta por miofibrillas y núcleos (Smith et al., 1983). Su contenido en músculos es de 50 mg/kg y de 70-100 mg en huesos (Emsley, 2011).

En los fluidos, la concentración de este elemento en plasma en basal varía de 538,08 a 1431,16 μg/L. Los cambios en este compartimiento después del ejercicio varían desde -196,14 hasta +779.98 μg/L (Chu et al., 2018). En los eritrocitos, casi todo se encuentra en la anhidrasa carbónica junto con una pequeña fracción asociada con otras enzimas (Lukaski, 2005). La concentración en eritrocitos es de 11±1mg/L (Lu et al., 2015). La excreción urinaria en hombres es de alrededor 0,63 mg/día ó 4,6±2,6 mmol/día (Chojnacka and Saeid, 2018), con ejercicio varía 0,4-0,7 mg/día (Institute of Medicine of USA, 2006).Los valores medios reportados para la excreción urinaria con ICP-MS son de 269 μg/L en un rango de 49-968 μg/L (Heitland and Köster, 2006b).

1.2.6.4. Metabolismo

El Zn se absorbe principalmente a lo largo del intestino delgado, y solo se absorben cantidades insignificantes en el estómago y el intestino grueso. Las secreciones pancreáticas son una fuente importante de Zn endógeno. Otras fuentes incluyen las secreciones biliares y gastroduodenales, el flujo transepitelial de Zn desde las células mucosas hacia el intestino delgado y las células mucosas desprendidas en el intestino. Por lo tanto, la cantidad de Zn en la luz del intestino delgado después de una comida excede la cantidad de Zn de la comida debido a las secreciones endógenas. Durante la digestión, las enzimas secretadas liberan Zn de los alimentos y Zn endógeno de varios ligandos. El Zn libre puede formar complejos de coordinación con varios ligandos exógenos y endógenos tales como aminoácidos, ácidos orgánicos y fosfatos. Los aminoácidos, histidina y cisteína, son ligandos de aminoácidos preferidos. Se ha demostrado que los complejos de Zn-histidina se absorben de manera muy eficiente, más que el sulfato de Zn. Otros compuestos como el hierro y el fitato, que se encuentran en el medio intestinal, pueden competir con Zn por los sitios de unión a la mucosa o formar complejos insolubles que inhiben la absorción de Zn (Wolinsky and Driskell, 2005).

La distribución de Zn absorbido a los tejidos extrahepáticos se produce principalmente en el plasma, que contiene aproximadamente 3 mg de Zn o aproximadamente 0.1% del Zn total del cuerpo. 30 Zn se reparte entre α2-macroglobulina (40%), albúmina (57%) y aminoácidos (3%) en plasma. El Zn se une libremente a la albúmina y a los aminoácidos. Estas fracciones son responsables del transporte de Zn desde el hígado a los tejidos. El

Zn unido a aminoácidos constituye la fracción ultrafiltrable que se filtra en los riñones y se excreta en la orina. Debido a que la cantidad total de Zn presente en el tejido es mucho mayor que el Zn en el plasma, los cambios relativamente pequeños en el contenido de Zn en el tejido, como en el hígado, pueden tener efectos sorprendentes en la concentración de Zn en plasma. Es importante destacar que, dado que todo el Zn absorbido se transporta desde el plasma a los tejidos, el intercambio de Zn del plasma a los tejidos es muy rápido para mantener concentraciones de Zn en plasma relativamente constantes (Wolinsky and Driskell, 2005).

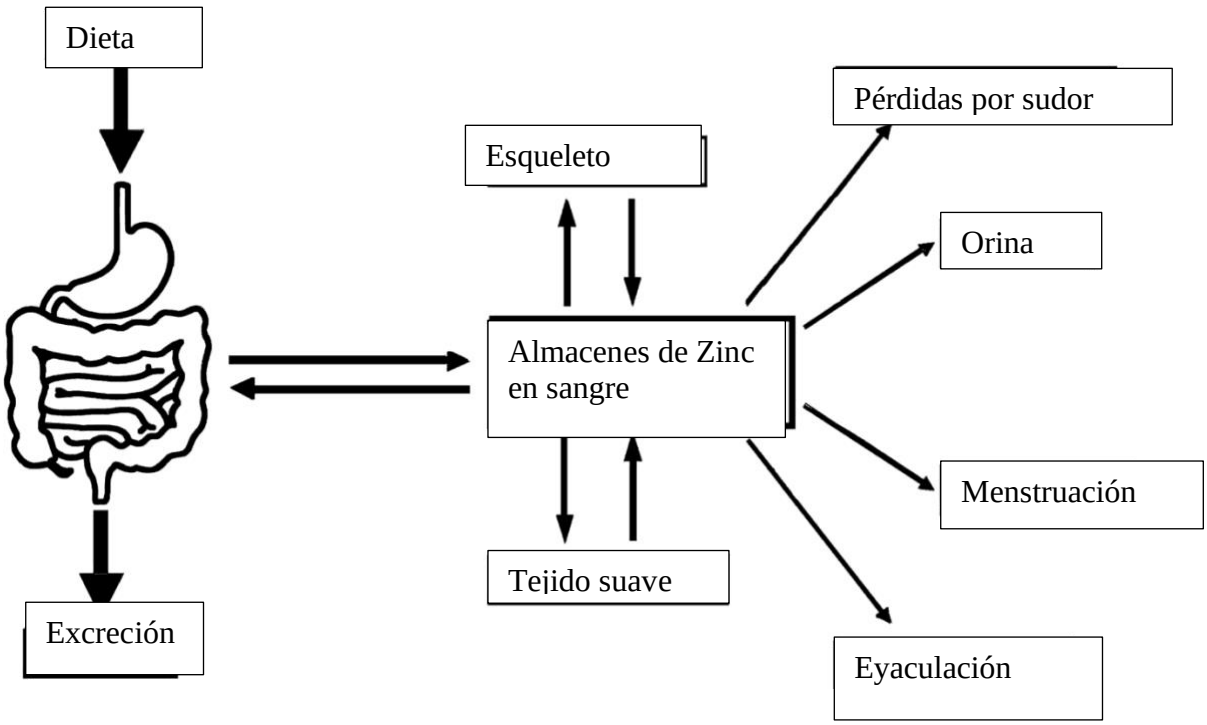

Figura 7. Homeostasis del Zn. Tomado del libro de Wolinsky and Driskell (2005)

El contenido corporal total de Zn está parcialmente controlado por la regulación de la eficiencia de la absorción intestinal de Zn. Numerosos estudios en animales y humanos han reportado una relación inversa entre el consumo y la absorción de Zn. Por lo tanto, la regulación de la absorción de Zn por la célula mucosa proporciona un control general del Zn total del cuerpo

La mayor parte del Zn se excreta por las heces y proviene del no absorbido por la dieta junto con una pequeña cantidad de origen endógeno excretada en el intestino delgado, siendo la orina una ruta minoritaria. La excreción pancreática supone aproximadamente un 25% de la excreción total. Otra forma de excreción de Zn es la pérdida de cabello, la eyaculación y la descamación de la piel.

1.2.6.5. Importancia en la Actividad Física y el deportista

Como se ha mencionado anteriormente, el Zn participa en más de 300 enzimas y forma parte de la estructura del organismo. Además, toma parte en el metabolismo de los lípidos, carbohidratos y proteínas (Wolinsky and Driskell, 2005). Estando así, relacionado este metal directa e indirectamente con el ejercicio físico.

Unos bajos niveles de Zn en el deportista conducen al descenso de la anhidrasa carbónica, y por ende, un inferior consumo máximo de oxígeno (VO_2máx) (Lukaski, 2005). Además, se ha informado de que la disminución de Zn en el organismo puede conducir a una disminución en la capacidad de trabajo total de los músculos extensores de la rodilla y los músculos extensores y flexores del hombro (McClung, 2018). La evidencia indica que la deficiencia severa de Zn, según lo evaluado por las medidas dietéticas y bioquímicas del estado de Zn, afecta negativamente la fuerza muscular (Vincent et al., 2019). Un meta-análisis reciente reportó que los atletas generalmente tienen menores niveles de Zn sérico con respecto a la población general a pesar llevar una dieta con mayor ingesta de Zn. Sugiriendo así, que los deportistas requieren una mayor ingesta de este mineral (Chu et al., 2018)

1.2.6.6. Efectos del calor sobre el Zn

Se pueden perder cantidades significativas de Zn por el sudor, especialmente en los ambientes calurosos. Tang et al. (2016) reportaron mayores niveles de excreción de sudor a mayor temperatura ambiental en trabajadores en turnos de 8h, siendo la pérdida a 30-35ºC de alrededor de 248,61 μg/ml. Sin embargo, un estudio reportó que la excreción de Zn por sudor decrece progresivamente con el ejercicio y no hay diferencias de excreción en diferentes condiciones térmicas (Tipton et al., 1993). DeRuisseau et al., (2002), al igual que el estudio anterior, observaron que la excreción del Zn decrece con el tiempo de

ejercicio. En la misma línea, observaron como después de 7h de ejercicio a 27ºC (40% RH) la excreción de Zn en sudor disminuyó en sujetos aclimatados. Además, otro estudio indicó que no hubo cambios en la concentración de Zn después de ejercicio en invierno (25ºC) y verano (35ºC) (Hoshi et al., 2002).

2. OBJETIVOS

OBJETIVES

Los objetivos propuestos para la realización de esta tesis doctoral son los siguientes:

- Evaluar el efecto a corto plazo (agudo) de una prueba incremental máxima hasta el agotamiento en cicloergómetro en condiciones normotérmicas (22±2ºC) e hipertérmicas (42±2ºC) en las concentraciones urinarias, eritrocitarias y séricas de Mg, P, Fe, Cu, Se y Zn.

- Observar el efecto a largo plazo (crónico) de nueve sesiones de exposición al calor a altas temperaturas (100±2ºC) en las concentraciones basales y post-ejercicio de Mg, P, Fe, Cu, Se y Zn en sudor, orina y suero tras las pruebas incrementales máximas hasta el agotamiento en normotermia (22±2ºC) e hipertermia (42±2ºC).

3. MATERIAL Y MÉTODOS

MATERIAL AND METHODS

3.1. Metodología procedimental

Esta investigación se dividió en dos apartados. En el primero (efecto agudo) se realizaron las pruebas incrementales agudas en condiciones normotérmicas e hipertérmicas. En este primer período participaron voluntariamente un total diecinueve sujetos. Tras una fase de familiarización (explicada más adelante), los participantes procedieron a realizar dos pruebas incrementales hasta el agotamiento separadas por 48h. La primera se realizó en condiciones normotérmicas (22±2ºC) y la segunda en condiciones hipertérmicas (42±2ºC) en sauna.

Tras el primer periodo, se procedió a realizar una segunda investigación (efecto crónico) con veintinueve participantes. Los participantes realizaron el mismo protocolo que el descrito en el primer apartado, a diferencia con el efecto agudo, los participantes fueron divididos en grupo control (CG; n=14) y grupo experimental (EG; n=15). El EG realizó 9 sesiones de exposición al calor a altas temperaturas (100±2ºC). Tras dicha intervención, ambos grupos procedieron a realizar otras dos pruebas incrementales hasta el agotamiento separadas por 48h, la primera en normotermia (22±2ºC) y la segunda en hipertermia (42±2ºC). De esta manera, los participantes realizaron un total de cuatro pruebas incrementales hasta el agotamiento, dos antes de la intervención y otras dos tras la intervención. En la Figura 8 se muestra esquemáticamente el protocolo experimental llevado a cabo.

Antes e inmediatamente después de todas las pruebas se procedió a la extracción de sangre para su posterior centrifugación y separación de suero y eritrocitos. Además, antes y después de cada test se recolectaron muestras de orina. Las muestras de sudor se recolectaron después de las pruebas en condiciones hipertérmicas. Posteriormente, las muestras fueron vertidas en eppendorf y guardadas a -80ºC para su posterior análisis mediante ICP-MS.

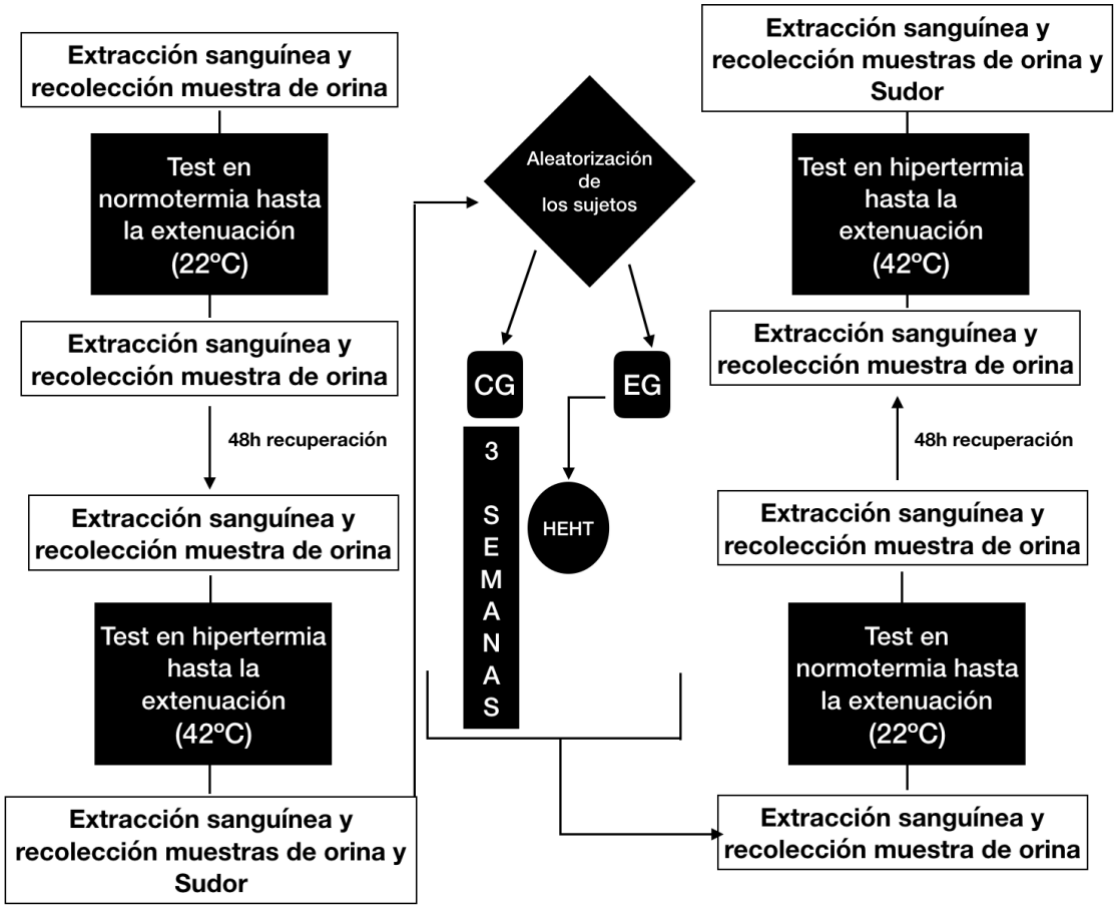

Figura 8. Diagrama de flujo de la metodología procedimental llevada a cabo en el segundo periodo de investigación.

3.2. Participantes

19 estudiantes universitarios varones participaron voluntariamente en el primer periodo y 29 en el segundo periodo. Previamente al período experimental, todos fueron informados sobre el objetivo, las características y los riesgos de la investigación. Antes de comenzar los experimentos, todos los participantes dieron su consentimiento por escrito y aceptaron su participación voluntaria (Anexo 1). Este trabajo fue aprobado por el comité de bioética de la Universidad de Extremadura (Anexo 2) en virtud de las directrices éticas de la Declaración de Helsinki de 1975, actualizadas en la Asamblea Médica Mundial en Fortaleza (2013), para la investigación en seres humanos.

Las características antropométricas de los participantes del primer periodo y del segundo se recogen en las tablas 13 y 14.

Tabla 13. Características de los participantes del primer periodo experimental.

Características Antropométricas	Participantes (n=19)
Edad (años)	22.58±1
Peso (kg)	74.98±9.08
Altura (cm)	178.32±5.9
IMC (kg/m2)	23.63±1.83
Masa grasa (kg)	11.21±3.40
Masa grasa (%)	14.75±2.85
Masa libre de grasa (kg)	63.57±6.42
Masa libre de grasa (%)	85.24±2.84
VO2 (ml/min/kg)	3.10±0.49
VO2 (L/min)	41.66 ± 5.60

Tabla 14. Características de los participantes del segundo periodo experimental.

	CG (n=14)	EG (n=15)
Edad (años)	22.04±2.29	21.70±1.99
Peso (kg)	172.91±3.76	176.65±7.17
Altura (cm)	70.67±5.69	74.47±11.28
IMC (kg/m2)	23.61±1.27	23.93±3.01
Masa grasa (kg)	11.15±2.46	12.32±5.14
Masa grasa (%)	15.66±2.36	16.05±4.56
Masa libre de grasa (kg)	60.06±4.33	62.49±7.43
Masa libre de grasa (%)	84.34±2.36	83.96±4.55
VO2 (ml/min/kg)	44.24±4.23	39.54±5.93
VO2 (L/min)	3.04±0.29	3.06±0.62

3.3. Protocolo de seguridad

Previamente al período experimental, todos los participantes fueron sometidos a un reconocimiento médico exhaustivo para detectar cualquier patología o contraindicación para participar en el estudio. En este punto, los participantes tenían que cumplir con los criterios de inclusión: ser un hombre sano, no haber tomado suplementos, medicamentos,

drogas o alcohol en la semana anterior y durante la investigación, tener un estilo de vida saludable, no practicar más de 3 h de actividad física por semana y no seguir un plan de entrenamiento específico.

El protocolo de seguridad sanitaria consistió en una evaluación del sistema cardiocirculatorio de cada participante en condiciones de reposo mediante la evaluación del electrocardiograma (Sanro BTL-08 SD ECG) y tensión arterial (visiomat; comodidad 20/40). Antes de las pruebas, los electrocardiogramas basales fueron analizados por un médico. Para evitar casos de patologías respiratorias, se realizaron dos pruebas de espirometría forzada antes de las pruebas de ejercicio. Se usó un espirómetro (Spirobank G) para medir la capacidad respiratoria. Durante las sesiones de exposición al calor, la temperatura fue controlada al entrar y al salir de la sauna y en cada estadio de potencia en las pruebas incrementales máximas. Si un sujeto presentaba una temperatura frontal igual o mayor a 41 grados, automáticamente se paraba la prueba o la exposición al calor. No se reportaron enfermedades durante todo el estudio. La temperatura central (Tc), medida en la mucosa bucal, y la temperatura de la piel (Tskin), medida en la región frontal de la cabeza, se monitorizaron utilizando un termómetro infrarrojo [TAT 5000 "Exergen Temporal Scanner" (Corp., EE.UU.)] al principio y al final de las pruebas.

3.4. Periodo de familiarización

Antes del inicio del período experimental, todos los participantes completaron una semana de pruebas de familiarización previas. Durante esta semana, cada participante visitó el laboratorio y se familiarizó con los médicos, el equipo de laboratorio y las herramientas y realizó dos pruebas submáximas en el cicloergómetro (Ergoline 900; Bitz, Alemania). Ambas pruebas comenzaron a 50 W, aumentando la intensidad en 25 W cada dos minutos hasta alcanzar el 75% de la $FC_{máx}$ estimada. Las pruebas de familiarización se realizaron en condiciones normotérmicas (23±2 ºC, 40-50% HR) e hipertérmicas (42±2 ºC, 20-30% HR), separadas por 48 h.

Durante las pruebas, se midió la FC con un electrocardiograma [Mortara; (Ref. 9293-029-60)] y las variables respiratorias se midieron usando un analizador de gases "Geratherm Respiratory GMBH [Ergostik (Ref. 40.400; Corp Bad Kissinguen)]".

3.5. Composición Corporal

Las mediciones antropométricas se tomaron por la mañana, en ayunas y al mismo tiempo para cada participante. La altura del cuerpo se midió utilizando un tallímetro (Seca 220). El peso corporal, la masa libre de grasa y la masa grasa se midieron mediante bioimpedancia eléctrica, utilizando un analizador de composición corporal BF-350 (Tanita Corp. Japón).

3.6. Prueba incremental máxima hasta el agotamiento

Cada participante realizó dos pruebas de ejercicio máximo en condiciones de laboratorio en el primer periodo de investigación y en el segundo periodo, 2 pruebas de ejercicio máximo en condiciones de laboratorio y 2 en condiciones de hipertermia. Como se explica en la sección 2.1, los participantes realizaron el primer ensayo en normotermia y el segundo en hipertermia separados por 48 h. Después de las nueve sesiones de exposición al calor, los participantes llevan a cabo otras dos pruebas de normotermia e hipertermia separadas por 48 h. Los sujetos realizaron un calentamiento de 50 W durante 5 minutos. La primera prueba se realizó a temperatura ambiente (23±2 ºC, 40-50% HR), la segunda en una sauna (42±2 ºC, 20-30% RH) (Harvia C105S Logix Combi Control; 3-15 W; Finlandia). Las pruebas se realizaron en el mismo cicloergómetro, comenzando con una potencia inicial de 50 vatios (W). Cada dos minutos, la potencia aumentó en 25 W hasta el agotamiento voluntario. Las pruebas finalizaron cuando el sujeto no pudo mantener la potencia del estadío durante más de 15 segundos o si el sujeto alcanzó el agotamiento. Durante la prueba, la FC [Mortara; (Ref. 9293-029-60)], así como las variables respiratorias [Geratherm Respiratory GMBH, Ergostik (Ref. 40.400; Corp Bad Kissinguen)] se registraron en tiempo real. La tasa de sudoración se calculó con la ecuación propuesta por Murray (1996) para calcular la pérdida de sudor después del ejercicio y dividida por la duración de la prueba para calcular la pérdida de sudor en cada ensayo.

3.7. Exposición al calor

La fase de exposición al calor consistió en 9 sesiones a lo largo de tres semanas. Las sesiones consistieron en cinco series de diez minutos en sauna (Harvia C105S Logix Combi Control; 3-15 W; Finlandia) a 100 ºC (20% HR) con una recuperación de cinco minutos entre series a temperatura ambiente (22ºC). Para controlar los ritmos circadianos, EG realizó la sesión en la mañana (de 9 a.m. a 14 p.m.) y al mismo tiempo para cada participante.

3.8. Toma de muestras

3.8.1. Muestras de sangre

Se realizaron dos extracciones por prueba de 10 ml de sangre venosa de la vena antecubital de cada participante utilizando jeringas de plástico provistas de una aguja de acero inoxidable.

Las primeras muestras se extrajeron antes de la prueba de ejercicio y las segundas, justo después. Una vez extraídas, las muestras se recogieron en un tubo de polipropileno sin metal (previamente lavado con ácido nítrico diluido).

Posteriormente, 5 ml de las muestras de sangre se centrifugaron a 2500 rpm durante 10 minutos a temperatura ambiente para aislar el suero. El suero se dividió en alícuotas en un tubo Eppendorf (previamente lavado con ácido nítrico diluido) y se conservó a - 80 ° C hasta el análisis bioquímico.

Se depositaron 5 ml de la extracción de sangre en tubos de vidrio con ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) como factor anticoagulante y se centrifugaron a 2500 rpm durante 10 minutos para separar el plasma de los eritrocitos. Los eritrocitos, previamente separados del plasma, se lavaron tres veces con una solución de cloruro de sodio al 0,9% en agua ultrapura y se almacenaron a -80ºC hasta el análisis bioquímico.

El hematocrito se obtuvo centrifugando la sangre completa en un capilar de vidrio que contiene heparina en una microcentrífuga Microcen (Alresa, España). La hemoglobina

(Hb) se determinó utilizando un analizador de Hb (HemoCue, Suecia). Tanto el hematocrito como la Hb se utilizaron para corregir los cambios en el volumen plasmático mediante las ecuaciones de Dill y Costill (1974) en el primero periodo de experimentación. En el segundo periodo de experimentación los hematocritos se utilizaron para corregir los cambios en el volumen de plasma mediante las ecuaciones de Van Beaumont (1972).

3.8.2. Muestras de orina

Se obtuvieron muestras de orina de cada participante antes y después de la prueba, justo después de ambas extracciones de sangre. Las muestras de orina se recogieron en tubos de polietileno previamente lavados con ácido nítrico diluido y congelados a -80 ° C hasta el análisis. Antes del análisis, las muestras se descongelaron a temperatura ambiente y se homogeneizaron por agitación.

3.8.3. Muestras de sudor

El sudor se recogió al final de las pruebas de hipertermia. Antes de los ensayos, se lavó la espalda de los participantes siguiendo las pautas de Ely et al., (2011) para evitar la contaminación de la muestra. La parte posterior de cada participante se enjuagó con una cantidad abundante de agua destilada MQ. Después de eso, se usó un jabón líquido antibacteriano sin perfume y sin contenido de los minerales estudiados. Una vez que la parte posterior se enjabonó, el área se enjuagó con abundantes cantidades de agua destilada de MQ. Además, justo después de los ensayos de hipertermia, las muestras de sudor se recogieron y se dividieron en alícuotas en un tubo Eppendorf (previamente lavado con ácido nítrico diluido) y se conservaron a - 80 ° C hasta el análisis bioquímico.

3.9. Determinación de suero, sudor y oligoelementos urinarios.

3.9.1. Tratamiento de las Muestras.

Dos horas antes de su preparación, las muestras son llevadas a temperatura ambiente y agitadas hasta total homogeneización. A una alícuota de 200 µL de muestra de eritrocitos se le añade 50 µL de HNO_3, 50 µL de disolución de patrón interno y se enrasa a 5 mL con agua ultrapura. Una vez preparadas, se agitan vigorosamente hasta total homogeneización.

Las disoluciones correspondientes a las curvas de calibración fueron preparadas diariamente a partir de disoluciones multielementales de 10 mg/L (MutielementCalibration Standard 3, Standard 4, Standard 5, (PerkinElmer, Inc., Shelton, CT). Las diluciones oportunas se realizaron con isopropanol al 0.5 % y HNO_3 al 1 % en agua ultrapura. Todas las muestras contenían 50 ng/mL de In como patrón interno.

Como control de calidad para asegurar el correcto funcionamiento del método, se ha utilizado material de referencia Seronorm TM Trace Elementsblood.

Este material ha sido reconstituido y tratado siguiendo las recomendaciones del fabricante.

El método ha sido desarrollado íntegramente en el Servicio de Análisis Elemental y Molecular de los Servicios de Apoyo a la Investigación de la Universidad de Extremadura en Badajoz.

3.9.2. Determinación de elementos mediante ICP-MS.

El desarrollo del método y su aplicación en el análisis de muestras de eritrocito, orina, suero y sudor se ha llevado a cabo en un ICP-MS modelo NexION 300D (PerkinElmer, Inc., Shelton, CT).

El equipo dispone de un detector de masas triple cuadrupolo, además de una celda de reacción/colisión que permite el funcionamiento en tres modos STD (sin gas de reacción), KED o de discriminación por energía cinética (con helio como gas de colisión) y DRC o de reacción (con amoniaco como gas de reacción).

Tanto los gases de colisión y reacción como el argón para el plasma tienen una pureza del 99,999% y han sido suministrados por Praxair (Madrid, Spain). Los flujos de gases son regulados por dos controladores de flujo másico. El generador de frecuencia es de libre oscilación y trabaja a 40 Mhz.

El posicionamiento de la antorcha está controlado por ordenador en los tres ejes, el sistema de interfase está compuesto por tres conos (Sampler 1,1 mm de Ni, Skimmer de 0,9 mm de Ni y Hyperskimmer de Al). Para el sistema de nebulización se ha utilizado una cámara ciclónica y un nebulizador concéntrico Meinhard para flujo bajo (0,25mL/ min). Esta cámara ciclónica es refrigerada por un sistema Peltier a una temperatura de 2º C mejorando de esta manera la nebulización y reduciendo la aparición de vapor de agua en el flujo de gas de nebulización. La bomba peristáltica de tres vías para la introducción de muestras está integrada y controlada por ordenador.

Se dispone de un automuestreador modelo S10 de PerkinElmer (Inc., Shelton, CT.), controlado por ordenador que incluye un sistema de lavado entre muestras mediante una bomba peristáltica.

Tabla 15. Condiciones de operación del ICP-MS.

Potencia RF (W)	1350
Flujo de gas de plasma (L/min)	17
Flujo de gas auxiliar (L/min)	1,2
Flujo de gas de nebulización (L/min)	0,93-0,97
Flujo de He, colisión (mL/min)	4
Flujo de NH3, reacción (mL/min)	0,6
Velocidad de entrada de muestra (mL/min)	0,25
Voltaje del deflector (V)	-10,5
Voltaje de entrada de la celda (V)	-13
Voltaje de salida de la celda (V)	-40

Antes del inicio de lectura en ICP-MS de las muestras correspondientes a los diferentes diseños experimentales de los que consta la tesis doctoral, se leyeron en ICP-MS dos "muestras blanco", para descartar elementos minerales contaminantes, posiblemente presentes en los viales e instrumentación empleada en el procesamiento de las muestras.

3.10. Análisis estadístico

Los análisis estadísticos se realizaron con el programa SPSS versión 24.0 para Macintosh. Los resultados se expresan como la media y la desviación estándar ($x \pm sd$). La prueba de Kolmogorov-Smirnov se aplicó para examinar la distribución de las variables, y la prueba de Leven se usó para verificar su homogeneidad. El test de Wilcoxon fue utilizado para establecer las diferencias intra-grupo pre-post, comparación de las concentraciones pre-pre y post-post en cada prueba en condiciones normotérmicas e hipertérmicas antes y después del periodo de exposición al calor y las comparaciones pre-pre y post-post entre antes y después de las 9 sesiones de la exposición al calor. La prueba U de Mann-Whitney se utilizó para determinar las diferencias entre los grupos. Una $p \leq 0.05$ se consideró estadísticamente significativa.

4. RESULTADOS

RESULTS

4.1. Efectos a corto plazo de la exposición al calor.

Nos referiremos en primer lugar a los resultados obtenidos en relación al efecto a corto plazo del calor sobre el rendimiento en las pruebas de esfuerzo.

La Tabla 16, muestra los datos de hemoglobina (Hb), hematocrito, temperatura Interna (Tc), Temperatura de la piel (Tsk), tasa de sudoración y peso antes y después de la prueba en normotermia e hipertermia. Hubo diferencias significativas en el hematocrito entre antes y después de las pruebas de normotermia e hipertermia. Del mismo modo, el peso disminuyó significativamente después de la prueba ($p<0.01$). En relación a las temperaturas, se observa un incremento significativo de Tc en el test en normotermia ($p<0.05$) y muy significativo en hipertermia ($p<0.01$). Hubo también una elevación de Tsk tras la realización de las pruebas en ambas condiciones térmicas. ($p<0.01$). Por último, la tasa de sudoración fue mayor en condiciones hipertérmicas que normotérmicas ($p<0.01$).

Tabla 16. Hemoglobina, hematocrito, peso y temperatura antes y después de la prueba de ejercicio incremental hasta el agotamiento, en ambas condiciones térmicas (n = 19).

	Normotermia (22ºC)		Hipertermia (42ºC)	
	Antes	Después	Antes	Después
Hb (g/dL)	15.65 ± 1.16	15.59 ± 1.24	15.26 ± 0.92	17.09 ± 7.06*
Hematocrito (%)	46.37 ± 2.95	48.24 ± 2.99**	44.90 ± 3.25	47.40 ± 3.56**
Peso (kg)	74.62 ± 9.11	74.37 ± 8.92**	74.81 ± 9.15	74.22 ± 9.12**
Tsk (ºC)	35.47±1.15	36.12±0.64*	36.09±1.4	37.23±0.69**
Tc (ºC)	35.88±0.81	36.6±0.93**	36.04±1.32	37.52±1.2**
Tasa de sudoración (L/h)	0.89±0.56		1.85±0.75**	

Test de Wilcoxon: *p<0.05; **p<0.01 Diferencias pre-post test.

En la tabla 17, se reflejan los resultados de las concentraciones de suero de los elementos Mg, P, Fe, Cu, Se y Zn antes y después de las pruebas incrementales máximas hasta el agotamiento en hipertermia y normotermia. Estos resultados son concernientes al primer periodo de experimentación. Los resultados se expresan sin y con la corrección para la hemoconcentración producida por la deshidratación durante el ejercicio (C). En condiciones de normotermia se observan diferencias significativas en el Cu ($p<0.05$) y el

Se (p<0.01) tras la prueba, desapareciendo dichas significaciones tras la corrección para la hemoconcentración. En hipertermia se hallaron cambios en las concentraciones P, Cu y Se (p<0.01), pero no tras el ajuste por hemoconcentración.

Tabla 17. Concentraciones séricas de oligoelementos antes y después de la prueba de ejercicio en condiciones hipertérmicas y normotérmicas, sin y con correcciones (C) para una posible hemoconcentración.

	Normotermia (22ºC)		Hipertermia (42ºC)	
	Antes	Después	Antes	Después
Mg (mg/L)	19.90±1.48	20.27±2.00	19.58±1.89	19.66±1.56
Mg-C (mg/L)	19.90 ± 1.48	19.40 ± 2.27	19.58 ± 1.89	18.31 ± 1.67*
P (mg/L)	149.31±18.77	157.25±19.60	136.34±19.63	149.30±19.55**
P-C (mg/L)	149.31 ± 18.77	147.60 ± 19.60	136.343 ± 19.63	139.23 ± 20.36
Fe (µg/L)	1017.87±264.56	1044.61±309.06	1019.02±272.20	1149.29±425.63
Fe-C (µg/L)	1017.87±264.56	985.65±353.07	1019.02±272.20	1128.68±430.18
Cu (µg/L)	762.96±132.22	796.57±122.16*	724.59±138.13	790.58±138.07**
Cu-C (µg/L)	762.96±132.22	763.06±113.50	724.59±138.13	746.87±142.82
Se (µg/L)	119.13±14.24	127.62±16.79**	117.57±3.29	127.19±4.93**
Se-C (µg/L)	119.13±14.24	123.58±21.74	117.57±3.29	119.06±22.42
Zn (µg/L)	857.67±145.60	904.87±201.46	856.09±176.58	902.18±267.88
Zn-C (µg/L)	857.67±145.60	803.72±220.49	856.09±176.58	853.14±266.47

Test de Wilcoxon: *p<0.05; **p<0.01 Diferencias pre-post test.

Los resultados relativos al efecto agudo en las concentraciones de eritrocitos se reflejan en la tabla 18. Los datos de los eritrocitos están expresados en mg/gHb o µg/g Hb ya que la Hb es la proteína más abundante en los glóbulos rojos.

No se hallaron diferencias para las concentraciones eritrocitarias en ninguno de los elementos analizados.

Tabla 18. Concentraciones de elementos traza en eritrocitos antes y después de la prueba de ejercicio en condiciones hipertérmicas y normotérmicas, sin y con correcciones (C) por posible hemoconcentración.

	Normotermia (22ºC)		Hipertermia (42ºC)	
	Antes	Después	Antes	Después
Mg (mg/L)	42.49±8.95	39.22±5.96	39.95±9.84	42.42±10.96
Mg-C (mg/gHb)	26.89 ± 6.00	25.19 ± 4.95	26.04 ± 6.57	26.35 ± 8.55
P (mg/L)	426.31±88.22	405.93±56.96	394.20±100.76	431.54±102.48
P (mg/gHb)	269.47 ± 57.70	260.67 ± 48.02	257.66 ± 69.01	268.16 ± 80.45
Fe (mg/L)	460.77±112.89	444.44±134.37	427.13±138.23	469.56±133.04
Fe-C (mg/gHb)	293.42±71.43	290.80±89.80	289.75±89.61	292.01±101.63
Cu (μg/L)	461.29±138.26	427.78±130.87	419.61±135.67	456.15±148.67
Cu-C (μg/gHb)	286.27±88.14	275.04±91.15	276.97±137.37	281.96±110.36
Se (μg/L)	89.76±29.13	85.83±32.31	86.43±35.11	92.62±38.10
Se-C (μg/gHb)	56.94±19.52	55.67±23.84	56.61±24.54	57.77±27.77
Zn (μg /L)	8.39±1.79	7.93±1.92	7.99±1.87	8.23±1.87
Zn-C (μg /gHb)	5.30±1.21	5.14±1.42	5.22±1.35	4.89±1.49

En la tabla 19, se representan las concentraciones en orina previas y posteriores a las pruebas en ambas condiciones. No se encontraron diferencias significativas en ninguno de los minerales analizados.

Tabla 19. Concentraciones urinarias de los elementos en atletas antes y después de las pruebas en condiciones hipertérmicas y normotérmicas.

	Normotermia (22ºC)		Hipertermia (42ºC)	
	Antes	Después	Antes	Después
Mg (mg/L)	72.47 ± 39.83	62.06 ± 37.97	75.15 ± 83.04	65.38 ± 87.98
P (mg/L)	620.30 ± 478.17	628.28 ± 474.20	615.36 ± 600.63	608.31 ± 733.62
Fe (μg/L)	14.24±7.13	11.41±4.98	11.11±10.92	12.31±12.73
Cu (μg/L)	6.57±5.18	7.15±4.33	6.36±6.25	7.46±6.78
Se (μg/L)	19.34±7.78	18.09±6.74	18.44±9.77	20.39±13.87
Zn (μg/L)	448.65±206.73	432.10±200.92	333.15±242.48	391.48±300.04

4.2. Efectos a largo plazo de la exposición al calor después de la fase de exposición a altas temperaturas.

Los resultados obtenidos de la experimentación antes y después del periodo de exposición a las altas temperaturas se muestran en las siguientes tablas. Así, se muestran los resultados para cada prueba, en donde la prueba 1 corresponde a la prueba en normotermia y la 2 en hipertermia antes del periodo de exposición al calor, mientras que las pruebas 3 y 4 corresponden a las realizadas en condiciones normotérmicas e hipertérmicas respectivamente, después de dicho periodo. En la tabla 20 están los datos referidos a la Temperatura (Tc y Tsk), hematocrito antes y después de la prueba en normotermia e hipertermia, y tasa de sudoración en cada prueba. Se puede observar un aumento significativo en el hematocrito ($p<0.01$) después las pruebas en ambas condiciones térmicas antes y después de la aclimatación en comparación con los valores previos a la prueba en CG y EG. Además, el hematocrito de antes ($p<0.01$) y después ($p<0.05$) de la prueba en condición hipertérmica posterior a la aclimatación fue significativamente menor con respecto a la condición normotérmica posterior a la aclimatación en EG. En cuanto a la temperatura, Tsk siempre fue significativamente mayor después de cada prueba en EG, pero solo en los test de hipertermia en CG. Ambos grupos experimentaron un aumento en Tsk ($p <0.01$) después de la prueba en hipertermia con respecto a los valores después de la prueba en normotermia. Tsk y Tc previas a la prueba en normotermia fueron significativamente más bajos en EG con respecto a CG antes de la aclimatación. Hubo diferencias pre-post en Tc en la primera prueba hipertérmica en ambos grupos ($p <0.01$) pero no después del período de aclimatación. Sin embargo, la Tc después de la prueba en hipertermia fue mayor en comparación con la Tc en normotermia en ambos grupos antes y después de la aclimatación. La tasa de sudoración fue elevada en las pruebas de hipertermia con respecto a las pruebas de normotermia antes y después del período de aclimatación en CG ($p <0.05$) y EG ($p <0.01$).

Tabla 20. Hematocrito y temperatura antes y después de la prueba incremental hasta el agotamiento y la tasa de sudoración en cada una.

		PRE-ACLIMATACIÓN				POST-ACLIMATACIÓN			
		1-Normotermia (22ºC)		2-Hipertermia (42ºC)		3-Normotermia (22ºC)		4-Hipertermia (42ºC)	
		Antes	Después	Antes	Después	Antes	Después	Antes	Después
Hematocrito (%)	CG	46.57±2.7	48.7±2.1**	47.04±2.92	48.63±2.87**	48,1±2,42	49,6±2,8**	47,81±2,98	49,07±2,88**
	EG	47.06±3.26	49.2±3.28**	45.19±3.2b	48.01±3.06**	48,11±2,98	50,03±3,38**	45,63±3,28cc	48,37±3,77**c
Tsk (ºC)	CG	36.62±0.45	36.77±0.51	37.07±0.71	38.42±0.85**bb	36,38±0,39	36,66±0,32	37,34±0,91cc	38,3±0,78**cc
	EG	35.6±1.32aa	36.92±1.75**	36.95±0.64bb	38.15±0.76**bb	36,02±0,72	36,68±0,52**	36,96±0,85cc	37,83±0,57*cc
Tc (ºC)	CG	36.77±0.65	36.65±1.1	37.28±0.73	38.08±0.95**bb	36,36±0,79	36,37±0,56	37,05±0,067	37,78±0,92cc
	EG	36.21±0.71aa	36.76±0.79	37.17±0.94	38.28±0.81**bb	36,54±0,58	36,62±0,6	37,13±1,01cc	37,71±1,15cc
Tasa de sudoración (L/h)	CG	0.84±0.39		1.73±0.6ϕ		0.91±0.74		1.71±0.71ϕ	
	EG	0.71±0.33		0.1.71±0.71ϕϕ		0.74±0.29		1.68±0.56ϕϕ	

* Diferencias pre-post de cada prueba (p <0.05); ** Diferencias pre-post de cada prueba (p <0.01); a Diferencias con respecto al grupo de control (p <0.05); aa Diferencias con respecto al grupo de control (p <0.01); b Diferencias antes-antes y después-después antes de la aclimatación (p<0.05); bb Diferencias antes-antes y después-después antes de la aclimatación (p <0.01); c Diferencias antes-antes y después-después de la aclimatación (p <.05); cc Diferencias antes-antes y después-después, después de la aclimatación (p <0.01). ϕ Diferencias en la tasa de sudoración con respecto a la prueba en condiciones de normotermia (p<0.05); ϕϕ Diferencias en la tasa de sudoración con respecto a la prueba en condiciones de normotermia (p<0.01).

En la tabla 21, se muestran los resultados en relación a las concentraciones de suero antes y después de cada prueba en cada uno de los elementos. Se observan diferencias pre-post en la prueba 1 (normotermia) en GC para el P, Cu, Zn y Se ($p<0.05$). En la prueba 2 (hipertermia) se observaron cambios pre-post en ambos grupos para los elementos P y Cu ($p<0.05$). En EG, hubo un aumento de Fe en tras la prueba 2 (hipertermia) ($p<0.05$).

Se encontraron diferencias entre grupos en las concentraciones de P antes de la prueba 1 y después de la prueba 3 ($p<0.05$). En el Se hubo diferencias entre grupos antes y después de las pruebas 1 y 2, antes de la prueba 3 ($p<0.01$), y después de la prueba 4 ($p<0.05$). Con respecto al P se hallaron diferencias entre grupos antes de la prueba uno y después de la prueba 3 ($p<0.05$). En el Cu hubo diferencias entre CG y EG tras las pruebas 1, 2 y antes de la prueba 4 ($p<0.05$). Por su parte, en el Zn hubo diferencias entre grupo tras la prueba 4 ($p<0.05$).

La concentración de Cu en la previa a la prueba 3 fue mayor a la anterior a la prueba 4 ($p<0.05$).

Los niveles de P tras la prueba 3 fueron significativamente menores con respecto a los niveles posteriores a la prueba 1 ($p<0.05$), así como los niveles previos a la prueba 4 con respecto a los valores antes de la prueba 2 ($p<0.05$) en el EG. En el Mg, las concentraciones anteriores a las pruebas 3 y 4 fueron inferiores a sus pruebas homólogas antes de la exposición al calor en EG ($p<0.05$). En EG las concentraciones de Cu fueron mayores antes ($p<0.01$) y después ($p<0.05$) de la prueba 3 con respecto a la prueba 1, y hubo una mayor concentración tras la prueba 4 en comparación a los niveles tras la prueba 2 ($p<0.05$). Las concentraciones de selenio fueron menores tras la prueba 3 que tras la prueba 1 ($p<0.05$), y las concentraciones posteriores a la prueba 4 fueron inferiores a las obtenidas después de la prueba 2 ($p<0.05$).

Tabla 21. Concentraciones de los elementos en suero antes y después de cada prueba.

		PRE-ACLIMATACIÓN				POST-ACLIMATCACIÓN			
		1-Normotermia (22ºC)		2-Hipertermia (42ºC)		3-Normotermia (22ºC)		4-Hiperthermia (42ºC)	
		Antes	Después	Antes	Después	Antes	Después	Antes	Después
Mg (mg/L)	CG	19.26±1.36	19.14±1.33	19.43±1.56	18.74±1.67	19.13±0.79	19.28±1.01	19.53±1.9	19.38±1.5
	EG	19.89±1.62	19.97±2.32	19.44±2.03	19.37±2.47	18.59±1.21dd	18.57±1.29d	18.19±1.58d	18.59±1.49
P (mg/L)	CG	111.74±26.72	121.77±29.8*	113.62±20.46	120.67±22.75*	111.19±16.13	118.39±17.27	110.07±22.1	118.76±19.9*
	EG	136.28±24.67a	144.17±26.98	129.29±26.58	139.83±26.3*	124.27±19.31	136.51±20.44**ad	119.61±22.59d	132.96±19.52**
Fe (µg/L)	CG	1390.27±802.51	1239.2±321.03	1276.7±455.4	1260.8±378.01	1136.84±397.42	1293.46±539.98	1232.06±370.5	1200.48±429.91
	EG	1306.36±583.65	1204.98±399	1082.95±400.65	1229.07±381.47*	1251.71±389.77	1353.78±556.03	1089.53±323.45	1292.55±429.6
Cu (µg/L)	CG	849.76±88.06	889.68±87.16*	836.66±100.32	872.61±101.77*	882.34±108.24	944.42±112.95*	922.9±120.63	976.33±129.29*
	EG	779.07±127.94	796.36±121.97a	748.44±129.72b	784.35±127.45*a	840.09±172.65d	891.23±190.06**dd	777.39±150.56ac	865.05±167.54**d
Zn (µg/L)	CG	741.31±92.43	793.82±145.89*	781.14±175.08	852.23±161.47	810.04±138.85	853.94±152.87*	798.43±125.88	794.47±82.11
	EG	829.07±151	859.67±195.81	810.22±161.83	859.79±281.22	924.97±325.66	942.73±233.73	847.67±188.34	972.94±238.74**a
Se (µg/L)	CG	87.84±15.6	93.64±18.51*	91.95±12.21	94.04±13.54	90.97±10.42	93.56±18.21	88.5±18.42	93.23±17.39*
	EG	114.24±15.82aa	119.28±21.27aa	114.6±16.88aa	119.38±23.92aa	100.37±12.31add	106.32±12**dd	93.99±8.79	105.43±8.35**ad

* Diferencias pre-post de cada prueba (p<0.05); ** Diferencias pre-post de cada prueba (p <0.01); a Diferencias con respecto al grupo de control (p<0.05); aa Diferencias con respecto al grupo de control (p <0.01); d Diferencias después-después y antes-antes con respecto a la prueba con las mismas condiciones térmicas (p <.05);dd Diferencias después-después y antes-antes con respecto a la prueba con las mismas condiciones térmicas (p <.01).

En la tabla 22, se expresan los datos se expresan con corrección (C) para la hemoconcentración.

En el Mg-C hubo cambios pre-post en la prueba 1 y 2 en ambos grupos ($p<0.01$), mientras que en la prueba 2 y 4 sólo hubo en el EG ($p<0.01$). La concentración de P aumentó tras la prueba 4 en EG ($p<0.01$). Los niveles de Cu en EG disminuyeron después de la prueba 1 ($p<0.01$).

Hubo diferencias significativas entre grupo en la concentración de Se-C posterior a la prueba 1 ($p<0.05$), en la concentración de Cu-C tras la prueba 2 ($p<0.05$), en los niveles de Mg-C después de la prueba 3, y en la concentración de P-C posterior a la prueba 4 ($p<0.01$).

Los niveles de Mg-C después de la prueba 4 fueron menores que tras la prueba 1 en el EG ($p<0.05$). Se observó una concentración mayor de Cu-C en EG tras la prueba 3 con respecto a la prueba 1 ($p<0.01$). La concentración de Se-C fue menor tras la prueba 3 que en después de la prueba 1 en el EG ($p<0.05$). Por otro lado, en el EG se halló una mayor cantidad de P-C posterior a la prueba 4 con respecto a la posterior a la prueba 2.

Se observaron unos niveles de P-C mayores tras la prueba 4 en comparación a los posteriores a la prueba 3 en el EG ($p<0.01$).

Tabla 22. Concentración de los elementos en suero antes y después de cada prueba con la corrección para la hemoconcentración.

		PRE-ACLIMATACIÓN				POST-ACLIMATCACIÓN			
		1-Normotermia (22ºC)		2-Hipertermia (42ºC)		3-Normotermia (22ºC)		4-Hipertermia (42ºC)	
		Antes	Después	Antes	Después	Antes	Después	Antes	Después
Mg-C (mg/L)	CG	19.26±1.36	17.57±1.38**	19.43±1.56	17.62±1.83**	19.13±0.79	18.18±1.21	19.53±1.9	18.56±3.04
	EG	19.89±1.62	18.32±2.09**	19.44±2.03	17.27±2.49**	18.59±1.21dd	17.19±1.54**ad	18.19±1.58	16.67±1.54**
P-C (mg/L)	CG	111.74±26.72	111.79±26.43	113.62±20.46	113.24±21.73	111.19±16.13	112.02±19.18	110.07±22.1	123.24±22.62c
	EG	136.28±24.67	132.17±23.65	129.29±26.58	124.57±25.28	124.27±19.31	126.75±21.77	119.61±22.59	146.93±25.85**accd
Fe-C (µg/L)	CG	1390.27±802.51	1150.14±340.58	1276.7±455.4	1190.32±377.68	1136.84±397.42	1221.5±533.07	1232.06±370.5	1147.05±406.47
	EG	1306.36±583.65	1108.85±375.47	1082.95±400.65	1088.02±301.56	1251.71±389.77	1267.01±571.92	1089.53±323.45	1146.13±343.93
Cu-C (µg/L)	CG	849.76±88.06	819.77±111.04	836.66±100.32	820.98±113.3	882.34±108.24	892.65±133.61	922.9±120.63	931.3±146.76
	EG	779.07±127.94	732.17±118.99**	748.44±129.72	702.29±136.53a	840.09±172.66d	824.93±173.32dd	777.39±150.56	780.8±170.01a
Zn-C (µg/L)	CG	741.31±92.43	734.45±161.39	781.14±175.08	798.27±141.11	810.04±138.85	806.29±157.63	798.43±125.88	763.85±153.23
	EG	829.07±151	788.77±181.14	810.22±161.83	770.66±269.1	924.97±325.66	873.87±222.03	847.67±188.34	875.07±235.09
Se-C (µg/L)	CG	87.84±15.6	86.42±19.32	91.95±12.21	88.23±12.72	90.97±10.42	88.78±19.84	88.5±18.42	88.99±18.05
	EG	114.24±15.82	109.59±19.75a	114.6±16.88	105.57±25.37	100.37±12.31add	98.67±13.42d	93.99±8.79	94.57±9.22

* Diferencias pre-post de cada prueba ($p<0.05$); ** Diferencias pre-post de cada prueba ($p<0.01$); a Diferencias con respecto al grupo de control ($p<0.05$); cc Diferencias antes-antes y después-después entre las pruebas 3 y 4 ($p<0.01$). d Diferencias después-después y antes-antes con respecto a la prueba con las mismas condiciones térmicas ($p<0.05$); dd Diferencias después-después y antes-antes con respecto a la prueba con las mismas condiciones térmicas ($p<0.01$).

Las concentraciones de orina de los diferentes elementos antes y después de cada prueba se encuentran en la tabla 23. Hubo diferencias significativas de Mg en los niveles posteriores a la prueba 3 con respecto a las concentraciones previas en el EG ($p<0.01$). El P incrementó significativamente tras la prueba 1 en el CG ($p<0.05$). Hubo un incremento de la excreción de Fe tras las pruebas 2, 3 y 4 ($p<0.05$) en el CG y posterior a la prueba 4 en el CG ($p<0.01$). La concentración de Cu en orina aumentó tras las pruebas 2 y 3 en el CG ($p<0.05$), y después de las pruebas 3 y 4 en el EG ($p<0.01$). El Zn disminuyó tras la prueba 1 ($p<0.05$) se elevó tras la prueba 3 en el EG ($p<0.05$). Mientras que el EG, el Zn urinario se incrementó tras la prueba 3 ($p<0.01$). Por otro lado, la excreción de Se aumentó tras la prueba 2 en CG ($p<0.05$), y se incrementó su concentración en las pruebas 3 y 4 en el EG ($p<0.05$).

La concentración de P fue menor tras la prueba 2 en el EG con respecto a el CG ($p<0.05$). Por su parte, Los niveles urinarios de Fe previos a la prueba 3 fueron mayores en EG que en CG ($p<0.05$).

En el Fe, hubo unos menores niveles antes de la prueba 4 con respecto a los previos a la prueba 2 en el EG ($p<0.05$). La excreción urinaria de Mg fue mayor tras la prueba 4 que tras la prueba 2 en el EG ($p<0.05$), así como la de Cu ($p<0.05$), Se ($p<0.05$) y Zn ($p<0.05$).

Tabla 23. Concentraciones urinarias de los elementos antes y después de cada prueba.

		PRE-ACLIMATACIÓN				POST-ACLIMATCACIÓN			
		1-Normotermia (22ºC)		2-Hipertermia (42ºC)		3-Normotermia (22ºC)		4-Hipertermia (42ºC)	
		Antes	Después	Antes	Después	Antes	Después	Antes	Después
Mg (mg/L)	CG	62.84±24.9	58.8±21.44	53.36±44.47	70.04±37.61	71.24±50.75	70.2±44.11	66.42±46.68	86.24±45.92
	EG	82.89±52.93	87.33±68.53	77.7±63.07	63.22±42.67	85.5±38.57	110.47±55.63**	96.29±76.58	106.61±68.11 d
P (mg/L)	CG	467.62±341.62	493.06±243.34*	353.74±238.83	631.18±407.57	486.93±261.26	605.61±444.53	438.09±390.83	641.53±501.15
	EG	746.18±535.92	815.53±572.52	605.55±409.65	472.01±261.92a	521.41±307.91	623.25±548.29	498.43±381.4	633.24±419.32
Fe (µg/L)	CG	7.88±7.19	9.95±8.19	5.89±11.1	13.72±10.34*	4.53±4.66	10.45±7.54*	3.81±4.15	11.41±6.47*
	EG	12.82±7.57	14.03±6.38	8.71±4.26	11.73±7.6	9.66±11.01a	12.02±6.4	5.74±2.87d	12.96±11.94**
Cu (µg/L)	CG	6.82±4	7.53±3.43	6.67±7.7	9.17±5.25*	8.66±4.98	11.9±7.26*	7.17±4.17	11.98±6.48
	EG	9.66±7.27	11.85±8.55	7.42±4.72	8.28±4.92	10.29±5.22	14.38±6.28**	10.18±6.03	13.42±6.92** d
Zn (µg/L)	CG	459±261.62	441.98±240.95*	381.5±414.02	541.24±361.88	550.26±369.99	607.44±354.68*	492.71±255.25	558.91±325.1
	EG	549.91±390.68	606.67±300.15	427.8±295.31	416.45±245.13	532.03±282.14	659.04±289.2*	542.02±395.01	626.25±304.05d
Se (µg/L)	CG	22.35±12.62	23.83±10.02	15.76±11.1	25.8±9.9*	24.61±13.19	25±11.95	22.92±11.71	31.76±15.21
	EG	24.78±12.16	25.81±13.21	22.11±10.6	21.08±8.46	26.05±13.64	31.56±13.43*	27.96±12.59	35.75±12.06* d

* Diferencias pre-post de cada prueba ($p<0.05$); ** Diferencias pre-post de cada prueba ($p<0.01$); a Diferencias con respecto al grupo de control ($p<0.05$); d Diferencias después-después y antes-antes con respecto a la prueba con las mismas condiciones térmicas ($p<0.05$).

Las concentraciones de sudor de los elementos analizados se muestran en la tabla 24. Cada uno de ellos se representan sin y con corrección (C) para la tasa de sudoración.

Hubo una disminución de la excreción por sudor de Mg y Mg-C en el EG ($p<0.05$) tras el periodo de exposición al calor. De igual manera, la concentración de Fe-C y Zn-C disminuyó tras la aclimatación al calor en el EG ($p<0.05$).

Las concentraciones de Se en sudor fueron significativamente menores en EG que en GC antes y después de las 9 sesiones de exposición ($p<0.05$).

Tabla 24. Concentración de sudor de Mg, P, Fe, Cu, Se y Zn en la condición hipertérmica sin y con corrección (C) para el sudor excretado después de la prueba incremental hasta el agotamiento.

	CG		EG	
	PRE-ACLIMATACIÓN	POST-ACLIMATACIÓN	PRE-ACLIMATACIÓN	POST-ACLIMATACIÓN
Mg (mg/L)	12.95±13.83	17.12±17.43	22.5±23.07	8.83±3.48*
Mg-C (mg/h)	10.45±12.55	10.41±9.04	17.62±18.64	5.92±3*
P (mg/L)	2.27±1.37	3.74±4.49	3.18±2.35	2.2±0.92
P-C (mg/h)	1.98±1.99	2.18±2.32	3.27±4.8	1.53±0.94
Fe (µg/L)	387.19±474.15	328.47±333.69	462.74±379.47	365.16±240.34
Fe-C (µg/h)	237.17±273.64	185.46±170.65	411.43±408.41	255.76±194.76*
Cu (µg/L)	800.97±1268.79	494.82±485.53	531.31±599.65	447.51±638.62
Cu-C (µg/h)	546.39±672.73	285.9±258.03	378.31±404.2	349.66±666.71
Zn (µg/L)	1704.39±1348.86	1756.82±1353.63	1624.19±905.72	1097.73±477.8
Zn-C (µg/h)	1488.21±1907.99	1113.722±910.85	1492.11±1455.46	738.14±462.68*
Se (µg/L)	5.17±1.59	12.77±24.91	3.64±1.67 a	4.01±2.05 a
Se-C (µg/h)	3.82±2.07	7.27±13.04	3.12±2.49	2.73±1.81

* Diferencias pre-post de cada prueba ($p<0.05$); a Diferencias con respecto al grupo de control ($p<0.05$)

5. DISCUSIÓN

DISCUSSION

Es conocido que el ejercicio aumenta Tc y Tskin, siendo este aumento más significativo en condiciones hipertérmicas (Veltmeijer et al., 2017). Por lo tanto, la Tabla 16, muestra cómo este estudio corrobora este fenómeno, produciendo cambios en la homeostasis.

Los aumentos en la Tc debido al ejercicio físico comprometen todas las funciones del organismo. El calor es producido por el cuerpo humano debido a la transformación de la energía mecánica en energía térmica (Gonzalez-Alonso et al., 2008). Este fenómeno induce una elevación de la Tc y produce una redistribución del flujo sanguíneo a las áreas periféricas para eliminar el calor, aumentando así la Tsk. Una investigación reciente informó una elevación de la Tc en ambientes cálidos (36.4–37.9 ° C) en triatletas (Logan-Sprenger, 2019), cuya Tc inicial fue similar a la obtenida en calor (37 ± 0,3 ° C) en el segundo periodo de nuestra investigación (Tabla 20). En un estudio posterior, en condiciones térmicas similares a las de esta investigación (42 ° C, 40-60% HR), evaluaron la Tc, medida en el recto, y Tsk, observando un aumento de la temperatura a medida que aumentaba la intensidad del ejercicio (Suvi et al., 2017). En la línea de los estudios mencionados, en esta investigación hubo un incremento de Tc en hipertermia en la fase aguda en ambos periodos. Sin embargo, en el segundo periodo de investigación, se puede observar cómo no hubo un aumento significativo de Tc en las pruebas 3 y 4 en el EG, sugiriendo una adaptación al calor debido a las nueve sesiones de aclimatación, ya que en el CG sí que hubo una elevación significativa de Tc tras las pruebas 3 y 4.

Por otro lado, hubo un también aumento en Tsk, lo que reflejaría la necesidad del cuerpo de eliminar el calor. En este estudio, no hubo una disminución en la respuesta termorreguladora en el grupo experimental después de 9 sesiones de exposición al calor, similar a Lorenzo y Minson (2010), quiénes encontraron una disminución significativa en la Tc después de 10 días de aclimatación al calor, pero no en Tsk porque la aclimatación no alteró el flujo sanguíneo.

El hematocrito es el porcentaje de glóbulos rojos y elementos celulares en el plasma de la sangre total. Este valor varía entre las personas, pero normalmente oscila entre 41% y 50% en hombres adultos y entre 36% y 44% en mujeres adultas (Kenney et al., 2015). Así, el hematocrito de los participantes estaba dentro de los rangos normales y saludables.

Como se puede observar, hubo cambios significativos en el hematocrito a ambas temperaturas, pero no en la hemoglobina. Este hecho puede deberse a que la hemoglobina es un parámetro menos susceptible a los cambios debido a la deshidratación que el hematocrito, que sufre alteraciones debido al aumento de la hemoconcentración y la viscosidad de la sangre durante el ejercicio en la hipertermia (Buono et al., 2016). En la prueba de hipertermia la tasa de sudoración es significativamente más alta que en la normotermia, esto puede explicar los cambios significativos en ese parámetro.

En el segundo periodo de investigación, hubo un aumento en el hematocrito en ambos grupos después de cada prueba, pero se debieron a la deshidratación, reflejada en la tasa de sudoración, produciendo hemoconcentración (Buono et al., 2016). De forma similar a este estudio, Lorenzo et al., (2010) no observaron cambios en el hematocrito después de 10 días de aclimatación.

En el estudio preliminar realizado sobre el efecto agudo, la disminución significativa en el peso corporal después de las pruebas en ambas condiciones fue causada principalmente por la sudoración. Esta pérdida de agua corporal induce cambios en los niveles de hematocrito debido a la pérdida del contenido de agua en plasma. Además, la mayor parte de la hemoconcentración que ocurre con el ejercicio máximo no se debe a la pérdida de líquido, sino al gran aumento de la presión arterial que causa la pérdida de líquido del volumen de plasma circulante. Estos aspectos generalmente inducen la hemoconcentración, lo que conduce a un aumento en la concentración de glóbulos rojos (Alis et al., 2015). Este fenómeno puede afectar el análisis de sustancias contenidas en la sangre. Para evitar esto, los valores posteriores a la prueba de los elementos estudiados, en esta tesis, se corrigieron para la hemoconcentración utilizando las ecuaciones de Dill y Costill (1974.

En relación al segundo periodo, la tasa de sudoración no varió en EG en normotermia o en hipertermia después de 9 sesiones de exposición al calor a altas temperaturas, al contrario de lo que se ha informado hasta la fecha, donde la aclimatación al calor aumentaría la tasa de sudoración (Lorenzo y Minson, 2010). Sin embargo, la tasa de sudoración aumentó significativamente en hipertermia con respecto a las pruebas en normotermia antes y después de la aclimatación en ambos grupos.

5.1. Magnesio

Las concentraciones obtenidas de Mg en suero en los dos periodos de investigación están dentro de los rangos establecidos por Malliaropoulos et al. (2013). Por su parte, las concentraciones de Mg en eritrocitos obtenidas en el primer periodo, son similares a los obtenidos en un estudio reciente en adultos sanos con la misma técnica (Lu et al., 2015). Los niveles de orina son similares a los reportados por Heitland and Köster (2006b) para adultos sanos con la misma técnica (ICP-MS).

Durante el ejercicio, se han observado cambios compartimentales de Mg, pero los datos para demostrar las variaciones de Mg inducidas por el ejercicio son inconsistentes. Parcialmente, dicha heterogeneidad puede atribuirse a diferencias en los diseños experimentales y la intensidad y duración del trabajo. Se sabe que el ejercicio afecta el metabolismo del Mg y hay una respuesta alterna, dependiendo de la intensidad del ejercicio (Setaro et al., 2014). Así, en este estudio, en el efecto agudo de la primera experimentación, sólo se encontraron cambios en Mg-C en eritrocitos en hipertermia. Sin embargo, en el estudio con exposición crónica al calor, en los efectos agudos se encontró una disminución en suero en las pruebas 1 y 2 en ambos grupos, y en las pruebas 3 y 4 en el GE tras las 9 sesiones de exposición al calor.

En atletas de balonmano de élite, el mayor tiempo dedicado al ejercicio a una intensidad baja a moderada se asoció con niveles más altos de Mg en plasma, mientras que un mayor tiempo dedicado al entrenamiento con >80% de frecuencia cardíaca residual se asoció con niveles más bajos de Mg ($r = 0.38$, $p < 0,01$) (Molina-Lopez et al., 2012), concordando con lo encontrado en las pruebas 1, 2 y 3**.** Según Nielsen y Lukaski (2006) durante el ejercicio intenso y el ejercicio moderado y prolongado, aumenta transitoriamente las concentraciones séricas y plasmáticas de Mg en un 5-15%, volviendo a su estado basal en un día (Volpe, 2015). Esta hipermagnesemia en plasma/suero puede ser consecuencia de la disminución del volumen plasmático (Soria et al., 2011). Estos cambios pueden depender de la contribución relativa del metabolismo anaeróbico a la energía total gastada durante el ejercicio (Laires and Monteiro, 2008). Por otro lado, se ha informado que el ejercicio submáximo se acompaña de hipomagnesemia (Monteiro et al., 2006). El ejercicio extenuante prolongado, especialmente en condiciones de calor,

puede provocar hipomagnesemia (Lijnen et al., 1988; Stendig-Lindberg et al., 1987), como se halló en la prueba 2 para ambos grupos y en las prueba 4 para el EG.

Los niveles bajos de Mg en plasma/suero se han explicado por varios mecanismos: redistribución de Mg a glóbulos rojos, adipocitos o miocitos; pérdida de orina debido al aumento de aldosterona, hormona antidiurética, hormona tiroidea y acidosis que reducen la reabsorción tubular de Mg o aumento de la lipólisis debido a aumentos en los niveles de catecolaminas inducidos por el ejercicio (Laires and Monteiro, 2008). Un desplazamiento transitorio de Mg al espacio intracelular durante el ejercicio es una explicación probable de una gran proporción de la hipomagnesemia (Laires and Monteiro, 2008). En este estudio hubo un incremento de la excreción urinaria en las pruebas 3 y 4 para el EG, por lo que la disminución de Mg-C sérico pudo ser debido al aumento de dicha excreción. Sin embargo, no hubo un aumento de excreción urinaria en las pruebas 1 y 2 donde también hubo una disminución de Mg-C sérico, por lo que no pudo haber sido debido a un aumento de la excreción sino a una redistribución hacia los eritrocitos, como se reflejó en el estudio agudo, donde incrementó el Mg-C (tabla 20). Además, tras la exposición al calor la concentración sérica basal de Mg disminuyó con respecto a los valores iniciales en el estudio.

En las variaciones de Mg con el ejercicio en los glóbulos rojos (RBC), se han informado hallazgos diferentes. Se reportó que los niveles de Mg en los glóbulos rojos aumentaron después de varios ejercicios (Doker et al., 2014) y se relacionaron con la mayor actividad metabólica durante el ejercicio, lo que induciría un desplazamiento del catión desde el compartimento plasmático. Por el contrario, se informó que los niveles de Mg de RBC disminuyeron (Laires and Alves, 1991) a medida que aumentaba la duración del ejercicio, el Mg pasaría del depósito de eritrocitos al plasma y luego a los músculos activos. Un aumento en el flujo de salida de Mg ionizado (Mg^{2+}) puede estar involucrado en la reducción del contenido total de Mg de los eritrocitos, particularmente en condiciones deficientes de Mg (Gunther, 2006). Con ejercicio prolongado (más de una hora) puede ocurrir hipomagnesemia como resultado del agotamiento del reservorio de eritrocitos. Varios estudios sugieren que los niveles bajos de Mg en los glóbulos rojos pueden persistir durante una temporada de entrenamiento (Laires and Monteiro, 2008). No obstante, la prueba que se realizó era de corta duración y máxima, por lo que una

distribución de Mg desde el suero a los eritrocitos puede ser la causa de dicha disminución.

Se supone que la concentración de Mg ionizado es un parámetro más sensible que el Mg total y, por lo tanto, debe proporcionar información más confiable sobre el estado y la regulación de los principales depósitos de Mg movilizables en el cuerpo. Sin embargo, solo se dispone de información limitada sobre los efectos del ejercicio sobre la fracción metabólica y reguladora de Mg^{2+}. Recientemente, Terink et al. (2018) demostraron que, al final de una prueba ergométrica en cinta rodante, tanto en la sangre total como el Mg $^{2+}$ sérico y el Mg total sérico disminuyeron. En contraste, Mooren, Golf, Lechtermann, & Völker (2005) informaron que tanto en los trombocitos como en los eritrocitos, el Mg^{2+} aumentó pero el Mg total no cambió, lo que hace improbable un cambio de Mg^{2+} entre el compartimento sanguíneo intra y extracelular. Este estudio también mostró cambios opuestos en la relación (Mg^{2+})/(Mg total) en el compartimento intracelular y extracelular después del ejercicio anaeróbico. En experimentos in vitro, cambios similares de Mg^{2+} en los dos compartimentos sanguíneos podrían imitarse mediante la aplicación de ácidos débiles como el ácido láctico y el propiónico. Estos autores concluyeron que los cambios en la fracción de Mg^{2+} deberían ser suficientes para influir en la señalización intracelular y los procesos metabólicos (Laires and Monteiro, 2008; Soria et al., 2011).

En orina, se ha informado que el aumento de los mecanismos de reabsorción urinaria podría compensar la pérdida de Mg a través del sudor ya que se han reportado estudios en los que hay un 36% y 83% de disminución de la concentración de Mg tras una maratón (Institute of Medicine of USA, 2006). Sin embargo, nuestros resultados entran en contradicción con esta afirmación, ya que, en los resultados obtenidos, tras la aclimatación en el EG se produjo un aumento de la excreción urinaria mientras que la excreción por sudor disminuyó en comparación a los valores antes de la exposición al calor.

Otros estudios muestran un aumento en el Mg urinario con el ejercicio. La excreción urinaria de Mg durante 24 h aumentó en un 21% en 13 hombres el día siguiente del ejercicio intermitente de alta intensidad (90% VO_2máx) hasta el agotamiento (Deuster et al., 1987). En este estudio, las pérdidas de orina se incrementaron significativamente tras

el ejercicio agudo de alta intensidad, pero sólo en el EG tras las 9 sesiones de exposición al calor.

Las concentraciones de Mg en sudor reportadas en situaciones de calor difieren en función del tiempo de exposición, tipo de ejercicio, temperatura y humedad. En este estudio, los niveles se han reportado para lo excretado en sudor tras la prueba y calculados para la excreción por hora.

Consolazio e al (1964) informaron que tras 7,5h de exposición pasiva al calor a 37-38ºC (65-73%HR) los niveles de Mg fueron de 7±2,9 mg/L. Dicho estudio reportó que los niveles fueron de 6,1±1,6 mg/L tras 16 días de exposición a 37,7ºC durante 7,5 h. En un estudio similar al nuestro, realizaron una aclimatación de 10 días caminando en condiciones hipertérmicas (45ºC, 20%RH) durante 100 minutos. Obtuvieron unos niveles inferiores de Mg en sudor, tanto en Mg (7,29±4,43 mg/L) como en Mg-C (4,43±3,64 mg/L), a los obtenidos en el presente estudio. Dicho estudio observó una disminución significativa de Mg y Mg-C en los valores del décimo día en sudor (Chinevere et al., 2008), como en el presente estudio. No obstante, el mismo grupo de investigación no reportó cambios en Mg tras la recogida de muestras con el protocolo de desinfección y limpieza de la piel para evitar la posible contaminación (Ely et al., 2013). Por el contrario, en este estudio sí se encontraron disminuciones significativas tras la aclimatación. Además, la aclimatación nuestra fue diferente, ya que no precisó de la realización de actividad física, pero por otro lado la exposición al calor fue a temperaturas mayores (45ºC frente a 100ºC). Poniendo así de manifiesto la validez del protocolo de aclimatación propuesto para la menor excreción de Mg en sudor. Sin embargo, dicha adaptación produce un aumento de la excreción del Mg por orina. Por lo que existe una disminución del Mg tanto en sujetos aclimatados como no aclimatados, siendo necesaria una suplementación de Mg en condiciones de calor.

5.2. Fósforo

Los resultados obtenidos en suero son superiores a los rangos normales establecidos por Malliaropoulos et al. (2013) (25-45 mg/L) para adultos, indicando una posible hiperfosfatemia en los sujetos del estudio. Sin embargo, son inferiores a los obtenidos

con una técnica similar (ICP-AES) en deportistas de élite de taekwondo (Patlar et al., 2011). Los niveles de orina eran similares a los obtenidos por Shinozaki et al., (2018) en hombres adultos.

La homeostasis del P durante el ejercicio en diferentes compartimentos ha sido poco estudiada. Maynar-Marino et al. (2015) realizaron un estudio comparando los niveles de P en suero en diferentes grupos: control, deportistas mixtos, deportistas aeróbicos, deportistas anaeróbicos y deportistas aeróbicos-anaeróbicos. Este estudio halló menores niveles en todos los grupos de deportistas en comparación al grupo control pudiendo ser debidas a las pérdidas por sudor. En contraste, otro estudio halló hiperfosfatemia en suero en 130 atletas de atletismo de élite (Malliaropoulos et al., 2013), como en este estudio.

En relación al efecto agudo del ejercicio, una investigación realizada en boxeadores no encontró diferencias tras 4 semanas de entrenamiento en boxeadores en los niveles basales de suero, sin embargo, sí hallaron un aumento significativo tras el ejercicio agudo (Karakukcu et al., 2013). Por otro lado, no se encontraron diferencias en el P sanguíneo en atletas de fondo tras 20 días corriendo una media de 28 km (Dressendorfer et al., 1982). Un estudio llevado a cabo en mujeres no encontró diferencias significativas en las concentraciones de P en suero tras un test aeróbico en cicloergómetro (Meacham et al., 1994). Baltaci et al. (2009) estudiaron las concentraciones de P en sangre tras 30 minutos nadando en aguas a 37ºC en ratas en diferentes grupos: basal, tras 30 minutos de ejercicio, después de 24 h tras 30’ de ejercicio y después de 48 h tras 30’ de ejercicio. Este estudio informó que los niveles eran mayores inmediatamente tras el ejercicio y 24 h después del ejercicio con respecto al basal, sin embargo volvían a los niveles iniciales tras 48 h después del ejercicio. Parece ser que la liberación al plasma/suero del P se produce en caso de que haya daño muscular (Lucas et al., 2015). En este estudio sólo se produjo un aumento en la prueba 4 para el EG, pudiendo ser debido a daño muscular.

En la excreción urinaria, Eskici et al. (2016) no encontraron diferencias pre-post ejercicio en jugadoras de voleibol, así como en este estudio, donde sólo se encontró un aumento tras la prueba 1 en el CG. En la misma línea, Meacham et al., (1994) no encontraron diferencias pre-post en mujeres sedentarias ni en mujeres atletas en la concentración urinaria de P tras la realización de un test para valorar la capacidad aeróbica en cicloergómetro.

En relación al sudor, Mitchell and Hamilton (1949) obtuvieron unos valores de P de 0,24 mg/ml tras la exposición de 7’5 h en una cámara acondicionada a una temperatura de 37-39ºC (65-73%RH) durante tres semanas. Estos autores informaron de que la eliminación de P por sudor no va decreciendo, como ocurrió en este estudio. Otro estudio que realizó 16 días de exposición tres hombres al calor durante 7,5 h/día a 37,7ºC reportó una media de 1,55±1,19mg/L del primer al cuarto día de 1,55±1,19mg/L frente a 1,09±0,87 del noveno al duodécimo día (Consolazio et al., 1964). No se han encontrado más estudios sobre la concentración de P en sudor en situaciones de calor para poder comparar nuestros resultados.

5.3. Hierro

Las concentraciones de Fe obtenidas en eritrocitos en el primer periodo son inferiores a las reportadas por Lu et al. (2015) con la misma técnica en adultos sanos, pudiendo indicar una deficiencia en los participantes de esta investigación. Por otro lado, los niveles séricos de Fe eran similares a los reportados por el estudio mencionado.

Se ha sugerido que las pérdidas de Fe en los atletas pueden ser mayores que las que ocurren en la población general (Williams, 2005), debido a factores como el aumento de la hemólisis (DellaValle and Haas, 2011), hemorragia gastrointestinal (Suedekum and Dimeff, 2005), sobreentrenamiento o sudoración excesiva (DeRuisseau et al., 2002). El ejercicio produce hemólisis, lo que aumenta el Fe en suero. Este fenómeno tiene su origen en la redistribución del flujo durante el ejercicio (Babic et al., 2001). Sin embargo, en la presente investigación, no se observó una disminución de hierro después de las pruebas a cualquier temperatura ni en suero ni en eritrocitos. Así, Skarpanska-Stejnborn et al. (2015) informaron una disminución insignificante en el suero y el eritrocito Fe después de una prueba de ejercicio máxima en remeros, pero encontraron un aumento significativo en los parámetros sistemáticos del metabolismo del hierro (TIBC, UIBC, sTfR). En un estudio similar (Doker et al., 2014), no hubo diferencias significativas en el suero de Fe entre el ejercicio previo y posterior al ejercicio y 1 h más tarde en los controles sedentarios y los nadadores aficionados y de élite. En contraste con estos resultados, un estudio reciente mostró una caída de Fe en sangre significativamente más baja después del ejercicio de alta intensidad en atletas de élite en remeros masculinos y femeninos (Bauer et al., 2018). Similarmente, Pattini et al. (1990) observaron un decrecimiento del Fe sérico

en esquiadores de fondo después del ejercicio. Sin embargo, estos estudios mencionados no corrigieron los datos de hemoconcentración en suero y eritrocitos. Así, en este estudio no se encontraron diferencias significativas en el suero en ninguna de las pruebas realizadas en las dos condiciones térmicas. Este hecho pudo ser debido a que la prueba fue llevada a cabo en cicloergómetro, habiendo una menor participación de músculos y no siendo suficiente para que hubiese cambios en las concentraciones séricas. Además, parece ser que los cambios se suelen producir en atletas de élite mientras que los participantes de este estudio no eran atletas, por lo que sería otra posible causa de que no hubiera cambios en el metabolismo de Fe. Por otro lado, existe una disminución sérica de Fe como respuesta al ejercicio prolongado (Taylor et al., 1987). Esto se podría deber a una absorción de Fe por los tejidos, reduciendo el líquido extracelular y disponible para la glándula sudorípara (DeRuisseau et al., 2002). Debido a que nuestra prueba tenía una duración de alrededor de 20 minutos, puede ser otra razón por la que no hubo cambios séricos en las concentraciones de Fe en casi todos los test.

En ambientes extremos, concretamente en hipoxia, el metabolismo del Fe no se ve afectado en atletas de resistencia moderadamente entrenados (Govus et al., 2014), como en la hipertermia en esta investigación. Por el contrario, Wang et al. (2012) observaron una menor concentración de Fe en plasma después de 1 semana de entrenamiento de baloncesto de alta intensidad en ambientes cálidos y húmedos. Sin embargo, esto podría deberse a que la alta intensidad y el aumento de la sudoración durante el ejercicio en el calor pueden disminuir los niveles de hierro. Sin embargo, en dicho artículo no se menciona si se realizó la corrección para la hemoconcentración.

En orina, los niveles de excreción urinaria aumentaron significativamente tras la realización de una maratón (Jablan et al., 2017). En este estudio hubo un aumento de la excreción urinaria también en las pruebas 2, 3 y 4 en el CG. No obstante, en el EG el aumento de la excreción en las pruebas se produjo tras las 9 sesiones de exposición al calor. Este aumento también ocurrió en la excreción urinaria Mg, pudiendo existir un mecanismo provocado por la exposición al calor que indica en el aumento de la excreción de estos elementos.

En relación al sudor, Waller y Haymes (1996) analizaron el sudor en atletas con tres protocolos: sentados a 40ºC (HR), realizando actividad física al 50% VO_2max a 25ºC (NE) y realizando ejercicio al 50% VO_2max a 35ºC (HE). Se halló mayor concentración de Fe en los grupos HR y NE en comparación al grupo HE. Además, durante el ejercicio la concentración de Fe en sudor disminuyó significativamente de los 30 minutos a los 60 minutos. Aunque la exposición al calor realizada en este estudio fue pasiva, las posibles pérdidas de Fe por sudor no afectaron al Fe sérico basal. En la misma línea, DeRuisseau et al. (2002) informaron de dicha disminución de los 30 minutos a los 60 minutos. No obstante, se ha sugerido que la concentración de Fe en sudor estaba elevada en las secreciones iniciales del sudor debido a restos de Fe celular y Fe ambiental (Brune et al., 1986). Wheeler et al. (1973) atribuyeron la disminución de Fe en sudor a un aumento en la tasa de sudoración, porque la pérdida de Fe en sudor se mantuvo. Es por esta razón, que los datos se expresan en mg/h, a fin de evitar este error. Otra explicación es un mecanismo de conservación por la exposición al calor (Petersen et al., 2010). Esto se podría deber a una absorción de Fe por los tejidos, recolectando el líquido extracelular y disponible para la glándula sudorípara. Chinevere et al. (2008) tras 10 días de ejercicio y aclimatación al calor, observaron como los valores de Fe y Fe-C en sudor tendían a bajar, pero no llegaron a ser significativos. Fe no sufrió cambios significativos tras las nueve sesiones de HEHT en este estudio, sin embargo, sí hubo una caída significativa de Fe-C. Lo que indicaría una posible adaptación fisiológica al calor.

5.4. Cobre

Las concentraciones obtenidas de Cu en suero son inferiores a las encontradas por Lu et al. (2015) con la misma técnica para el plasma. No obstante, se encuentran dentro de los rangos saludables establecidos por (Wolinsky and Driskell, 2005). Por su parte los eritrocitos se encuentran en una menor concentración a la reportada con la misma técnica en hombres adultos sanos (Chatterjea and Shinde, 2011; Lu et al., 2015). En lo que respecta a la orina, los niveles son similares a los reportados por Heitland and Köster (2006b) con la misma técnica (ICP-MS) en adultos sanos.

Los resultados obtenidos por las investigaciones sobre el efecto agudo del ejercicio sobre la concentración de Cu en suero son dispares. Por un lado, Granell (2014) encontró un encontró un aumento en las concentraciones séricas de Cu ($p = 0.002$) y de orina ($p < 0.05$)

después de 40 minutos de ejercicio aeróbico en mujeres. Simultáneamente, Anderson et al. (1995) observaron un aumento de la concentración de Cu corregido para la hemoconcentración en suero tras el ejercicio agudo en hombres no entrenados y moderadamente entrenados. Un estudio reciente encontró un aumento de Cu tras un partido de fútbol en jóvenes jugadores de fútbol entrenados, pero no realizaron la corrección para la hemoconcentración (Algul et al., 2019). Otro estudio informó de un aumento de Cu tras el ejercicio, pero los valores volvían a sus valores iniciales tras 30' de recuperación (Bordin et al., 1993). Por su parte, Munoz et al. (2018) informaron de un aumento de la concentración de Cu no corregida, pero la significación desaparecía al hacer la corrección para la hemoconcentración en el grupo control. En esta investigación, ocurrió algo similar, en el Cu sin corrección hubo un aumento en ambos grupos en las diferentes pruebas, pero la significación desaparecía en el Cu-C. Además, los participantes de este estudio tenían características similares a los controles del estudio de Munoz et al. (2018). Además, dicho estudio mencionó que los cambios sí se produjeron en atletas. En este estudio ni la prueba en condiciones hipertérmicas, ni las nueve sesiones de exposición al calor indujeron cambios en la concentración sérica de Cu-C tras el ejercicio, entrando en concordancia con los resultados reportados por Wang et al. (2012), quiénes no obtuvieron cambios en el Cu sérico tras una semana de entrenamiento de alta intensidad en jugadores de baloncesto en condiciones de calor (27.30ºC; >100%RH). Similarmente a estos resultados, Pulur (2017) no encontró diferencias en el cobre sérico tras el ejercicio interválico de resistencia, ejercicio de fuerza máxima y ejercicio de potencia en jugadores de baloncesto. No obstante, nuestros valores séricos basales tras la exposición repetida al calor, fueron mayores con respecto a las concentraciones iniciales del estudio en el EG.

Sin embargo, sí hubo una disminución del Cu-C en normotermia en el EG. En la misma línea Baydil (2013) halló un diminución de Cu sérico en mujeres tras un test incremental hasta la extenuación. Otro estudio llevado a cabo en participante activos informó también de una disminución sérica tras la realización del protocolo de Bruce (Patlar et al., 2014). No obstante, no se menciona en dichas investigaciones si se hizo o no la corrección para la hemoconcentración.

Se ha asociado un incremento de la excreción urinaria con el ejercicio (Institute of Medicine of USA, 2006). Así, Granell (2014) informó de un aumento en la concentración de Cu en orina tras el ejercicio aeróbico, como en este estudio en la prueba 1 y 3 para el CG. En la misma línea, otro estudio informó de un aumento Cu en orina tras el ejercicio intenso (Kikukawa and Kobayashi, 2002). Munoz et al. (2018) informó de un incremento de Cu urinario tras el ejercicio agudo en atletas, pero no en controles. Por otro lado, un estudio reciente no halló cambios post-ejercicio en los niveles urinarios de Cu (Eskici et al., 2016) en mujeres. En este estudio, en el EG, el incremento de excreción urinaria de Cu se produjo tras el periodo de exposición al calor como en otros metales y minerales estudiados en esta tesis doctoral. Es por ello, que la exposición a la hipertermia produce un aumento de la excreción urinaria de ciertos elementos.

En lo que respecta al sudor, como se ha mencionado anteriormente, un estudio informó de mayores pérdidas de Cu en sudor en verano con respecto al invierno (Hoshi et al., 2002). Otra investigación observó una disminución significativa del cobre después de diez días de exposición en condiciones de estrés por calor (37.8 ° C, 50% de humedad) (Consolazio et al., 1964). Por el contrario, Montain et al. (2007) no revelaron diferencias significativas en el sudor en el ejercicio en tapiz rodante ni en hipertermia (35 ° C, 30%HR), ni en normotermia (27 ° C, 40%HR). Una investigación reciente concluyó que no hubo alteraciones en la concentración de Cu en el sudor con el entrenamiento (Saran et al., 2018). Por el contrario, Chinevere et al. (2008) encontraron una disminución en Cu después de diez días de aclimatación al calor a 45ºC (20% HR). Posteriormente, Ely et al. (2013) sometieron a los participantes a un protocolo similar al estudio anterior (100 minutos caminando continuamente en tapiz rodante, 45ºC, 20% HR), sin encontrar diferencias de Cu en el sudor después de diez días de aclimatación ni en las muestras recogidas en la superficie sin lavar ni en la superficie lavada. Nosotros tampoco hallamos diferencias en la concentración de sudor entre la prueba 2 y la prueba 4, realizadas en hipertermia. Cabe destacar que en esta tesis doctoral la zona donde se recogieron las muestras de sudor fueron lavadas previamente.

5.5. Selenio

Los niveles basales de Se en eritrocito obtenidos en todos los participantes de este estudio fueron inferiores a los reportados con la misma técnica (ICP-MS) por Lu et al. (2015). Estos mismos autores reportaron unos niveles inferiores de Se en plasma con respecto a los obtenidos en esta investigación. Sin embargo, nuestros datos están dentro del rango establecido por Baltaci et al. (2016). Con respecto a la orina, los niveles fueron similares a un estudio en hombres adultos sanos con la misma técnica (Heitland and Köster, 2006b).

El metabolismo del selenio en el cuerpo puede cambiar durante el ejercicio. Estos cambios suelen producirse en respuestas al ejercicio agudo (Maynar et al., 2018b). En los seres humanos, las concentraciones de lactato aumentan debido al aumento del ejercicio (Grant et al., 2002).

Se ha demostrado una correlación negativa entre el pH y el ácido láctico en la sangre (Rodas et al., 2000). Así, la selenoproteína P se une más a las células endoteliales en la acidosis (Baltaci et al., 2016). Por lo tanto, la disminución del selenio sérico posterior al ejercicio puede estar asociada con la transferencia de lactato del músculo a la sangre en ejercicio (Rodas et al., 2000). Además, se ha reportado una correlación negativa entre los niveles de selenio antes y después del ejercicio. Esta correlación negativa también se aplica a la frecuencia cardíaca máxima. Esto puede estar asociado con la morfología cardiaca de los atletas, así como con los efectos de diferentes deportes (Baltaci et al., 2016). Se informó que los individuos con frecuencias cardíacas altas tenían niveles bajos de selenio (D'Andrea et al., 2002). Dos estudios recientes observaron también bajos niveles basales del Se en suero en atletas con respecto al grupo control (Maynar et al., 2018a; Maynar et al., 2018b). Se sugirió que tanto los niveles séricos de selenio como la frecuencia cardíaca volvieron a los valores normales después de 4 semanas de suplementación de selenio (Shu, 1989). Emre et al. (2004) también mostraron resultados similares. Sin embargo, aunque hubo cambios en la concentración de Se en ambos grupos tras las pruebas realizadas, dichas significaciones desaparecían tras la corrección para la hemoconcentración. La literatura sobre el efecto agudo del ejercicio sobre este elemento es limitada. Singh et al. (1991) informaron de una disminución significativa en el plasma ($p < 0.05$) después de un programa de entrenamiento riguroso de cinco días. Otros dos estudios posteriores también encontraron unas disminución de Se sérico tras el ejercicio

(Emre et al., 2004; Margaritis et al., 2005). Este efecto pudo deberse a un cambio en el almacenamiento de selenio debido a una necesidad vital para la protección antioxidante de los tejidos durante el ejercicio (Lamprecht et al., 2009). Recientemente, Maynar et al. (2018b) informaron de cambios en el suero de Se después del ejercicio agudo pero no con los valores con corrección de hematocrito como en este estudio. Otro estudio, observó un aumento gradual de Se plasma después de 1 semana de entrenamiento de baloncesto de alta intensidad en un ambiente cálido y húmedo (Wang et al., 2012). Sin embargo, en este estudio, el Se sérico no se alteró después de la prueba. Además, los valores basales antes de la prueba 3 fueron inferiores a los basales de la prueba 1 en el EG, pudiendo ser este cambio debido a la exposición repetida al calor. Doker et al., (2014) hallaron un aumento de la concentración de Se sérico tras el ejercicio agudo en nadadores entrenados, pero no en sujetos controles. En la misma línea, Patlar et al. (2014) también hallaron un incremento de Se en suero tras la realización del protocolo de Bruce. Otros dos estudios posteriores informaron también de un aumento de Se en plasma tras el ejercicio incremental hasta el agotamiento en atletas entrenados (Soria et al., 2016, 2015). No obstante, dichos estudios no informaron si se corrigieron o no los datos para la hemoconcentración. No se encontró ninguna investigación actual sobre el selenio después del ejercicio en hipertermia en la literatura para comparar con los datos de esta investigación.

En relación a la orina, un estudio reciente no encontró cambios ni en sujetos controles ni en atletas tras la prueba incremental máxima hasta el agotamiento (Maynar et al., 2018b). Eskici et al. (2016) encontraron una disminución también tras el ejercicio físico en mujeres. Por otro lado, Singh et al. (1991) informaron de que el Se en orina no se vio afectado tras 5 días de ejercicio y estrés psicológico. En este estudio, en el primer periodo, no se observaron cambios ni en normotermia ni en hipertermia. En el segundo periodo de investigación, hubo un incremento en la excreción de Se en el CG en la prueba 2 y en el EG en las pruebas 3 y 4 tras las 9 sesiones de exposición al calor. Como sucede con otros elementos estudiados, la exposición a la hipertermia induce un incremento de Se tras el ejercicio en normotermia e hipertermia.

En lo que concierne al sudor, Levander et al., (1983) informaron de que la excreción de este elemento a través del sudor no se vio afectada por el incremento de su ingesta. En hipertermia, se detectó una pérdida de 340 μg de selenio después de 8 h de exposición al

calor a 37.8 ° C en hombres (Consolazio et al., 1964). Además, estos autores reportaron que la concentración de Se en sudor no se vio afectada tras la exposición al calor durante 16 días, como en este estudio. Por otro lado, Tang et al. (2016) observaron que a mayor temperatura de exposición al calor, mayores eran las pérdidas de Se en sudor. En la literatura científica no se han encontrado más estudios relacionados con la exposición al calor y la concentración de este metal en sudor.

5.6. Zinc

Los niveles obtenidos de Zn en eritrocitos en este estudio son inferiores a los reportados por la misma técnica, mientras que los niveles en suero son similares a los informados en plasma (Lu et al., 2015). La concentración de Zn en orina está dentro del rango que obtuvieron Heitland and Köster (2006b) para adultos sanos.

Se puede asumir que pueden producirse desplazamientos funcionales de Zn entre los tejidos durante el ejercicio. Así, existe un flujo de redistribución de Zn de doble dirección entre el plasma/suero y los eritrocitos durante el ejercicio que va a depender del tipo de ejercicio físico, el estado de entrenamiento, duración del ejercicio y temperatura ambiental (Chu and Samman, 2014). Por esa razón, parece bastante difícil determinar los efectos del ejercicio sobre el nivel de Zn, si nos guiamos por sus niveles plasmáticos. Una revisión reciente reveló un incremento de 0,45 μmol/L de la concentración de Zn en suero después del ejercicio aeróbico (Chu et al., 2016). Los cambios están influidos por la intensidad del ejercicio y el entrenamiento, siendo mayores en estudios donde los test son máximos (Chu et al., 2016). En estudios transversales, parece no haber diferencias significativas en los niveles de Zn en plasma entre los atletas y la población en general (Cordova and Navas, 1998). Sin embargo, un estudio reciente reveló la importancia de corregir los datos por hemoconcentración (Maynar et al., 2018b). De esta manera, cuando los niveles séricos no eran corregidos no se observaron cambios séricos en los niveles de Zn tras ejercicio ni en controles ni en atletas, pero una vez realizada la corrección para la hemoconcentración se hallaron diferencias significativas en el grupo de atletas. Así, nuestros resultados reflejan un aumento de Zn en el CG en la prueba 3 mientras que el EG incrementó tras la prueba 4. Sin embargo, las significaciones desaparecían después de aplicar las correcciones para la hemoconcentración. Los deportes de alto impacto que resultan en un mayor nivel de daño muscular pueden conducir a mayores cantidades de

Zn liberado de las células musculares (Chu and Samman, 2014). Los atletas en disciplinas aeróbicas, como los triatletas o los corredores de larga distancia, son más propensos a mostrar signos de redistribución de Zn del plasma a los eritrocitos en comparación con los de entrenamiento predominantemente anaeróbico (Koury et al., 2004). Además, la Cu-Zn-SOD parece estar regulada positivamente como resultado de la adaptación al ejercicio. Las correlaciones entre la actividad eritrocítica-Zn, -metalotioneína y -SOD en atletas de élite enfatizan aún más el requerimiento de Zn en el desarrollo de la adaptación antioxidante en los eritrocitos (Chu and Samman, 2014). Los participantes de nuestro estudio no eran atletas entrenados, siendo una de las posibles razones por las que no se obtuvieron cambios significativos.

Igualmente, parece ser que en las actividades de larga duración provocan que la concentración de este mineral disminuya mientras que en las actividades cortas pero intensas hay un aumento de los niveles de Zn plasmáticos (Van Rij et al., 1986; Vincent et al., 2019). Pudiendo ser esta otra razón por la que no se obtuvieron modificaciones significativas en las concentraciones, ya que nuestra prueba duraba alrededor de 20 minutos.

En relación a las vías de excreción, la orina parece ser una ruta minoritaria, encontrándose los valores entre 0,4-0,7 mg/día (Institute of Medicine of USA, 2006). En orina, tras el ejercicio agudo existen resultados contradictorios, ya que en algunos estudios se reportan incrementos de este elemento (Anderson et al., 1984; Granell, 2014; Kaya, 2008), otros no informaron de cambios de su concentración (Anderson et al., 1995; Deuster et al., 1991). Parece ser que la diferencia sea debido a que el ejercicio sea máximo o no (Chu et al., 2016). Por otro lado, Maynar et al. (2018b) observaron cambios en la excreción urinaria de Zn en atletas, pero no en sujetos controles. Por lo que al igual que en el suero parece ser que incide el tipo de ejercicio y el estado de forma del sujeto. En este estudio en el CG disminuyó tras la prueba 1, pero aumentó en la prueba 3, ambas pruebas en normotermia. En el EG, al igual que otros elementos, incrementó tras el periodo de exposición al calor en la prueba 3, y tras la prueba 4 fue mayor con respecto a después de la prueba 2. Ejerciendo así la exposición repetida al calor un incremento de la excreción por orina de este metal tras el ejercicio. Se ha sugerido que el ejercicio en calor puede que aumente la excreción de Zn debido a un aumento del catabolismo de las

proteínas musculares, ya que se eleva la carga de aminoácidos filtrados por el riñón (Coates et al., 2010).

Se ha mencionado que el aumento de la sudoración puede conducir a una hipozincemia (Driskell and Wolinsky, 2016). Aruoma et al. (1988) informaron de concentraciones de Zn en el sudor en la parte posterior del cuerpo de 7.3–8.8 mol/l. Parece que se producen aumentos en el sudor de Zn, como en la orina, a través del daño muscular (Cordova and Navas, 1998). Por otro lado, otros autores informan que la excreción de Zn disminuye con el tiempo de ejercicio (K C DeRuisseau et al., 2002; Montain et al., 2007; Tipton et al., 1993). Un estudio investigó las concentraciones de Zn en el sudor en invierno (25 ° C) y en verano (35°C) sin encontrar cambios significativos (Hoshi et al., 2002). Por el contrario, Tang et al. (2016) encontraron concentraciones más altas de Zn a temperaturas más altas en los trabajadores en turnos de 8 h. En relación con la exposición repetida al calor, Consolazio et al. (1964) observaron valores de excreción de 1.83 mg/h, disminuyendo a 0.29.-0.32 mg/h después de la aclimatación a 37.8°C. Sin embargo, estudios recientes no han encontrado cambios significativos en sujetos aclimatados (Chinevere et al., 2008; Ely et al., 2013). En este estudio hubo niveles más bajos de Zn excretados por el sudor después del periodo de exposición al calor en el EG, que se contrarrestan con una mayor excreción urinaria.

Por último, esta tesis doctoral tuvo limitaciones a lo largo de su realización. La primera limitación fue el número de participantes, donde un mayor número hubiera ayudado a obtener resultados más concluyentes. Otra limitación fue que no se registró la ingesta nutricional de los participantes, debido a que estos no seguían un patrón semanal de comida y no resultó posible controlar adecuadamente.

6. CONCLUSIONES

Las conclusiones se presentan en relación a cada uno de los objetivos planteados en esta tesis doctoral.

1. Objetivo 1
    a. Existe una disminución del Mg sérico en condiciones de hipertermia (42ºC). La concentración de Mg no se ve afectada en hipertermia ni en orina ni en eritrocitos
    b. Los niveles de los elementos estudiados (Mg, P, Cu, Fe, Se y Zn) no se ven afectados por el ejercicio agudo en normotermia en ninguna de las tres matrices (suero, orina y eritrocitos).
    c. El ejercicio agudo en hipertermia no afecta a las concentraciones de P, Cu, Fe, Se y Zn en orina, eritrocitos y suero.
    d. Los niveles en suero y eritrocitos deben ser corregidos para la hemoconcentración.
2. Objetivo 2
    a. La exposición repetida al calor a altas temperaturas (100ºC) no afecta a los niveles basales de Mg, P, Cu, Fe, Se y Zn en Orina.
    b. La concentración de Mg y Se en suero disminuyen tras 9 sesiones de exposición al calor a altas temperaturas.
    c. Los niveles de Cu en suero aumentan las tras la exposición repetida al calor.
    d. Las concentraciones de P, Fe y Zn en basal no sufren cambios tras el periodo de exposición al calor.
    e. La exposición repetida al calor a altas temperaturas puede inducir a una caída sérica de Mg tras el ejercicio en normotermia e hipertermia, así como un incremento de P en suero tras el ejercicio en hipertermia.
    f. La aclimatación a altas temperaturas puede causar un incremento de la excreción urinaria de Mg, Cu, Zn, y Se tras el ejercicio en normotermia y de Fe, Cu, Zn y Se después de la actividad física en condiciones hipertérmicas.
    g. La excreción de Mg, Fe y Zn por sudor es menor en el ejercicio en condiciones hipertérmicas tras un periodo de 9 sesiones de exposición al calor a altas temperaturas.

6. CONCLUSIONS

The conclusions are presented in relation to each of the objectives set out in this doctoral thesis.

1. Objective 1
   a. There is a decrease in serum Mg under conditions of hyperthermia (42°C). Mg concentration is not affected in hyperthermia either in urine or in erythrocytes
   b. The levels of the elements studied (Mg, P, Cu, Fe, Se and Zn) are not affected by acute exercise in normothermia in any of the three matrices (serum, urine and erythrocytes).
   c. Acute exercise in hyperthermia does not elicit changes in the concentrations of P, Cu, Fe, Se and Zn in urine, erythrocytes and serum.
   d. Serum and erythrocyte concentrations should be corrected for hemoconcentration

2. Objective 2
   a. Repeated exposure to heat at high temperatures (100°C) does not affect baseline levels of Mg, P, Cu, Fe, Se and Zn in urine.
   b. Mg and Se concentration of serum decrease after 9 sessions of heat exposure at high temperatures.
   c. Serum Cu levels increase after repeated heat exposure.
   d. Basal P, Fe and Zn concentrations remain unchanged after the heat exposure period.
   e. Repeated exposure to heat at high temperatures may induce a serum Mg drop after exercise in normothermia and hyperthermia, as well as an increase in serum P after exercise in hyperthermia.
   f. Acclimation to high temperatures may cause increased urinary excretion of Mg, Cu, Zn, and Se after exercise in normothermia and of Fe, Cu, Zn and Se after physical activity in hypertensive conditions.
   g. Excretion of Mg, Fe and Zn through sweat is lower in exercise under hyperthermic conditions after a period of 9 sessions of exposure to heat at high temperature.

7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

REFERENCES

Abdel-Aal, H.K., 2018. Magnesium: From Resources to Production. CRC Press, Boca Ratón.

Algul, S., Bengu, A.S., Baltaci, S.B., Ozcelik, O., 2019. Effects of morning and nocturnal soccer matches on levels of some trace elements in young trained males. Cell. Mol. Biol. 65, 32–36.

Alis, R., Sanchis-Gomar, F., Primo-Carrau, C., Lozano-Calve, S., Dipalo, M., Aloe, R., Blesa, J.R., Romagnoli, M., Lippi, G., 2015. Hemoconcentration induced by exercise: Revisiting the Dill and Costill equation. Scand. J. Med. Sci. Sports 25, E630–E637. https://doi.org/10.1111/sms.12393

Alon, U.S., 2011. Clinical practice. Eur. J. Pediatr. 170, 545–554.

Amanzadeh, J., Reilly Jr, R.F., 2006. Hypophosphatemia: an evidence-based approach to its clinical consequences and management. Nat. Rev. Nephrol. 2, 136.

Anderson, G.J., Lu, Y., Frazer, D.M., Collins, J.F., 2020. Iron; Intestinal Absorption, in: Kuipers, E.J.B.T.-E. of G. (Second E. (Ed.), Academic Press, Oxford, pp. 301–311. https://doi.org/https://doi.org/10.1016/B978-0-12-801238-3.65641-6

Anderson, R.A., Bryden, N.A., Polansky, M.M., Deuster, P.A., 1995. Acute exercise effects on urinary losses and serum concentrations of copper and zinc of moderately trained and untrained men consuming a controlled diet. Analyst 120, 867–870.

Anderson, R.A., Polansky, M.M., Bryden, N.A., 1984. Acute effects on chromium, copper, zinc, and selected clinical variables in urine and serum of male runners. Biol. Trace. Elem. Res. 6, 327–336. https://doi.org/10.1007/bf02989240

Andrews, N.C., Schmidt, P.J., 2007. Iron homeostasis. Annu. Rev. Physiol. 69, 69–85.

Angeli, J.P.F., Conrad, M., 2018. Selenium and GPX4, a vital symbiosis. Free Radic. Biol. Med. 127, 153–159.

Arikan, D.C., Coskun, A., Ozer, A., Kilinc, M., Atalay, F., Arikan, T., 2011. Plasma selenium, zinc, copper and lipid levels in postmenopausal Turkish women and their relation with osteoporosis. Biol. Trace. Elem. Res. 144, 407–417. https://doi.org/10.1007/s12011-011-9109-7

Armstrong, L.E., Maresh, C.M., 1991. The induction and decay of heat acclimatisation in trained athletes. Sport. Med. 12, 302–312.

Arnér, E.S.J., Holmgren, A., 2000. Physiological functions of thioredoxin and thioredoxin reductase. Eur. J. Biochem. 267, 6102–6109.

Aruoma, O.I., Reilly, T., MacLaren, D., Halliwell, B., 1988. Iron, copper and zinc concentrations in human sweat and plasma; the effect of exercise. Clin. Chim. Acta 177, 81–87.

Babic, Z., Papa, B., Sikirika-Bosnjakovic, M., Prkacin, I., Misigoj-Durakovic, M., Katicic, M., 2001. Occult gastrointestinal bleeding in rugby player. J Sport. Med. Phys. Fit. 41, 399–402.

Baker, J.S., McCormick, M.C., Robergs, R.A., 2010. Interaction among skeletal muscle metabolic energy systems during intense exercise. J. Nutr. Metab. https://doi.org/10.1155/2010/905612

Baltaci, A.K., Mogulkoc, R., Akil, M., Bicer, M., 2016. Review - Selenium - Its metabolism and relation to exercise. Pak. J. Pharm. Sci. 29, 1719–1725.

Baltaci, A.K., Uzun, A., Kilic, M., Mogulkoc, R., 2009. Effects of acute swimming exercise on some elements in rats. Biol Trace Elem Res 127, 148–153. https://doi.org/10.1007/s12011-008-8232-6

Baltaci, A.K., Yuce, K., Mogulkoc, R., 2018. Zinc Metabolism and Metallothioneins. Biol. Trace Elem. Res. 183, 22–31. https://doi.org/10.1007/s12011-017-1119-7

Barbagallo, M., Di Bella, G., Brucato, V., D'Angelo, D., Damiani, P., Monteverde, A., Belvedere, M., Dominguez, L.J., 2014. Serum ionized magnesium in diabetic older persons. Metabolism 63, 502–509. https://doi.org/10.1016/j.metabol.2013.12.003

Barbagallo, M., Dominguez, L.J., 2007. Magnesium metabolism in type 2 diabetes mellitus, metabolic syndrome and insulin resistance. Arch. Biochem. Biophys. 458, 40–47. https://doi.org/10.1016/j.abb.2006.05.007

Bauer, P., Zeissler, S., Walscheid, R., Frech, T., Hillebrecht, A., 2018. Acute effects of high-intensity exercise on hematological and iron metabolic parameters in elite male and female dragon boating athletes. Phys. Sport. 1–7. https://doi.org/10.1080/00913847.2018.1482187

Baydil, B., 2013. Serum macro-micro element responses to acute maximal physical exercise. World Appl. Sci. J. 23, 945–949.

Beisel, W.R., Goldman, R.F., Joy, R.J., 1968. Metabolic balance studies during induced hyperthermia in man. J. Appl. Physiol. 24, 1–10. https://doi.org/10.1152/jappl.1968.24.1.1

Beller, G.A., Maher, J.T., Hartley, L.H., Bass, D.E., Wacker, W.E., 1975. Changes in serum and sweat magnesium levels during work in the heat. Aviat Sp. Env. Med 46, 709–712.

Bennett, L.A.T., Johnson, J.M., Stephens, D.P., Saad, A.R., Kellogg Jr, D.L., 2003. Evidence for a role for vasoactive intestinal peptide in active vasodilatation in the cutaneous vasculature of humans. J. Physiol. 552, 223–232.

Berndt, T.J., Schiavi, S., Kumar, R., 2005. "Phosphatonins" and the regulation of phosphorus homeostasis. Am. J. Physiol. Physiol. 289, F1170–F1182.

Blaine, J., Chonchol, M., Levi, M., 2015. Renal control of calcium, phosphate, and magnesium homeostasis. Clin. J. Am. Soc. Nephrol. 10, 1257–1272. https://doi.org/10.2215/cjn.09750913

Bordin, D., Sartorelli, L., Bonanni, G., Mastrogiacomo, I., Scalco, E., 1993. High intensity physical exercise induced effects on plasma levels of copper and zinc. Biol Trace Elem Res 36, 129–134. https://doi.org/10.1007/bf02783171

Bouzid, M.A., Hammouda, O., Matran, R., Robin, S., Fabre, C., 2015. Influence of physical fitness on antioxidant activity and malondialdehyde level in healthy older adults. Appl. Physiol. Nutr. Metab. 40, 582–589.

Brokenshire, C.S., Armstrong, N., Williams, C.A., 2009. The reliability of adolescent thermoregulatory responses during a heat acclimation protocol. J. Sports Sci. Med. 8, 689.

Brothers, R.M., Bhella, P.S., Shibata, S., Wingo, J.E., Levine, B.D., Crandall, C.G., 2009. Cardiac systolic and diastolic function during whole body heat stress. Am. J. Physiol. Circ. Physiol. 296, H1150–H1156. https://doi.org/10.1152/ajpheart.01069.2008

Brubaker, P.H., Kaminsky, L.A., Whaley, M.H., 2002. Coronary artery disease: essentials of prevention and rehabilitation programs. Human Kinetics Publishers, Champaign.

Brune, M., Magnusson, B., Persson, H., Hallberg, L., 1986. Iron losses in sweat. Am. J. Clin. Nutr. 43, 438–443. https://doi.org/10.1093/ajcn/43.3.438

Buono, M.J., Krippes, T., Kolkhorst, F.W., Williams, A.T., Cabrales, P., 2016. Increases in core temperature counterbalance effects of hemoconcentration on blood viscosity during prolonged exercise in the heat. Exp. Physiol. 101, 332–342. https://doi.org/10.1113/ep085504

Buono, M.J., Martha, S.L., Heaney, J.H., 2009. Peripheral sweat gland function is improved with humid heat acclimation. J. Therm. Biol. 34, 127–130.

Campbell, W.W., Anderson, R.A., 1987. Effects of aerobic exercise and training on the trace minerals chromium, zinc and copper. Sport. Med 4, 9–18. https://doi.org/10.2165/00007256-198704010-00002

Casadio, J.R., Kilding, A.E., Cotter, J.D., Laursen, P.B., 2017. From lab to real world: heat acclimation considerations for elite athletes. Sport. Med. 47, 1467–1476.

Caterina, M.J., 2007. Transient receptor potential ion channels as participants in thermosensation and thermoregulation. Am. J. Physiol. Integr. Comp. Physiol. 292, R64–R76.

Caterina, M.J., Schumacher, M.A., Tominaga, M., Rosen, T.A., Levine, J.D., Julius, D., 1997. The capsaicin receptor: a heat-activated ion channel in the pain pathway. Nature 389, 816.

Chang, A.R., Anderson, C., 2017. Dietary Phosphorus Intake and the Kidney. Annu. Rev. Nutr. 37, 321–346. https://doi.org/10.1146/annurev-nutr-071816-064607

Chapuis-Lardy, L., Le Bayon, R.-C., Brossard, M., López-Hernández, D., Blanchart, E., 2011. Role of soil macrofauna in phosphorus cycling, in: Phosphorus in Action. Springer, Berlin, pp. 199–213.

Charlot, K., Faure, C., Antoine-Jonville, S., 2017. Influence of hot and cold environments on the regulation of energy balance following a single exercise session: a mini-review. Nutrients 9, 592.

Chatterjea, M.N., Shinde, R., 2011. Textbook of medical biochemistry. Jaypee Brothers Medical Publishers, New Delhi.

Cheikh, M., Makhlouf, K., Ghattassi, K., Graja, A., Ferchichi, S., Kallel, C., Houda, M., Souissi, N., Hammouda, O., 2019. Melatonin ingestion after exhaustive late-evening exercise attenuate muscle damage, oxidative stress, and inflammation during intense short term effort in the following day in teenage athletes. Chronobiol. Int. 1–12.

Chen, T.-I., Tsai, P.-H., Lin, J.-H., Lee, N.-Y., Liang, M.T.C., 2013. Effect of short-term heat acclimation on endurance time and skin blood flow in trained athletes. Open access J. Sport. Med. 4, 161.

Cheng, W.-H., Lei, X.G., 2016. Selenium: basic nutritional aspects, in: Molecular, Genetic, and Nutritional Aspects of Major and Trace Minerals. Elsevier, Boston, pp. 449–461.

Cheuvront, S.N., Kenefick, R.W., Montain, S.J., Sawka, M.N., 2010. Mechanisms of aerobic performance impairment with heat stress and dehydration. J. Appl. Physiol. 109, 1989–1995. https://doi.org/10.1152/japplphysiol.00367.2010

Chinevere, T.D., Kenefick, R.W., Cheuvront, S.N., Lukaski, H.C., Sawka, M.N., 2008. Effect of heat acclimation on sweat minerals. Med. Sci. Sports Exerc. 40, 886–891. https://doi.org/10.1249/MSS.0b013e3181641c04

Chojnacka, K., Saeid, A., 2018. Recent Advances in Trace Elements. John Wiley & Sons Ltd, Oxford.

Chu, A., Holdaway, C., Varma, T., Petocz, P., Samman, S., 2018. Lower Serum Zinc Concentration Despite Higher Dietary Zinc Intake in Athletes: A Systematic Review and Meta-analysis. Sport Med. 48, 327–336. https://doi.org/10.1007/s40279-017-0818-8

Chu, A., Petocz, P., Samman, S., 2016. Immediate Effects of Aerobic Exercise on Plasma/Serum Zinc Levels: A Meta-analysis. Med. Sci. Sport. Exerc 48, 726–733. https://doi.org/10.1249/mss.0000000000000805

Chu, A., Samman, S., 2014. Zinc homeostasis in exercise: implications for physical performance. Vitam. Min. 3, 40–42.

Clarkson, P.M., 1991. Minerals: exercise performance and supplementation in athletes. J Sport. Sci 9 Spec No, 91–116. https://doi.org/10.1080/02640419108729869

Clarkson, P.M., Haymes, E.M., 1995. Exercise and mineral status of athletes: calcium, magnesium, phosphorus, and iron. Med. Sci. Sport. Exerc 27, 831–843.

Coates, P.M., Blackman, M., Betz, J.M., Cragg, G.M., Levine, M.A., Moss, J., White, J.D., 2010. Encyclopedia of dietary supplements. Informa Healthcare, London.

Coffey, R., Ganz, T., 2017. Iron homeostasis: an anthropocentric perspective. J. Biol. Chem. 292, 12727–12734.

Collins, J.F., 2017. Chapter 7 - Copper: Basic Physiological and Nutritional Aspects, in: Collins, J.F. (Ed.), Molecular, Genetic, and Nutritional Aspects of Major and Trace Minerals. Academic Press, Boston, pp. 69–83. https://doi.org/https://doi.org/10.1016/B978-0-12-802168-2.00007-5

Consolazio, C.F., Nelson, R.A., Matoush, L.O., Hughes, R.C., Urone, P., 1964. The trace mineral losses in sweat. Rep. No. 284. Rep. US Army Med. Res. Nutr. Lab. Denver 1–14.

Cordova, A., Navas, F.J., 1998. Effect of training on zinc metabolism: changes in serum and sweat zinc concentrations in sportsmen. Ann. Nutr. Metab. 42, 274–282. https://doi.org/10.1159/000012744

Cordova Martinez, A., Fernandez-Lazaro, D., Mielgo-Ayuso, J., Seco Calvo, J., Caballero Garcia, A., 2017. Effect of magnesium supplementation on muscular damage markers in basketball players during a full season. Magnes. Res. 30, 61–70. https://doi.org/10.1684/mrh.2017.0424

Costello, R.B., Nielsen, F., 2017. Interpreting magnesium status to enhance clinical care: key indicators. Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care 20, 504–511. https://doi.org/10.1097/mco.0000000000000410

Coyle, E.F., Gonzalez-Alonso, J., 2001. Cardiovascular drift during prolonged exercise: new perspectives. Exerc. Sport Sci. Rev 29, 88–92.

Craig, A.D., 2013. Cooling, pain, and other feelings from the body in relation to the autonomic nervous system, in: Handbook of Clinical Neurology. Elsevier, Boston, pp. 103–109.

Craig, A.D., 2011. Significance of the insula for the evolution of human awareness of feelings from the body. Ann. N. Y. Acad. Sci. 1225, 72–82.

Craig, A.D., 2002. How do you feel? Interoception: the sense of the physiological condition of the body. Nat. Rev. Neurosci. 3, 655.

Crandall, C.G., Wilson, T.E., Marving, J., Vogelsang, T.W., Kjaer, A., Hesse, B., Secher, N.H., 2008. Effects of passive heating on central blood volume and ventricular dimensions in humans. J. Physiol. 586, 293–301.

D'Andrea, A., Limongelli, G., Caso, P., Sarubbi, B., Della Pietra, A., Brancaccio, P., Cice, G., Scherillo, M., Limongelli, F., Calabrò, R., 2002. Association between left ventricular structure and cardiac performance during effort in two morphological forms of athlete's heart. Int. J. Cardiol. 86, 177–184.

Daanen, H.A.M., Racinais, S., Périard, J.D., 2018. Heat Acclimation Decay and Re-Induction: A Systematic Review and Meta-Analysis. Sport. Med. 48, 409–430. https://doi.org/10.1007/s40279-017-0808-x

David Csillan, M.S., 2009. Preseason heat-acclimatization guidelines for secondary school athletics. J. Athl. Train. 44, 332.

de Bie, P., Muller, P., Wijmenga, C., Klomp, L.W.J., 2007. Molecular pathogenesis of Wilson and Menkes disease: correlation of mutations with molecular defects and disease phenotypes. J. Med. Genet. 44, 673–688.

DellaValle, D.M., Haas, J.D., 2011. Impact of iron depletion without anemia on performance in trained endurance athletes at the beginning of a training season: a study of female collegiate rowers. Int. J. Sport Nutr. Exerc. Metab. 21, 501–506.

DeRuisseau, Keith C, Cheuvront, S.N., Haymes, E.M., Sharp, R.G., 2002. Sweat iron and zinc losses during prolonged exercise. Int. J. Sport Nutr. Exerc. Metab. 12, 428–437.

DeRuisseau, K C, Cheuvront, S.N., Haymes, E.M., Sharp, R.G., 2002. Sweat iron and zinc losses during prolonged exercise. Int. J. Sport Nutr. Exerc. Metab. 12, 428–437.

Deuster, P.A., Dolev, E., Kyle, S.B., Anderson, R.A., Schoomaker, E.B., 1987. Magnesium homeostasis during high-intensity anaerobic exercise in men. J. Appl. Physiol. 62, 545–550. https://doi.org/10.1152/jappl.1987.62.2.545

Deuster, P.A., Kyle, S.B., Singh, A., Moser, P.B., Bernier, L.L., Yu-Yahiro, J.A., Schoomaker, E.B., 1991. Exercise-induced changes in blood minerals, associated proteins and hormones in women athletes. J. Sport Med. Phys. Fit. 31, 552–560.

Dill, D.B., Costill, D.L., 1974. Calculation of percentage changes in volumes of blood, plasma, and red cells in dehydration. J. Appl. Physiol. 37, 247–8. https://doi.org/10.1152/jappl.1974.37.2.247

DiSilvestro, R.A., 2004. Handbook of minerals as nutritional supplements. CRC Press, Boca Raton.

Doker, S., Hazar, M., Uslu, M., Okan, I., Kafkas, E., Bosgelmez, I.I., 2014. Influence of training frequency on serum concentrations of some essential trace elements and electrolytes in male swimmers. Biol. Trace. Elem. Res. 158, 15–21. https://doi.org/10.1007/s12011-014-9912-z

Dressendorfer, R.H., Wade, C.E., Keen, C.L., Scaff Jr, J.H., 1982. Plasma mineral levels in marathon runners during a 20-day road race. Phys. Sportsmed. 10, 113–118.

Driskell, J.A., Wolinsky, I., 2016. Nutritional assessment of athletes. CRC press.

Du, X., Shi, L., Gao, H., Fu, X., Zhang, X., Zhang, Y., Xie, C., 2019. The effect of zinc supplementation in pre-diabetes: A protocol for systematic review and meta-analysis. Med. 98, e16259. https://doi.org/10.1097/md.0000000000016259

Dudev, T., Lim, C., 2013. Importance of metal hydration on the selectivity of Mg2+ versus Ca2+ in magnesium ion channels. J. Am. Chem. Soc. 135, 17200–17208. https://doi.org/10.1021/ja4087769

Durak, R., Gulen, Y., Kurudirek, M., Kacal, M., Capoglu, I., 2010. Determination of trace element levels in human blood serum from patients with type II diabetes using WDXRF technique: a comparative study. J. Xray. Sci. Technol. 18, 111–120. https://doi.org/10.3233/xst-2010-0247

Ely, M.R., Cheuvront, S.N., Roberts, W.O., Montain, S.J., 2007. Impact of weather on marathon-running performance. Med. Sci. Sports Exerc. 39, 487–493. https://doi.org/10.1249/mss.0b013e31802d3aba

Ely, M.R., Kenefick, R.W., Cheuvront, S.N., Chinevere, T., Lacher, C.P., Lukaski, H.C., Montain, S.J., 2013. The effect of heat acclimation on sweat microminerals: artifact of surface contamination. Int. J. Sport Nutr. Exerc. Metab. 23, 470–479.

Ely, M.R., Kenefick, R.W., Cheuvront, S.N., Chinevere, T.D., Lacher, C.P., Lukaski, H.C., Montain, S.J., 2011. Surface contamination artificially elevates initial sweat

mineral concentrations. J. Appl. Physiol. 110, 1534–1540. https://doi.org/10.1152/japplphysiol.01437.2010

Emre, M.H., Düzova, H., Sancak, B., Polat, A., Erdoğan, H., Yologlu, S., 2004. Serum selenium response to maximal anaerobic exercise among sportsmen trained at various levels. J. Trace Elem. Exp. Med. 17, 93–100. https://doi.org/10.1002/jtra.20000

Emsley, J., 2011. Nature's building blocks: an AZ guide to the elements. Oxford University Press, Oxford.

Eskici, G., Gunay, M., Baltaci, A.K., Mogulkoc, R., 2016. The effect of zinc supplementation on the urinary excretion of elements in female athletes. Pak. J. Pharm. Sci. 29, 125–129.

Evangelopoulos, A.A., Vallianou, N.G., Panagiotakos, D.B., Georgiou, A., Zacharias, G.A., Alevra, A.N., Zalokosta, G.J., Vogiatzakis, E.D., Avgerinos, P.C., 2008. An inverse relationship between cumulating components of the metabolic syndrome and serum magnesium levels. Nutr. Res. 28, 659–663. https://doi.org/10.1016/j.nutres.2008.07.001

Fallah, A., Mohammad-Hasani, A., Colagar, A.H., 2018. Zinc is an Essential Element for Male Fertility: A Review of Zn Roles in Men's Health, Germination, Sperm Quality, and Fertilization. J. Reprod. Infertil 19, 69–81.

Febbraio, M.A., 2001. Alterations in energy metabolism during exercise and heat stress. Sport. Med. 31, 47–59. https://doi.org/10.2165/00007256-200131010-00004

Febbraio, M.A., 2000. Does muscle function and metabolism affect exercise performance in the heat? Exerc. Sport Sci. Rev. 28, 171–176.

Feng, Q., 2014. Temperature sensing by thermal TRP channels: thermodynamic basis and molecular insights, in: Current Topics in Membranes. Elsevier, pp. 19–50.

Filimon, M.N., 2008. Seasonal variations of certain ions in the blood after puberty. Ann. West Univ. Timişoara, Ser. Chem. 17, 145–156.

Fink, G.D., 2005. Hypothesis: The systemic circulation as a regulated free-market economy. A new approach for understanding the long-term control of blood pressure. Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. 32, 377–383.

Fuqua, B.K., Vulpe, C.D., Anderson, G.J., 2012. Intestinal iron absorption. J. Trace Elem. Med. Biol. 26, 115–119.

Gaier, E.D., Eipper, B.A., Mains, R.E., 2013. Copper signaling in the mammalian nervous system: synaptic effects. J. Neurosci. Res. 91, 2–19.

Ganio, M.S., Overgaard, M., Seifert, T., Secher, N.H., Johansson, P.I., Meyer, M.A.S., Crandall, C.G., 2012. Effect of heat stress on cardiac output and systemic vascular

conductance during simulated hemorrhage to presyncope in young men. Am. J. Physiol. Circ. Physiol. 302, H1756–H1761.

Gateva, A.T., Assyov, Y.S., Velikova, T., Kamenov, Z.A., 2019. Higher levels of thioredoxin interacting protein (TXNIP) in patients with prediabetes compared to obese normoglycemic subjects. Diabetes Metab. Syndr. Clin. Res. Rev. 13, 734–737.

Gil, M.A., 2005. Manual de nutrición deportiva (Color). Editorial Paidotribo, Badalona.

Glasdam, S.-M., Glasdam, S., Peters, G.H., 2016. Chapter Six - The Importance of Magnesium in the Human Body: A Systematic Literature Review, in: Makowski, G.S. (Ed.), Advances in Clinical Chemistry. Elsevier, Boston, pp. 169–193. https://doi.org/https://doi.org/10.1016/bs.acc.2015.10.002

Gonzalez-Alonso, J, 2012. Human thermoregulation and the cardiovascular system. Exp. Physiol. 97, 340–346. https://doi.org/10.1113/expphysiol.2011.058701

Gonzalez-Alonso, J., Crandall, C.G., Johnson, J.A., 2008. The cardiovascular challenge of exercising in the heat. J. Physiol. 586, 45–53. https://doi.org/10.1113/jphysiol.2007.142158

Goretti Penido, M., Alon, U.S., 2012. Phosphate homeostasis and its role in bone health. Pediatr. Nephrol. 27, 2039–2048. https://doi.org/10.1007/s00467-012-2175-z

Govus, A.D., Abbiss, C.R., Garvican-Lewis, L.A., Swinkels, D.W., Laarakkers, C.M., Gore, C.J., Peeling, P., 2014. Acute hypoxic exercise does not alter post-exercise iron metabolism in moderately trained endurance athletes. Eur. J. Appl. Physiol. 114, 2183–2191. https://doi.org/10.1007/s00421-014-2938-2

Granell, J., 2014. Zinc and copper changes in serum and urine after aerobic endurance and muscular strength exercise. J. Sport Med. Phys. Fit. 54, 232–237.

Grant, S., McMillan, K., Newell, J., Wood, L., Keatley, S., Simpson, D., Leslie, K., Fairlie-Clark, S., 2002. Reproducibility of the blood lactate threshold, 4 mmol· l–1 marker, heart rate and ratings of perceived exertion during incremental treadmill exercise in humans. Eur. J. Appl. Physiol. 87, 159–166.

Greenwood, M., Cooke, M.B., Ziegenfuss, T., Kalman, D.S., Antonio, J., 2015. Nutritional supplements in sports and exercise. Springer.

Guilland, J.C., Margaritis, I., Melin, B., Péres, G., Richalet, J.P., Sabatier, P.P., 2001. Sportsmen and subjects with high physical activity. French Popul. Recomm. Diet. Allow. 337–394.

Güler, A.D., Lee, H., Iida, T., Shimizu, I., Tominaga, M., Caterina, M., 2002. Heat-evoked activation of the ion channel, TRPV4. J. Neurosci. 22, 6408–6414.

Gunga, H.C., 2014. Human physiology in extreme environments. Elsevier, Boston.

Gunther, T., 2006. Mechanisms, regulation and pathologic significance of Mg2+ efflux from erythrocytes. Magnes. Res. 19, 190–198.

Harrington, J.M., Young, D.J., Essader, A.S., Sumner, S.J., Levine, K.E., 2014. Analysis of human serum and whole blood for mineral content by ICP-MS and ICP-OES: development of a mineralomics method. Biol. Trace. Elem. Res. 160, 132–142. https://doi.org/10.1007/s12011-014-0033-5

Harris, E.D., 2000. Cellular copper transport and metabolism. Annu. Rev. Nutr. 20, 291–310.

Heitland, P., Köster, H.D., 2006a. Biomonitoring of 37 trace elements in blood samples from inhabitants of northern Germany by ICP–MS. J. Trace Elem. Med. Biol. 20, 253–262.

Heitland, P., Köster, H.D., 2006b. Biomonitoring of 30 trace elements in urine of children and adults by ICP-MS. Clin. Chim. Acta 365, 310–318.

Hinton, P.S., 2014. Iron and the endurance athlete. Appl. Physiol. Nutr. Metab. 39, 1012–1018. https://doi.org/10.1139/apnm-2014-0147

Hoshi, A., Watanabe, H., Chiba, M., Inaba, Y., Kobayashi, M., Kimura, N., Ito, T., 2002. Seasonal variation of trace element loss to sweat during exercise in males. Env. Heal. Prev Med 7, 60–63. https://doi.org/10.1007/bf02897331

Hosokawa, Y., 2018. Human Health and Physical Activity During Heat Exposure. Springer, London.

Institute of Medicine of USA, 2006. Mineral requirements for military personnel: levels needed for cognitive and physical performance during garrison training. DC: The National Academies Press, Washington.

Jablan, J., Inic, S., Stosnach, H., Hadziabdic, M.O., Vujic, L., Domijan, A.M., 2017. Level of minerals and trace elements in the urine of the participants of mountain ultra-marathon race. J. Trace. Elem. Med. Biol. 41, 54–59. https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2017.02.004

Jessen, C., 2001. Heat production and heat balance of the body, in: Temperature Regulation in Humans and Other Mammals. Springer, London, pp. 27–36.

Johansson, M., Whiss, P.A., 2007. Weak relationship between ionized and total magnesium in serum of patients requiring magnesium status. Biol. Trace. Elem. Res. 115, 13–21. https://doi.org/10.1385/bter:115:1:13

Jomova, K., Valko, M., 2011. Advances in metal-induced oxidative stress and human disease. Toxicology 283, 65–87. https://doi.org/10.1016/J.TOX.2011.03.001

Kabata-Pendias, A., Szteke, B., 2015. Trace elements in abiotic and biotic environments. CRC Press, Boca Raton.

Kamijo, Y.-I., Lee, K., Mack, G.W., 2005. Active cutaneous vasodilation in resting humans during mild heat stress. J. Appl. Physiol. 98, 829–837.

Karadas, S., Sayin, R., Aslan, M., Gonullu, H., Kati, C., Dursun, R., Duran, L., Gonullu, E., Demir, H., 2014. Serum levels of trace elements and heavy metals in patients with acute hemorrhagic stroke. J. Membr. Biol. 247, 175–180. https://doi.org/10.1007/s00232-013-9621-0

Karakukcu, C., Polat, Y., Torun, Y.A., Pac, A.K., 2013. The effects of acute and regular exercise on calcium, phosphorus and trace elements in young amateur boxers. Clin. Lab. 59, 557–62.

Karlsen, A., Nybo, L., Nørgaard, S.J., Jensen, M. V, Bonne, T., Racinais, S., 2015. Time course of natural heat acclimatization in well-trained cyclists during a 2-week training camp in the heat. Scand. J. Med. Sci. Sport. 25 Suppl 1, 240–249. https://doi.org/10.1111/sms.12449

Kaya, M., 2008. Comparison of urine and blood zinc levels of futsal players before and after the match. Asian J. Chem. 20, 3203–3208.

Kellogg Jr, D.L., 2006. In vivo mechanisms of cutaneous vasodilation and vasoconstriction in humans during thermoregulatory challenges. J. Appl. Physiol. 100, 1709–1718.

Kenney, W.L., Wilmore, J., Costill, D., 2015. Physiology of Sport and Exercise 6th Edition. Human kinetics, Champaign.

Kiela, P.R., Radhakrishnan, V.M., Ghishan, F.K., 2017. Chapter 34 - Phosphorus: Basic Nutritional Aspects, in: Collins, J.F. (Ed.), Molecular, Genetic, and Nutritional Aspects of Major and Trace Minerals. Academic Press, Boston, pp. 413–427. https://doi.org/https://doi.org/10.1016/B978-0-12-802168-2.00034-8

Kikukawa, A., Kobayashi, A., 2002. Changes in urinary zinc and copper with strenuous physical exercise. Aviat Sp. Env. Med 73, 991–995.

Kilding, A.E., Tunstall, H., Wraith, E., Good, M., Gammon, C., Smith, C., 2009. Sweat rate and sweat electrolyte composition in international female soccer players during game specific training. Int. J. Sport Med 30, 443–447. https://doi.org/10.1055/s-0028-1105945

Kim, H., Wu, X., Lee, J., 2013. SLC31 (CTR) family of copper transporters in health and disease. Mol. Aspects Med. 34, 561–570.

Kim, S.H., Kim, Y.H., An, H.C., Sung, J.H., Sim, C.S., 2017. Levels of blood lead and urinary cadmium in industrial complex residents in Ulsan. Ann. Occup. Env. Med 29, 26. https://doi.org/10.1186/s40557-017-0179-7

Knochel, J.P., Dotin, L.N., Hamburger, R.J., 1974. Heat stress, exercise, and muscle injury: effects on urate metabolism and renal function. Ann. Intern. Med. 81, 321–328.

Kohlmeier, M., 2015. Nutrient metabolism: structures, functions, and genes. Academic Press, Amsterdam.

Köhrle, J., 2015. Selenium and the thyroid. Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes. 22, 392–401.

Koury, J.C., de Olilveria Jr., A. V, Portella, E.S., de Olilveria, C.F., Lopes, G.C., Donangelo, C.M., 2004. Zinc and copper biochemical indices of antioxidant status in elite athletes of different modalities. Int. J. Sport Nutr. Exerc. Metab. 14, 358–372.

Laires, M.J., Alves, F., 1991. Changes in plasma, erythrocyte, and urinary magnesium with prolonged swimming exercise. Magnes. Res. 4, 119–122.

Laires, M.J., Monteiro, C., 2008. Exercise, magnesium and immune function. Magnes. Res. 21, 92–96.

Lamprecht, M., Hofmann, P., Greilberger, J.F., Schwaberger, G., 2009. Increased lipid peroxidation in trained men after 2 weeks of antioxidant supplementation. Int. J. Sport Nutr. Exerc. Metab. 19, 385–399.

Lee, S.R., 2018. Critical Role of Zinc as Either an Antioxidant or a Prooxidant in Cellular Systems. Oxid. Med. Cell Longev. 2018, 9156285. https://doi.org/10.1155/2018/9156285

Levander, O.A., Alfthan, G., Arvilommi, H., Gref, C.G., Huttunen, J.K., Kataja, M., Koivistoinen, P., Pikkarainen, J., 1983. Bioavailability of selenium to Finnish men as assessed by platelet glutathione peroxidase activity and other blood parameters. Am. J. Clin. Nutr. 37, 887–897.

Lijnen, P., Hespel, P., Fagard, R., Lysens, R., Vanden Eynde, E., Amery, A., 1988. Erythrocyte, plasma and urinary magnesium in men before and after a marathon. Eur J Appl. Physiol. Occup. Physiol. 58, 252–256.

Lima Mde, L., Cruz, T., Rodrigues, L.E., Bomfim, O., Melo, J., Correia, R., Porto, M., Cedro, A., Vicente, E., 2009. Serum and intracellular magnesium deficiency in patients

with metabolic syndrome--evidences for its relation to insulin resistance. Diabetes Res. Clin. Pr. 83, 257–262. https://doi.org/10.1016/j.diabres.2008.11.019

Llerena, F., 2011. Efectos del ejercicio físico en la eliminación urinaria de elementos traza (Tesis Doctoral). Universidad de Extremadura.

Lonnerdal, B., 2000. Dietary factors influencing zinc absorption. J. Nutr. 130, 1378s–83s. https://doi.org/10.1093/jn/130.5.1378S

Lorenzo, S., Halliwill, J.R., Sawka, M.N., Minson, C.T., 2010. Heat acclimation improves exercise performance. J. Appl. Physiol. 109, 1140–1147.

Lossius, K., Eriksen, M., Walløe, L., 1993. Fluctuations in blood flow to acral skin in humans: connection with heart rate and blood pressure variability. J. Physiol. 460, 641–655.

Lu, Y, Ahmed, S., Harari, F., Vahter, M., 2015a. Impact of Ficoll density gradient centrifugation on major and trace element concentrations in erythrocytes and blood plasma. J. Trace Elem. Med. Biol. 29, 249–254. https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2014.08.012

Lu, Y, Ahmed, S., Harari, F., Vahter, M., 2015b. Impact of Ficoll density gradient centrifugation on major and trace element concentrations in erythrocytes and blood plasma. J. Trace Elem. Med. Biol. 29, 249–254. https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2014.08.012

Lu, Ying, Ahmed, S., Harari, F., Vahter, M., 2015. Impact of Ficoll density gradient centrifugation on major and trace element concentrations in erythrocytes and blood plasma. J. Trace Elem. Med. Biol. 29, 249–254. https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2014.08.012

Lucas, V., Barrera, R., Duque, F.J., Ruiz, P., Zaragoza, C., 2015. Effect of exercise on serum markers of muscle inflammation in Spanish Greyhounds. Am. J. Vet. Res. 76, 637–643.

Lukaski, H.C., 2005. Low dietary zinc decreases erythrocyte carbonic anhydrase activities and impairs cardiorespiratory function in men during exercise. Am J Clin Nutr 81, 1045–1051. https://doi.org/10.1093/ajcn/81.5.1045

Lukaski, H.C., Bolonchuk, W.W., Klevay, L.M., Milne, D.B., Sandstead, H.H., 1983. Maximal oxygen consumption as related to magnesium, copper, and zinc nutriture. Am. J. Clin. Nutr. 37, 407–415. https://doi.org/10.1093/ajcn/37.3.407

Lukaski, H.C., Hoverson, B.S., Gallagher, S.K., Bolonchuk, W.W., 1990. Physical training and copper, iron, and zinc status of swimmers. Am. J. Clin. Nutr. 51, 1093–1099. https://doi.org/10.1093/ajcn/51.6.1093

Lukaski, H.C., Hoverson, B.S., Milne, D.B., Bolonchuk, W.W., 1989. Copper, zinc, and iron status of female swimmers. Nutr. Res. 9, 493–502.

MacKay, D., Andrea Wong, N., Nguyen, H., 2014. Vitamin and Mineral Safety 3rd Edition. CRN, Washington.

Malliaropoulos, N., Tsitas, K., Porfiriadou, A., Papalada, A., R Ames, P., Del Buono, A., Lippi, G., Maffulli, N., 2013. Blood phosphorus and magnesium levels in 130 elite track and field athletes. Asian J. Sports Med. 4, 49–53.

Margaritis, I., Rousseau, A.S., Hininger, I., Palazzetti, S., Arnaud, J., Roussel, A.M., 2005. Increase in selenium requirements with physical activity loads in well-trained athletes is not linear. Biofactors 23, 45–55.

Maynar-Marino, M., Crespo, C., Llerena, F., Grijota, F., Alves, J., Munoz, D., Caballero, M.J., 2015. Influence of hysical exercise on serum concentration of magnesium and phosphorus. Med. dello Sport 68, 577–584.

Maynar, M., Bartolomé, I., Alves, J., Barrientos, G., Grijota, F.J., Robles, M.C., Muñoz, D., 2019. Influence of a 6-month physical training program on serum and urinary concentrations of trace metals in middle distance elite runners. J. Int. Soc. Sports Nutr. 16, 53.

Maynar, M, Llerena, F., Bartolome, I., Alves, J., Robles, M.C., Grijota, F.J., Munoz, D., 2018a. Seric concentrations of copper, chromium, manganesum, nickel and selenium in aerobic, anaerobic and mixed professional sportsmen. J. Int. Soc. Sport Nutr. 15, 8. https://doi.org/10.1186/s12970-018-0212-4

Maynar, M, Muñoz, D., Alves, J., Barrientos, G., Grijota, F.J., Robles, M.C., Llerena, F., 2018b. Influence of an Acute Exercise Until Exhaustion on Serum and Urinary Concentrations of Molybdenum, Selenium, and Zinc in Athletes. Biol. Trace Elem. Res. 186, 361–369. https://doi.org/10.1007/s12011-018-1327-9

McClung, J.P., 2018. Iron, Zinc, and Physical Performance. Biol. Trace Elem. Res. https://doi.org/10.1007/s12011-018-1479-7

McCord, G.R., Cracowski, J.-L., Minson, C.T., 2006. Prostanoids contribute to cutaneous active vasodilation in humans. Am. J. Physiol. Integr. Comp. Physiol. 291, R596–R602.

Meacham, S.L., Taper, L.J., Volpe, S.L., 1994. Effects of boron supplementation on bone mineral density and dietary, blood, and urinary calcium, phosphorus, magnesium, and boron in female athletes. Environ. Health Perspect. 102, 79–82.

Mena, P., Maynar, M., Gutierrez, J.M., Maynar, J., Timon, J., Campillo, J.E., 1991. Erythrocyte free radical scavenger enzymes in bicycle professional racers. Adaptation to training. Int. J. Sports Med. 12, 563–566. https://doi.org/10.1055/s-2007-1024734

Minson, C.T., Wladkowski, S.L., Cardell, A.F., Pawelczyk, J.A., Kenney, W.L., 1998. Age alters the cardiovascular response to direct passive heating. J. Appl. Physiol. 84, 1323–1332.

Mitchell, H.H., Hamilton, T.S., 1949. The dermal excretion under controlled environmental conditions of nitrogen and minerals in human subjects, with particular reference to calcium and iron. J. Biol. Chem. 178, 345–361.

Molina-Lopez, J., Molina, J.M., Chirosa, L.J., Florea, D., Saez, L., Millan, E., Planells, E., 2012. Association between erythrocyte concentrations of magnesium and zinc in high-performance handball players after dietary magnesium supplementation. Magnes. Res. 25, 79–88. https://doi.org/10.1684/mrh.2012.0311

Montain, S.J., Cheuvront, S.N., Lukaski, H.C., 2007. Sweat mineral-element responses during 7 h of exercise-heat stress. Int. J. Sport Nutr. Exerc. Metab. 17, 574–582.

Monteiro, C.P., Santa Clara, H., Raposo, M.F., Gonçalves, A., Limão, F., 2006. Effect of training and exercise intensity on magnesium status. Met. Ions Biol. Med. Paris John Libbey Eurotext 546–552.

Mooren, F.C., Golf, S.W., Lechtermann, A., Völker, K., 2005. Alterations of ionized Mg2+ in human blood after exercise. Life Sci. 77, 1211–1225. https://doi.org/10.1016/J.LFS.2004.12.040

Munoz, D., Maynar, M., Barrientos, G., Siquier-Coll, J., Bartolome, I., Grijota, F.J., Robles, M.C., 2018. Effect of an Acute Exercise Until Exhaustion on the Serum and Urinary Concentrations of Cobalt, Copper, and Manganese Among Well-Trained Athletes. Biol. Trace Elem. Res. https://doi.org/10.1007/s12011-018-1500-1

Murray, R., 1996. Dehydration, Hyperthermia, and Athletes: Science and Practice. J. Athl. Train. 31, 248–252.

Naderi, A.S.A., Reilly, R.F., 2010. Hereditary disorders of renal phosphate wasting. Nat. Rev. Nephrol. 6, 657.

Navarra, T., 2014. The encyclopedia of vitamins, minerals, and supplements. Infobase Publishing, New York.

NaveenKumar, S.K., SharathBabu, B.N., Hemshekhar, M., Kemparaju, K., Girish, K.S., Mugesh, G., 2018. The role of reactive oxygen species and ferroptosis in heme-mediated activation of human platelets. ACS Chem. Biol. 13, 1996–2002.

Nelson, M.D., Haykowsky, M.J., Petersen, S.R., DeLorey, D.S., Cheng-Baron, J., Thompson, R.B., 2010. Increased left ventricular twist, untwisting rates, and suction maintain global diastolic function during passive heat stress in humans. Am. J. Physiol. Circ. Physiol. 298, H930–H937.

Nevitt, T., Öhrvik, H., Thiele, D.J., 2012. Charting the travels of copper in eukaryotes from yeast to mammals. Biochim. Biophys. Acta (BBA)-Molecular Cell Res. 1823, 1580–1593.

Nielsen, F.H., 2017. Magnesium: Basic Nutritional Aspects, in: Molecular, Genetic, and Nutritional Aspects of Major and Trace Minerals. Elsevier, Boston, pp. 307–317.

Nielsen, F.H., Lukaski, H.C., 2006. Update on the relationship between magnesium and exercise. Magnes. Res. 19, 180–189. https://doi.org/10.1684/MRH.2006.0060

Ogoh, S., Sato, K., Okazaki, K., Miyamoto, T., Hirasawa, A., Morimoto, K., Shibasaki, M., 2013. Blood flow distribution during heat stress: cerebral and systemic blood flow. J. Cereb. Blood Flow Metab. 33, 1915–1920.

Ohya, M., Negi, S., Sakaguchi, T., Koiwa, F., Ando, R., Komatsu, Y., Shinoda, T., Inaguma, D., Joki, N., Yamaka, T., Ikeda, M., Shigematsu, T., 2014. Significance of serum magnesium as an independent correlative factor on the parathyroid hormone level in uremic patients. J. Clin. Endocrinol. Metab. 99, 3873–3878. https://doi.org/10.1210/jc.2013-4396

Olechnowicz, J., Tinkov, A., Skalny, A., Suliburska, J., 2018. Zinc status is associated with inflammation, oxidative stress, lipid, and glucose metabolism. J. Physiol. Sci 68, 19–31. https://doi.org/10.1007/s12576-017-0571-7

Parsons, K., 2019. Human Heat Stress. CRC Press, Boca Raton.

Parsons, K., 2014. Human thermal environments: the effects of hot, moderate, and cold environments on human health, comfort, and performance. CRC press, Boca Raton.

Patlar, S., Boyali, E., Baltaci, A.K., Mogulkoc, R., Gunay, M., 2011. Elements in sera of elite taekwondo athletes: effects of vitamin E supplementation. Biol. Trace. Elem. Res. 139, 119–125. https://doi.org/10.1007/s12011-010-8648-7

Patlar, S., Gulnar, U., Baltaci, A.K., Mogulkoc, R., 2014. Effect of nocturnal exhaustion exercise on the metabolism of selected elements. Arch. Biol. Sci. 66, 1595–1601.

Patterson, M.J., Stocks, J.M., Taylor, N.A.S., 2014. Whole-body fluid distribution in humans during dehydration and recovery, before and after humid-heat acclimation induced using controlled hyperthermia. Acta Physiol. 210, 899–912.

Patterson, M.J., Stocks, J.M., Taylor, N.A.S., 2004. Humid heat acclimation does not elicit a preferential sweat redistribution toward the limbs. Am. J. Physiol. Integr. Comp. Physiol. 286, R512–R518.

Pattini, A., Schena, F., Guidi, G.C., 1990. Serum ferritin and serum iron changes after cross-country and roller ski endurance races. Eur. J. Appl. Physiol. Occup. Physiol. 61, 55–60.

Pearson, J., Low, D.A., Stöhr, E., Kalsi, K., Ali, L., Barker, H., González-Alonso, J., 2010. Hemodynamic responses to heat stress in the resting and exercising human leg: insight into the effect of temperature on skeletal muscle blood flow. Am. J. Physiol. Integr. Comp. Physiol. 300, R663–R673.

Peeling, P., Dawson, B., Goodman, C., Landers, G., Trinder, D., 2008. Athletic induced iron deficiency: new insights into the role of inflammation, cytokines and hormones. Eur. J. Appl. Physiol. 103, 381.

Peeling, P., McKay, A.K.A., Pyne, D.B., Guelfi, K.J., McCormick, R.H., Laarakkers, C.M., Swinkels, D.W., Garvican-Lewis, L.A., Ross, M.L.R., Sharma, A.P., 2017. Factors influencing the post-exercise hepcidin-25 response in elite athletes. Eur. J. Appl. Physiol. 117, 1233–1239.

Penido, M.G.M.G., Alon, U.S., 2012. Phosphate homeostasis and its role in bone health. Pediatr. Nephrol. 27, 2039–2048.

Périard, J., Racinais, S., 2019. Heat Stress in Sport and Exercise. Springer, London.

Periard, J.D., Travers, G.J.S., Racinais, S., Sawka, M.N., 2016. Cardiovascular adaptations supporting human exercise-heat acclimation. Auton. Neurosci. Clin. 196, 52–62. https://doi.org/10.1016/j.autneu.2016.02.002

Petersen, C.J., Portus, M.R., Pyne, D.B., Dawson, B.T., Cramer, M.N., Kellett, A.D., 2010. Partial heat acclimation in cricketers using a 4-day high intensity cycling protocol. Int. J. Sport. Physiol. Perform. 5, 535–545.

Pinter, T.B., Stillman, M.J., 2015. Kinetics of Zinc and Cadmium Exchanges between Metallothionein and Carbonic Anhydrase. Biochemistry 54, 6284–6293. https://doi.org/10.1021/acs.biochem.5b00912

Poirier, M.P., Gagnon, D., Friesen, B.J., Hardcastle, S.G., Kenny, G.P., 2015. Whole-Body Heat Exchange during Heat Acclimation and Its Decay. Med. Sci. Sports Exerc. 47, 390–400. https://doi.org/10.1249/mss.0000000000000401

Prado, E.L., Dewey, K.G., 2014. Nutrition and brain development in early life. Nutr. Rev. 72, 267–284.

Prasad, A.S., 2017. Discovery of Zinc for Human Health and Biomarkers of Zinc Deficiency, in: Molecular, Genetic, and Nutritional Aspects of Major and Trace Minerals. Elsevier, Boston, pp. 241–260.

Prasad, A.S., 2014. Zinc is an Antioxidant and Anti-Inflammatory Agent: Its Role in Human Health. Front Nutr 1, 14. https://doi.org/10.3389/fnut.2014.00014

Prasad, A.S., 2009. Impact of the discovery of human zinc deficiency on health. J. Am. Coll. Nutr. 28, 257–265.

Prasad, A.S., Mantzoros, C.S., Beck, F.W., Hess, J.W., Brewer, G.J., 1996. Zinc status and serum testosterone levels of healthy adults. Nutrition 12, 344–348.

Prohaska, J.R., 2014. Impact of copper deficiency in humans. Ann. N. Y. Acad. Sci 1314, 1–5. https://doi.org/10.1111/nyas.12354

Pulur, A., n.d. Effect of Different Exercise Types Upon Blood Zinc and Copper Levels.

Rakhra, G., Masih, D., Vats, A., Verma, S.K., Singh, V.K., Rana, R.T., Kirar, V., Singh, S.N., 2017. Effect of physical activity and age on plasma copper, zinc, iron, and magnesium concentration in physically active healthy males. Nutrition 43–44, 75–82. https://doi.org/10.1016/j.nut.2017.06.005

Rayman, M.P., 2012. Selenium and human health. Lancet 379, 1256–1268.

Richter, P., Faroon, O., Pappas, R.S., 2017. Cadmium and Cadmium/Zinc Ratios and Tobacco-Related Morbidities. Int J Env. Res Public Heal. 14. https://doi.org/10.3390/ijerph14101154

Rink, L., 2011. Zinc in human health. Ios Press, Amsterdam.

Rodas, G., Ventura, J.L., Cadefau, J.A., Cusso, R., Parra, J., 2000. A short training programme for the rapid improvement of both aerobic and anaerobic metabolism. Eur. J. Appl. Physiol. 82, 480–486. https://doi.org/10.1007/s004210000223

Rokitzki, L., Logemann, E., Sagredos, A.N., Murphy, M., Wetzel-Roth, W., Keul, J., 1994. Lipid peroxidation and antioxidative vitamins under extreme endurance stress. Acta Physiol. Scand. 151, 149–158.

Ross, A.C., Caballero, B., Cousins, R.J., Tucker, K.L., Ziegler, T.R., Katherine Camacho Carr, C.N.M., 2012. Lippincott Williams Wilkins, Baltimore.

Ross, A.C., Taylor, C.L., Yaktine, A.L., Del Valle, H.B., n.d. Food and Nutrition Board. Institute of Medicine. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. 2011.

Rowell, L.B., 1974. Human cardiovascular adjustments to exercise and thermal-stress. Physiol. Rev. 54, 75–159.

Rubio, C., Gonzalez Weller, D., Martin-Izquierdo, R.E., Revert, C., Rodriguez, I., Hardisson, A., 2007. [Zinc: an essential oligoelement]. Nutr. Hosp. 22, 101–107.

Saccoccia, F., Angelucci, F., Boumis, G., Carotti, D., Desiato, G., E Miele, A., Bellelli, A., 2014. Thioredoxin reductase and its inhibitors. Curr. Protein Pept. Sci. 15, 621–646.

Said, L., Banni, M., Kerkeni, A., Said, K., Messaoudi, I., 2010. Influence of combined treatment with zinc and selenium on cadmium induced testicular pathophysiology in rat. Food Chem. Toxicol. 48, 2759–2765. https://doi.org/10.1016/j.fct.2010.07.003

Sales, C.H., Pedrosa, L.F., Lima, J.G., Lemos, T.M., Colli, C., 2011. Influence of magnesium status and magnesium intake on the blood glucose control in patients with type 2 diabetes. Clin Nutr 30, 359–364. https://doi.org/10.1016/j.clnu.2010.12.011

Sandstead, H.H., 2012. Zinc nutrition from discovery to global health impact. Adv Nutr 3, 718–719. https://doi.org/10.3945/an.112.002485

Sandstead, H.H., 2011. 3. Nutritional Aspects of Zinc Consumption. Zinc Hum. Heal. 76, 29.

Saran, T., Zawadka, M., Chmiel, S., Mazur, A., 2018. Sweat iron concentration during 4-week exercise training. Ann. Agric. Env. Med. 25, 500–503. https://doi.org/10.26444/aaem/78787

Sarmah, B.S.D., 2012. Serum calcium and magnesium in patients with Essential hypertension and their first degree relatives. Int. J. Basic Med. Sci. Pharm. 2.

Sawka, M.N., Convertino, V.A., Eichner, E.R., Schnieder, S.M., Young, A.J., 2000. Blood volume: importance and adaptations to exercise training, environmental stresses, and trauma/sickness. Med. Sci. Sport. Exerc. 32, 332.

Sawka, M.N., Coyle, E.F., 1999. Influence of body water and blood volume on thermoregulation and exercise performance in the heat. Exerc. Sport Sci. Rev. 27, 167–218.

Sawka, M.N., Leon, L.R., Montain, S.J., Sonna, L.A., 2011. Integrated Physiological Mechanisms of Exercise Performance, Adaptation, and Maladaptation to Heat Stress. Compr. Physiol. 1, 1883–1928. https://doi.org/10.1002/cphy.c100082

Sawka, M.N., Young, A.J., Cadarette, B.S., Levine, L., Pandolf, K.B., 1985. Influence of heat stress and acclimation on maximal aerobic power. Eur. J. Appl. Physiol. Occup. Physiol. 53, 294–298. https://doi.org/10.1007/bf00422841

Sazawal, S., Black, R.E., Ramsan, M., Chwaya, H.M., Stoltzfus, R.J., Dutta, A., Dhingra, U., Kabole, I., Deb, S., Othman, M.K., 2006. Effects of routine prophylactic supplementation with iron and folic acid on admission to hospital and mortality in preschool children in a high malaria transmission setting: community-based, randomised, placebo-controlled trial. Lancet 367, 133–143.

Schweigel, M., Martens, H., 2000. Magnesium transport in the gastrointestinal tract. Front. Biosci. 5, D666–D677.

Setaro, L., Santos-Silva, P.R., Nakano, E.Y., Sales, C.H., Nunes, N., Greve, J.M., Colli, C., 2014. Magnesium status and the physical performance of volleyball players: effects of magnesium supplementation. J. Sport. Sci. 32, 438–445. https://doi.org/10.1080/02640414.2013.828847

Severo, J.S., Morais, J.B.S., de Freitas, T.E.C., Andrade, A.L.P., Feitosa, M.M., Fontenelle, L.C., de Oliveira, A.R.S., Cruz, K.J.C., do Nascimento Marreiro, D., 2019. The Role of Zinc in Thyroid Hormones Metabolism. Int. J. Vitam. Nutr. Res 89, 80–88. https://doi.org/10.1024/0300-9831/a000262

Sharifi, F., Mazloomi, S., Hajihosseini, R., Mazloomzadeh, S., 2012. Serum magnesium concentrations in polycystic ovary syndrome and its association with insulin resistance. Gynecol. Endocrinol. 28, 7–11. https://doi.org/10.3109/09513590.2011.579663

Shils, M.E., Shike, M., 2006. Modern nutrition in health and disease. Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore.

Shinozaki, N., Murakami, K., Asakura, K., Uechi, K., Kobayashi, S., Masayasu, S., Sasaki, S., 2018. Dietary phosphorus intake estimated by 4-day dietary records and two 24-hour urine collections and their associated factors in Japanese adults. Eur. J. Clin. Nutr. 72, 517–525. https://doi.org/10.1038/s41430-018-0114-1

Shu, H., 1989. Human selenium deficiency during total parenteral nutrition support (a case report). Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao. 11, 74–76.

Sim, M., Garvican-Lewis, L.A., Cox, G.R., Govus, A., McKay, A.K.A., Stellingwerff, T., Peeling, P., 2019. Iron considerations for the athlete: a narrative review. Eur. J. Appl. Physiol. 1–16.

Singh, A., Deuster, P.A., Moser, P.B., 1990. Zinc and copper status in women by physical activity and menstrual status. J. Sports Med. Phys. Fitness 30, 29–36.

Singh, A., Smoak, B.L., Patterson, K.Y., LeMay, L.G., Veillon, C., Deuster, P.A., 1991. Biochemical indices of selected trace minerals in men: effect of stress. Am. J. Clin. Nutr. 53, 126–131. https://doi.org/10.1093/ajcn/53.1.126

Skarpanska-Stejnborn, A., Basta, P., Trzeciak, J., Szczesniak-Pilaczynska, L., 2015. Effect of intense physical exercise on hepcidin levels and selected parameters of iron metabolism in rowing athletes. Eur. J. Appl. Physiol. 115, 345–351. https://doi.org/10.1007/s00421-014-3018-3

Smith, J.J.C., Morris, E.R., Ellis, R., 1983. Zinc: requirements, bioavailabilities and recommended dietary allowances. Prog. Clin. Biol. Res. 129, 147–169.

Soria, M., Anson, M., Escanero, J.F., 2016. Correlation Analysis of Exercise-Induced Changes in Plasma Trace Element and Hormone Levels During Incremental Exercise in Well-Trained Athletes. Biol. Trace Elem. Res. 170, 55–64. https://doi.org/10.1007/s12011-015-0466-5

Soria, M., Gonzalez-Haro, C., Anson, M., Lopez-Colon, J.L., Escanero, J.F., 2015. Plasma levels of trace elements and exercise induced stress hormones in well-trained athletes. J. Trace Elem. Med. Biol. 31, 113–119. https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2015.04.004

Soria, M., Gonzalez-Haro, C., Lopez-Colon, J.L., Llorente, M.T., Escanero, J.F., 2011. Submaximal exercise intensities do not provoke variations in plasma magnesium concentration in well-trained euhydrated endurance athletes with no magnesium deficiency. Magnes. Res. 24, 36–44. https://doi.org/10.1684/mrh.2011.0279

Stammers, A.L., Lowe, N.M., Medina, M.W., Patel, S., Dykes, F., Perez-Rodrigo, C., Serra-Majam, L., Nissensohn, M., Moran, V.H., 2015. The relationship between zinc intake and growth in children aged 1-8 years: a systematic review and meta-analysis. Eur. J. Clin. Nutr. 69, 147–153. https://doi.org/10.1038/ejcn.2014.204

Stanislawska, M., Szkup-Jablonska, M., Jurczak, A., Wieder-Huszla, S., Samochowiec, A., Jasiewicz, A., Nocen, I., Augustyniuk, K., Brodowska, A., Karakiewicz, B., Chlubek, D., Grochans, E., 2014. The severity of depressive symptoms vs. serum Mg and Zn levels in postmenopausal women. Biol. Trace Elem. Res. 157, 30–35. https://doi.org/10.1007/s12011-013-9866-6

Stendig-Lindberg, G., Shapiro, Y., Epstein, Y., Galun, E., Schonberger, E., Graff, E., Wacker, W.E., 1987. Changes in serum magnesium concentration after strenuous exercise. J. Am. Coll. Nutr. 6, 35–40.

Stöhr, E.J., González-Alonso, J., Pearson, J., Low, D.A., Ali, L., Barker, H., Shave, R., 2011. Effects of graded heat stress on global left ventricular function and twist mechanics at rest and during exercise in healthy humans. Exp. Physiol. 96, 114–124.

Stromme, S.B., Stensvold, I.C., Meen, H.D., Refsum, H.E., 1975. Magnesium metabolism during prolonged heavy exercise, in: Metabolic Adaptation to Prolonged Physical Exercise. Springer, New York, pp. 361–366.

Suedekum, N.A., Dimeff, R.J., 2005. Iron and the athlete. Curr. Sport Med. Rep. 4, 199–202.

Suttle, N.F., 2010. Mineral nutrition of livestock. Cabi, Cambridge.

Swaminathan, R., 2003. Magnesium Metabolism and its Disorders. Clin. Biochem. Rev. 24(2):47-66.

Takeda, E., Yamamoto, H., Yamanaka-Okumura, H., Taketani, Y., 2014. Increasing dietary phosphorus intake from food additives: potential for negative impact on bone health. Adv. Nutr. 5, 92–97.

Takeno, Y., Kamijo, Y.I., Nose, H., 2001. Thermoregulatory and aerobic changes after endurance training in a hypobaric hypoxic and warm environment. J. Appl. Physiol. 91, 1520–1528.

Tang, Y.M., Wang, D.G., Li, J., Li, X.H., Wang, Q., Liu, N., Liu, W.T., Li, Y.X., 2016. Relationships between micronutrient losses in sweat and blood pressure among heat-exposed steelworkers. Ind. Heal. 54, 215–223. https://doi.org/10.2486/indhealth.2014-0225

Tauler, P., Aguiló, A., Gimeno, I., Guix, P., Tur, J.A., Pons, A., 2004. Different effects of exercise tests on the antioxidant enzyme activities in lymphocytes and neutrophils. J. Nutr. Biochem. 15, 479–484.

Taylor, C., Rogers, G., Goodman, C., Baynes, R.D., Bothwell, T.H., Bezwoda, W.R., Kramer, F., Hattingh, J., 1987. Hematologic, iron-related, and acute-phase protein responses to sustained strenuous exercise. J. Appl. Physiol. 62, 464–469. https://doi.org/10.1152/jappl.1987.62.2.464

Teixeira, R.N., dos Santos Leite, G., Gorjao, R., Palmeira, P., Santos, C.M.M., Zambonatto, R., de Oliveira, H.H., Levada, A.C., Fiks, I.N., Carvalho, C.R.F., 2018. Immune and Inflammatory Response in Atopic Elite Endurance Athletes. Int. J. Sports Med. 39, 720–725.

Telford, R.D., Sly, G.J., Hahn, A.G., Cunningham, R.B., Bryant, C., Smith, J.A., 2003. Footstrike is the major cause of hemolysis during running. J. Appl. Physiol. 94, 38–42.

Tenenhouse, H.S., 2005. Regulation of phosphorus homeostasis by the type iia na/phosphate cotransporter. Annu. Rev. Nutr. 25, 197–214.

Terink, R., Ten Haaf, D., Bongers, C.W.G., Balvers, M.G.J., Witkamp, R.F., Mensink, M., Eijsvogels, T.M.H., Gunnewiek, J., Hopman, M.T.E., 2018. Changes in iron metabolism during prolonged repeated walking exercise in middle-aged men and women. Eur. J. Appl. Physiol. 118, 2349–2357. https://doi.org/10.1007/s00421-018-3961-5

Theodorou, A.A., Nikolaidis, M.G., Paschalis, V., Sakellariou, G.K., Fatouros, I.G., Koutedakis, Y., Jamurtas, A.Z., 2010. Comparison between glucose-6-phosphate dehydrogenase-deficient and normal individuals after eccentric exercise. Med. Sci. Sport. Exerc. 42, 1113–1121.

Tipton, K., Green, N.R., Haymes, E.M., Waller, M., 1993. Zinc loss in sweat of athletes exercising in hot and neutral temperatures. Int. J. Sport. Nutr. 3, 261–271.

Tong, T.K., Lin, H., Lippi, G., Nie, J., Tian, Y., 2012. Serum oxidant and antioxidant status in adolescents undergoing professional endurance sports training. Oxid. Med. Cell Longev. 2012, 741239. https://doi.org/10.1155/2012/741239

Troesch, B., Jing, H., Laillou, A., Fowler, A., 2013. Absorption studies show that phytase from Aspergillus niger significantly increases iron and zinc bioavailability from phytate-rich foods. Food Nutr. Bull 34, S90-101. https://doi.org/10.1177/15648265130342s111

Ueshima, K., Tachibana, H., Suzuki, T., Hiramori, K., 2004. Factors affecting the blood concentration of ionized magnesium in patients in the acute phase of myocardial infarction. Hear. Vessel. 19, 267–270.

Vaduganathan, M., Greene, S.J., Ambrosy, A.P., Mentz, R.J., Fonarow, G.C., Zannad, F., Maggioni, A.P., Konstam, M.A., Subacius, H.P., Nodari, S., Butler, J., Gheorghiade, M., 2013. Relation of serum magnesium levels and postdischarge outcomes in patients hospitalized for heart failure (from the EVEREST Trial). Am. J. Cardiol. 112, 1763–1769. https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2013.07.020

Van Beaumont, W., 1972. Evaluation of hemoconcentration from hematocrit measurements. J. Appl. Physiol. 32, 712–713. https://doi.org/10.1152/jappl.1972.32.5.712

Van Rij, A.M., Hall, M.T., Dohm, G.L., Bray, J., Pories, W.J., 1986. Changes in zinc metabolism following exercise in human subjects. Biol. Trace Elem. Res. 10, 99–105. https://doi.org/10.1007/bf02795562

Vetchý, M., 2018. Biological role of copper as an essential trace element in the human organism. Ces. a Slov. Farm. Cas. Ces. Farm. Spol. a Slov. Farm. Spol. 67, 143–153.

Vincent, J.B., Neggers, Y., McClung, J., 2019. Chapter 56 - Roles of Chromium(III), Vanadium, Iron, and Zinc in Sports Nutrition, in: Bagchi, D., Nair, S., Sen, C.K. (Eds.), Nutrition and Enhanced Sports Performance (Second Edition). Academic Press, Amsterdam, pp. 653–664. https://doi.org/https://doi.org/10.1016/B978-0-12-813922-6.00056-4

Volpe, S.L., 2015. Magnesium and the Athlete. Curr. Sport Med. Rep. 14, 279–283. https://doi.org/10.1249/jsr.0000000000000178

Volpe, S.L., 2013. Magnesium in disease prevention and overall health. Adv. Nutr. 4, 378s–83s. https://doi.org/10.3945/an.112.003483

Volpe, S.L., Lowe, N.M., Woodhouse, L.R., King, J.C., 2018. Effect of maximal exercise on the short-term kinetics of zinc metabolism in sedentary men. Br. J. Sports Med. 41, 156–161.

Vormann, J., 2003. Magnesium: nutrition and metabolism. Mol. Aspects Med. 24, 27–37. https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0098-2997(02)00089-4

Waller, M.F., Haymes, E.M., 1996. The effects of heat and exercise on sweat iron loss. Med. Sci. Sport. Exerc 28, 197–203.

Wang, L., Zhang, J., Wang, J., He, W., Huang, H., 2012. Effects of high-intensity training and resumed training on macroelement and microelement of elite basketball athletes. Biol. Trace Elem. Res. 149, 148–154. https://doi.org/10.1007/s12011-012-9420-y

Wardlaw, G., 2014. Contemporary nutrition: A functional approach. McGraw-Hill Higher Education, New York.

Wesseling-Perry, K., 2010. FGF-23 in bone biology. Pediatr. Nephrol. 25, 603–608.

Wessling-Resnick, M., 2016. Iron: basic nutritional aspects, in: Molecular, Genetic, and Nutritional Aspects of Major and Trace Minerals. Elsevier, Boston, pp. 161–173.

Wessling-Resnick, M., 2010. Iron homeostasis and the inflammatory response. Annu. Rev. Nutr. 30, 105–122.

Wheeler, E.F., el-Neil, H., Willson, J.O., Weiner, J.S., 1973. The effect of work level and dietary intake on water balance and the excretion of sodium, potassium and iron in a hot climate. Br. J. Nutr. 30, 127–137.

Wieringa, F.T., Dijkhuizen, M.A., Fiorentino, M., Laillou, A., Berger, J., 2015. Determination of zinc status in humans: which indicator should we use? Nutrients 7, 3252–3263. https://doi.org/10.3390/nu7053252

Wilkins, B.W., Holowatz, L.A., Wong, B.J., Minson, C.T., 2003. Nitric oxide is not permissive for cutaneous active vasodilatation in humans. J. Physiol. 548, 963–969.

Williams, M.H., 2005. Dietary supplements and sports performance: minerals. J. Int. Soc. Sports Nutr. 2, 43.

Willmott, A.G.B., Hayes, M., Dekerle, J., Maxwell, N.S., 2015. The reliability of a heat acclimation state test prescribed from metabolic heat production intensities. J. Therm. Biol. 53, 38–45.

Wilson, D.F., Vinogradov, S.A., 2014. Mitochondrial cytochrome c oxidase: mechanism of action and role in regulating oxidative phosphorylation. J. Appl. Physiol. 117, 1431–1439.

Wingo, J.E., Lafrenz, A.J., Ganio, M.S., Edwards, G.L., Cureton, K.J., 2005. Cardiovascular drift is related to reduced maximal oxygen uptake during heat stress. Med. Sci. Sports Exerc. 37, 248–255. https://doi.org/10.1249/01.mss.0000152731.33450.95

Wolinsky, I., Driskell, J.A., 2005. Sports nutrition: vitamins and trace elements. CRC Press, Boca Raton.

Wong, B.J., Minson, C.T., 2006. Neurokinin-1 receptor desensitization attenuates cutaneous active vasodilatation in humans. J. Physiol. 577, 1043–1051.

Wong, B.J., Wilkins, B.W., Minson, C.T., 2004. H1 but not H2 histamine receptor activation contributes to the rise in skin blood flow during whole body heating in humans. J. Physiol. 560, 941–948.

Xu, B., Sun, J., Deng, X., Huang, X., Sun, W., Xu, Y., Xu, M., Lu, J., Bi, Y., 2013. Low serum magnesium level is associated with microalbuminuria in chinese diabetic patients. Int. J. Endocrinol. 2013, 580685. https://doi.org/10.1155/2013/580685

Yang, S.J., Hwang, S.Y., Baik, S.H., Lee, K.W., Nam, M.S., Park, Y.S., Woo, J.T., Kim, Y.S., Park, S., Park, S.Y., Yim, C.H., Yoon, H.K., Kim, S.H., 2014. Serum magnesium level is associated with type 2 diabetes in women with a history of gestational diabetes mellitus: the Korea National Diabetes Program study. J. Korean Med. Sci. 29, 84–89. https://doi.org/10.3346/jkms.2014.29.1.84

Zamboni, C., Oliveira, L., Kovacs, L., Metairon, S., 2011. Ca and Mg determination from inhabitants of Brazil using neutron activation analysis. J. Radioanal. Nucl. Chem. 291, 389–393.

Zehtabchi, S., Sinert, R., Rinnert, S., Chang, B., Heinis, C., Altura, R.A., Altura, B.T., Altura, B.M., 2004. Serum ionized magnesium levels and ionized calcium-to-magnesium ratios in adult patients with sickle cell anemia. Am. J. Hematol. 77, 215–222. https://doi.org/10.1002/ajh.20187.

ANEXOS

ANNEXES

ANEXO I

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Hipertermia y metales traza

Se le ha pedido que participe en esta investigación, el propósito de este documento es explicarle en qué consiste el estudio para que le ayude a tomar una decisión sobre la invitación para participar en el mismo. Antes de decidirse a participar, por favor, tome todo el tiempo que necesite para hacer todas las preguntas necesarias. Así mismo, siéntase con la libertad de hablar con cualquier persona, su familia, amigos, médico, o cualquier otro profesional de la salud.

Propósito del estudio:

El ejercicio físico está alcanzando un lugar cada día más importante en la vida de los seres humanos, son muchas las investigaciones que se han realizado para estudiar los cambios que se producen en el cuerpo como consecuencia de la realización de distintos tipos del mismo.

El objetivo del presente proyecto es conocer que influencia tiene la realización de ejercicio físico en las concentraciones de metales traza en suero, orina, eritrocitos y sudor.

Por otro lado, el presente estudio también pretende conocer que influencia tiene un programa de adaptación a altas temperaturas mediante la utilización de una sauna en el tipo de práctica anteriormente mencionada.

En una muestra de sangre, en la matriz del eritrocito, plasma y suero, así como en las muestras de sudor y orina obtenidas se estudiarán los elementos y la respuesta en el organismo al ejercicio físico en dichas condiciones antes y después del proceso de aclimatación.

Procedimientos:

Si decide participar en este estudio:

1º Una persona con experiencia le extraerá una muestra de 15 ml de sangre de la vena antecubital. Es posible que le pida una muestra de sangre si durante el procesamiento de la primera hubiera algún problema que le impidiera su utilización. También se pedirá una muestra de orina antes y después de la realización de la prueba de esfuerzo.

2º Se le realizará una prueba de esfuerzo en un cicloergómetro dentro y fuera de una sauna (42ºC y 40-60% de humedad).

3º Se le realizarán preguntas sobre su régimen de vida y los hábitos alimenticios recogidas en un cuestionario.

4º Podrá realizar un programa de aclimatación al calor de nueve sesiones de duración en una sauna, mediante un contraste de series de hasta 10 minutos a altas temperaturas con series de 5 min a temperatura ambiente.

Beneficios, riesgos y molestias:

Usted no obtendrá ningún beneficio directo por participar en este estudio. Sin embargo, su participación en esta investigación puede ayudar al conocimiento de las propuestas planteadas.

Los riesgos y molestias físicas de la extracción de sangre para este estudio son los de cualquier extracción de una muestra de sangre de una vena. Puede sufrir un ligero dolor, enrojecimiento, irritación o raramente, infección. La obtención de orina y sudor no le ocasionará ninguna molestia física ni riesgos para su estado de salud. El programa de aclimatación no será en ningún caso perjudicial para su salud y, en todo momento, completamente voluntario.

Uso confidencial:

Todos los datos obtenidos son totalmente confidenciales, serán analizados anónimamente y utilizados con los fines a los que prestó el consentimiento informado. A cada persona participante se le asignará un código de investigación, ese código será el que aparezca siempre que se analice o utilice algún dato relacionado con usted, quedando así en confidencialidad total.

Solo yo y el equipo investigador tendrá acceso a los mismos, estarán protegidos de cualquier uso indebido y su nombre será escrito aparte de los cuestionarios a cumplimentar.

Consentimiento libre con conocimiento de causa:

La naturaleza y propósito de este estudio me han sido explicadas y si quisiera una vez terminado el estudio podré preguntar más acerca del mismo. Tengo la libertad de poder retirarme en cualquier momento **sin necesidad de dar explicaciones**.

A pesar de que mi participación en la realización del estudio “Hipertermia y metales traza”

Soy consciente de la información incluida en este formulario, comprendo los procedimientos, consiento libremente realizar las pruebas y acepto participar voluntariamente.

Persona contacto para el estudio.

Si tiene alguna duda acerca de esta investigación, sobre cualquier daño relacionado con la extracción de sangre o sobre su retirada de este estudio, debe contactar en cualquier momento con:

nº de teléfono ……

Al firmar este documento doy libremente mi conformidad en el estudio.

Nombre y Apellidos: …….
DNI nº…….....

Fecha: …../……/……

Firma del participante (manuscrita) Firma del responsable del estudio

Código……

ANEXO II

UNIVERSIDAD DE EXTREMADURA

VIRRECTORADO DE INVESTIGACIÓN, TRANSFERENCIA E INNOVACIÓN

Campus Universitario
Avdª de Elvas s/nº

Tel.: 924 28 92 05
Fax: 924 27 29 83

Nº Registro 02/2017

D. FERNANDO HENAO DÁVILA, PRESIDENTE POR DELEGACIÓN DE LA COMISIÓN DE BIOÉTICA Y BIOSEGURDAD DE LA UNIVERSIDADE DE EXTREMADURA.

INFORMA: Que una vez analizada, por esta Comisión la solicitud de Proyecto de Tesis Doctoral titulado "Hipertermia y Metales Traza" cuyo investigador Principal es D/Dª. Jesús Siquier Coll, ha decidido por unanimidad valorar positivamente el precipitado proyecto por considerar que se ajusta a las normas éticas esenciales cumpliendo con la normativa vigente al efecto.

Y para que conste y surta los efectos oportunos firmo el presente informe en Badajoz a 5 de Abril de 2017.