

ケトン体の経口摂取は運動誘発性の鉄欠乏に対して有効か？ —ヘプシジン分泌応答に着目して—

大阪公立大学 林 七 虹

Effect of Exogenous Ketone Supplementation on Exercise-induced Iron Deficiency: Focusing on Hepcidin Responses

by

Nanako Hayashi
*Research fellow of the JSPS,
Osaka Metropolitan University*

ABSTRACT

[Purpose] The present study aimed to investigate the effect of β -hydroxybutyrate (β HB) elevation via exogenous ketone supplementation on serum erythropoietin (EPO) and hepcidin concentrations in response to endurance exercise in young active women. [Methods] Eight young women (20 ± 1 years) performed two high-intensity interval cycling sessions (8 sets \times 3 min of cycling at 85% of peak oxygen consumption) followed by supplementation of 25.5g β HB (8.5 g/h, 3 times; β HB trial) or placebo (CON trial). Both trials were conducted during the early follicular phase (day 1 to day 7 after the onset of menstruation). Blood samples were taken before exercise, immediately, 30, 60, 120, and 180 min after exercise. Ketone and iron metabolism were assessed from the collected blood samples. [Results] Serum β HB concentrations in the β HB trial were significantly increased from 30 min to 180 min after exercise ($p < 0.01$ at each time point), with higher β HB concentrations in the β HB trial compared to the CON trial ($p < 0.05$ at each time point). The average blood glucose concentration in the β HB trial was significantly lower than in the CON trial ($p = 0.012$). Serum

ferritin concentration at baseline did not vary between the trials ($p = 0.474$). Serum hepcidin concentration did not change after exercise (interaction: $p = 0.449$), and changes in this concentration did not differ significantly between the trials ($p = 0.430$). Changes in serum EPO concentration 180 min after exercise significantly differed between the trials ($p = 0.027$). [Conclusion] Serum β HB elevation via exogenous ketone supplementation in active young women influenced EPO changes after exercise while not hepcidin changes in response to endurance exercise in young active women.

キーワード

鉄代謝, 外因性ケトン体, ケトーシス, 持久性運動, 女性

Keyword

iron regulation, exogenous ketone supplements, ketosis, endurance exercise, female

要 旨

【目的】 活動的な若年女性を対象に, 持久性運動後におけるケトン体 (β HB) の経口摂取がエリスロポエチン (EPO) およびヘプシジンの分泌応答に及ぼす影響を検討した。【方法】 活動的な若年女性8名 (20 ± 1 歳) を対象に, 高強度インターバル運動後に25.5gの β HB (8.5g/1時間, 3回) を摂取する (β HB) 条件とプラセボを摂取する (CON) 条件の2条件を実施した。運動前, 直後, 30分後, 60分後, 120分後および180分後に採血を行った。【結果】 β HB条件における血清 β HB濃度は運動30分後から180分後まで有意に上昇し, いずれの時点も CON条件と比較して有意に高値を示した。 β HB条件における血中グルコース濃度は, CON条件と比較して有意に低値を示した。血清ヘプシジン濃度には, 有意な変化は認められなかった。運動180分後における血清EPO濃度の変化量には, 条件間での有意差が認められた。【結論】 若年女性における β HBの経口摂取はEPO濃度を変化させたが, ヘプシジンの分泌応答に影響を及ぼさなかった。

緒 言

鉄欠乏は, 世界で最も多い栄養欠乏症である。鉄欠乏のリスクは男性よりも女性の方が高く, 女性の中でも運動実施者で高いことが指摘されている¹⁾。運動実施者における鉄欠乏の発症要因として, 発汗や溶血 (赤血球の破壊), 消化器官からの出血等による鉄の喪失や食事による鉄の摂取不足が考えられてきた。しかし, スポーツ競技者は推奨とされる鉄摂取量を満たしているにも関わらず, 低い鉄状態を示すことは少なくない。近年では, 肝臓由来のペプチドホルモンであるヘプシジンの分泌亢進を介した鉄代謝の抑制も発症要因として指摘されている²⁾。ヘプシジンは, 鉄輸送体であるフェローポルチンに作用し, 十二指腸での鉄の吸収やマクロファージでの鉄の再利用を阻害する³⁾。運動を実施した際には, 血中および尿中ヘプシジン濃度が運動終了3~6時間後にピーク値を示し, 運動後に鉄代謝が抑制されるフェーズが生じる²⁾。実際, 運動終了後のヘプシジン濃度の上昇は, 鉄の吸収率を低下させることが明らかとなっている⁴⁾。

ヘプシジンの分泌は, 赤血球造血刺激により下

方制御される。赤血球造血を促進するエリスロポエチン (EPO) や赤芽球から分泌されるエリスロフェロン (ERFE) を介し、ヘプシジンの分泌抑制が調整されている⁵⁾。EPOやERFEの分泌増大は低酸素誘導因子発現や動脈血酸素飽和度の低下により誘発されるため、これまでに安静時や運動中の高地・低酸素環境への曝露がヘプシジン分泌応答に及ぼす影響が検討されてきた^{6,7)}。その結果、運動後の一過的な低酸素曝露は運動3時間後のヘプシジン濃度の上昇を抑制させること⁶⁾や連日の低酸素曝露は安静時のヘプシジン濃度を低下させること⁷⁾を報告しており、低酸素による赤血球造血刺激は運動誘発性のヘプシジン分泌を抑制する強力な因子であることが示唆されている。

2023年、高地・低酸素環境への曝露を行わず、持久性運動後のケトン体の経口摂取により運動終了2~4時間後の血清EPO濃度が上昇することが報告された⁸⁾。ケトン体は β ヒドロキシ酪酸 (β HB) およびアセト酢酸 (AcAc) の総称であり、 β HB濃度が高値を示した状態をケトosisという。ケトン体の産生は体内のグルコース利用が制限された状態 (e.g., エネルギー不足、炭水化物制限等) で亢進する (内因性ケトosis)。したがって、 β HBの上昇には極端な食事制限が必要であり、ケトン誘発食として1日あたりの炭水化物摂取量を50g以下に留めるなど内的な β HBの上昇は身体的および精神的な負担も大きい (Burke, 2021)。しかし、ケトン体サプリメントの開発・普及により、極端な食事制限を伴わず体内の β HB濃度を上昇させることが可能となり (外因性ケトosis)、 β HBの有する生理学的効果から運動パフォーマンスに関する検討が実施されてきた⁹⁾。そして、Evans et al. (2023) の報告は β HBの新たな生理学的効果を示唆しており⁸⁾、ケトン体の経口摂取はEPO濃度の上昇/ヘプシジン濃度の低下を介し、運動誘発性の鉄欠乏に対して有効である可能性が考えられる。しかし、これまでにケ

トン体の経口摂取による外因性のケトosisがヘプシジン分泌応答に及ぼす影響を検討した研究はみられない。

そこで本研究では、活動的な若年女性を対象に、持久性運動後におけるケトン体の経口摂取がEPOおよびヘプシジンの分泌応答に及ぼす影響を検討することを目的とした。ケトン体の経口摂取は運動3時間後の血清EPO濃度を上昇させる一方で、運動3時間後の血清ヘプシジン濃度を低下させるとの仮説を設けた。

1. 方 法

1. 1 対象者

活動的な若年女性8名 (平均 \pm 標準偏差 (SD), 年齢 20 ± 1 歳, 身長 155.8 ± 7.9 cm, 体重 54.9 ± 6.2 kg) を対象とした。対象者の選定基準として、(i) 過去3年以内に喫煙の習慣がない、(ii) 運動器系の障害や外傷を有していない、(iii) 医療機関にて貧血の診断を受けていない、(iv) 貧血の自覚症状を有していない、(v) 過去6ヶ月以内に低用量/中用量ピルを服用していないことと定めた。対象者には、予め実験の主旨、内容やそれに伴うリスク等を書面および口頭で説明し、実験に関する理解と実験参加への同意を得た。本研究は、日本体育大学倫理審査委員会の承認を受けた上で実施した。

1. 2 実験概要

各研究対象者は、(1) β HBを25.5 g摂取する (β HB) 条件と (2) プラセボを摂取する (CON) 条件の2条件の測定を異なる日に実施した。なお、測定の実施順序はランダムとし、各条件間は卵卵前期 (月経開始1~7日目) に実施した。実験デザインとして、二重盲検プラセボ対照クロスオーバー比較試験を用いた。

β HBおよびCON条件の実施前には、各条件での運動負荷の決定のため、自転車エルゴメー

ターを用いて漸増負荷試験を行い（コリバルcpet, Lode社, Groningen), 最大酸素摂取量 ($\dot{V}O_{2peak}$) を測定した. その後, 2条件のいずれかの条件での測定を実施した. いずれの条件においても, 研究対象者は10時間以上の絶食後に実験室に来室した (8:00~9:00). 測定前日は, 運動の実施やカフェイン, サプリメントの摂取を控えるように指示をした. β HB条件およびCON条件の測定では, 来室後に身長・体重および体組成 (InBody 770, 株式会社インボディジャパン, 東京) を測定した. その後, 100 mlの水を摂取し, 22Gサーフロー留置針を前腕静脈に穿刺し, 留置を行った. 10分間安静状態を維持した後に, シリンジを用いて空腹安静時の血液を採取した (Baseline; BL). 採血後, 自転車エルゴメーターを用いて8分間のウォーミングアップを50% $\dot{V}O_{2peak}$ に相当する負荷で実施し, 85% $\dot{V}O_{2peak}$ に相当する負荷 (140 ± 24 W) で3分間のペダリング運動 (60回転/分) を8セット実施した (ワークレスト比 2:1)¹⁰⁾. セットの後半で85% $\dot{V}O_{2peak}$ に相当する負荷での遂行が困難な場合は, 運動強度を下げ ($\approx 80\% \dot{V}O_{2peak}$), 完遂させた. 高強度インターバル運動実施後は40% $\dot{V}O_{2peak}$ に相当する負荷で8分間のクールダウンを実施し, 運動直後の採血を実施した (0 min). 運動終了後から運動終了180分後は安静状態を維持し, 運動終了30分後 (30 min), 60分後 (60 min), 120分後 (120 min) および180分後 (180 min) に採血を行った. β HBもしくはプラセボは,

運動直後, 60分後, 120分後の採血終了後のタイミングで摂取した. β HB条件では1時間ごとに8.5gの β HBを摂取し (合計 25.5g), CON条件では β HBが一切含まれていない同一フレーバーのプラセボ (水92.9%配合) を摂取し (OKETOATM, 大阪ガス株式会社, 大阪), 測定条件は測定実施者および研究対象者にブラインド化した状態で実施した. 運動直後および120分後のタイミングで, β HB/プラセボを水200 mlに添加した飲料を提供した. 60分後のタイミングでは, オレンジジュース (濃縮還元) 200 mlに添加し, カステラと合わせて提供を行った (体重あたりの炭水化物摂取量 0.9 ± 0.0 g, 体重あたりのタンパク質摂取量 0.1 ± 0.0 g). 運動中は自由飲水とし, 運動中の水分摂取量を記録することで条件間での差がないかを確認した.

1. 3 測定項目

1. 3. 1 心拍数・主観的運動強度

運動中は, 胸部無線式ハートレートモニター (ポラール・エレクトロ・ジャパン株式会社, 東京) を用いて心拍数を連続的に測定した. また, 各セットの終了時にBorgスケールを用いて主観的運動強度を評価した.

1. 3. 2 血液指標

運動前, 運動直後, 30分後, 60分後, 120分後および180分後に前腕静脈から採血を行い, 採血後に血糖自己測定器 (アークレイ株式会社, 京

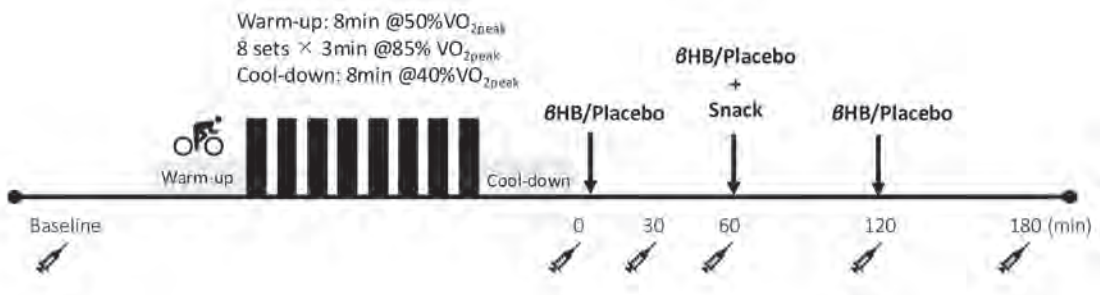


図1 実験概要

都)を用いて血中グルコース濃度を、ラクテート分析装置(アークレイ株式会社, 京都)を用いて血中乳酸濃度を直ちに測定した。血清採血管にて採取した血清サンプルから、血清エストラジオール(E2)、プロゲステロン(P4)濃度、ケトン体分画(β HB, AcAc)、フェリチン、EPOおよびヘプシジン濃度を測定した。ヘプシジン以外の測定項目は、臨床検査会社(株式会社LSIメディエンス, 東京)に解析を依頼した。ヘプシジンは、市販のenzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) キットを用いて測定した(R&D systems 社, Minneapolis)。1回目の採血前に前腕静脈に留置針(22Gサーフロー留置針)を留置し、留置針を用いてシリンジで血液を採取した。毎回の採血のタイミングで血液の凝固を防ぐため、生理食塩水をフラッシュした。

1. 4 統計解析

全ての測定値は、平均値 \pm SDで示した。統計解析は、統計分析ソフト(JASP 0.19, JASP Team, Amsterdam)を用いた。空腹安静時の血清E2, P4およびフェリチン濃度および運動終了時の心拍数および主観的運動強度には対応のある t 検定を用い、平均値の差の検定を行った。運動に伴う血液指標の変化には二元配置分散分析-反復測定(two-way ANOVA RM)を行い、交互作用(条件 \times 時間)および主効果(条件, 時間)の有無を検定した。交互作用または主効果が認められた場合、調整済みBonferroni多重比較法でのPost hoc検定を実施した。統計学的有意水準は、危険率5%未満とした。

2. 結果

2. 1 心拍数および主観的運動強度

運動終了時の心拍数には、条件間での有意差は認められなかった(β HB条件: 179 ± 9 bpm, CON条件: 175 ± 17 bpm, $p = 0.329$)。運動終了時

の主観的運動強度には、条件間での有意差は認められなかった(β HB条件: 17 ± 2 , CON条件: 17 ± 3 , $p = 0.435$)。

2. 2 性ホルモン濃度

空腹安静時の血清E2濃度には、条件間での有意差は認められなかった(β HB条件: 34 ± 20 pg/mL, CON条件: 31 ± 5 pg/mL, $p = 0.703$)。空腹安静時の血清P4濃度には、条件間での有意差は認められなかった(β HB条件: 0.2 ± 0.1 ng/mL, CON条件: 0.2 ± 0.1 ng/mL, $p = 0.685$)。

2. 3 ケトン体濃度

β HB条件における血清 β HB濃度は、運動30分後、60分後、120分後および180分後で有意な上昇が認められ、CON条件と比較して有意に高値を示した(30 min: $p = 0.004$, 60 min: $p = 0.004$, 120 min: $p = 0.006$, 180 min: $p = 0.028$; 図2)。 β HB条件における血清AcAc濃度は、運動30分後、60分後、120分後および180分後で有意な上昇が認められ、CON条件と比較して有意に高値を示した(30 min: $p = 0.005$, 60 min: $p = 0.006$, 120 min: $p = 0.007$, 180 min: $p = 0.005$; 図2)。

2. 4 血中グルコースおよび乳酸濃度

血中グルコース濃度および血中乳酸濃度に有意な交互作用は認められなかった(図3)。血中グルコース濃度は条件の主効果が認められ、 β HB条件がCON条件に比較して有意に低値を示した($p = 0.012$; 図3)。

2. 5 鉄代謝関連指標

空腹安静時の血清フェリチン濃度には、条件間での有意差は認められなかった(β HB条件: 35.1 ng/mL, CON条件: 40.9 ± 35.0 ng/mL, $p = 0.474$)。血清ヘプシジン濃度には、交互作用($F = 0.714$, $p = 0.427$) およびいずれの主効果(時間: $F = 3.272$,

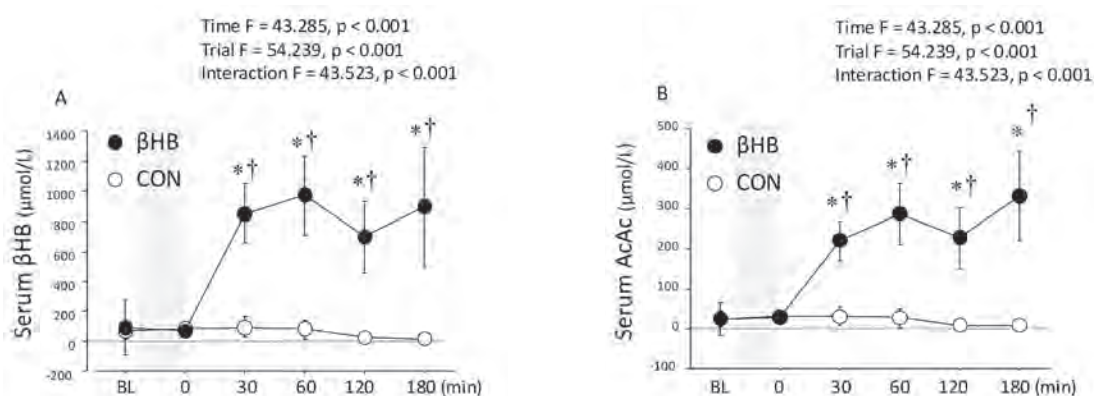


図2 血清 β HBおよびAcAc濃度の変化
 平均 \pm SD, *, $p < 0.05$ vs. BL, †; $p < 0.05$ vs. CON

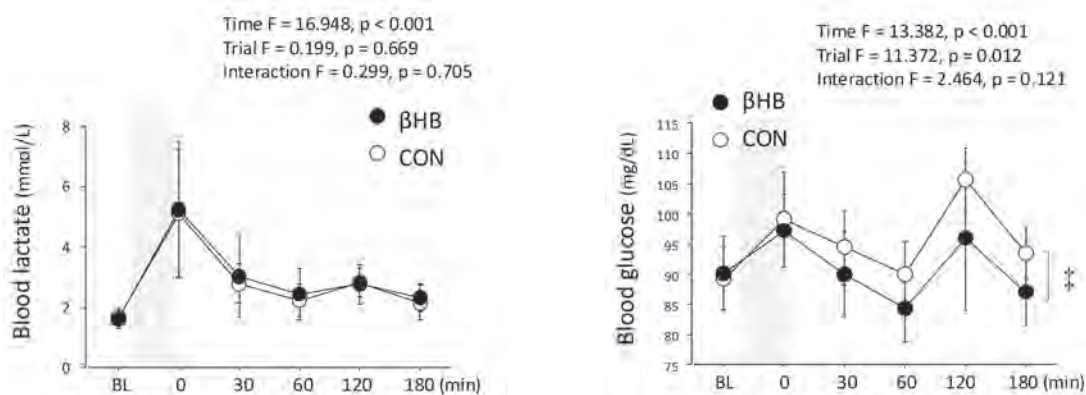


図3 血中乳酸およびグルコース濃度の変化
 平均 \pm SD, ‡; $p < 0.05$, 条件間の平均値

$p = 0.113$; 条件: $F = 0.644$, $p = 0.449$) も認められなかった(表1). また, 血清ヘプシジン濃度の変化量にも, 条件間での有意差は認められなかった($p = 0.430$; 図4). 血清EPO濃度には有意な交互作用が認められたが($F = 7.595$, $p = 0.020$; 表1), post-hoc検定における有意差は認められなかった. 血清EPO濃度の変化量には, 条件間での有意差が認められた($p = 0.027$, 図4).

3. 考 察

本研究では, 女性を対象にインターバル運動後における β HBの経口摂取が血清EPOおよびヘプシジン濃度に及ぼす影響を検討することを目的とした. その結果, β HB条件における血清 β HB濃度およびAcAc濃度は, プラセボを摂取したCON条件と比較して, 有意に高値を示した. また,

表1 血清ヘプシジンおよびEPO濃度の変化

	Trial	Time			ANOVA-RM interaction
		BL	0min	180min	
Hepcidin (ng/mL)	β HB	7.002 \pm 3.975	8.923 \pm 4.284	10.315 \pm 5.420	F = 0.714 $p = 0.427$
	CON	11.147 \pm 15.978	15.031 \pm 23.828	20.123 \pm 34.380	
EPO (mIU/mL)	β HB	7.688 \pm 3.098	7.537 \pm 3.550	8.013 \pm 3.802	F = 7.595 $p = 0.020$
	CON	9.125 \pm 3.737	8.550 \pm 3.761	7.800 \pm 2.998	

平均 \pm SD

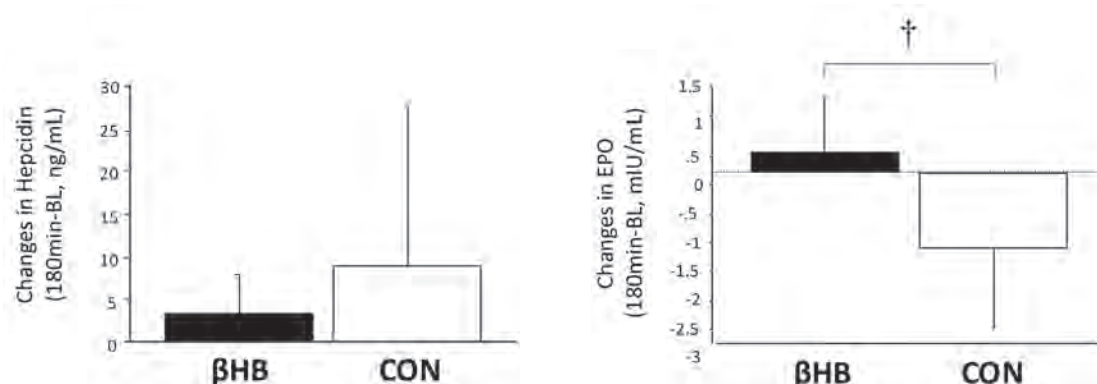


図4 運動180分後における血清ヘプシジンおよびEPO濃度の変化量
平均 \pm SD, \dagger ; $p < 0.05$ vs. CON

運動180分後における血清EPO濃度の変化量では、条件間での有意差が認められた。一方で、血清ヘプシジン濃度の変化やその変化量には、条件間での有意差は認められなかった。

血清ヘプシジン濃度の変化に条件間での有意差が認められなかった要因として、運動によるヘプシジン濃度の有意な上昇が認められなかったことが挙げられる。先行研究では、様々な運動様式で3時間後にヘプシジン濃度の上昇が認められることを報告している。Sim et al. (2013) は、トレーニングレベルの高い男性を対象に本研究と同一のプロトコルを使用しており、運動終了3時間後に血清ヘプシジン濃度の有意な上昇がみられている¹⁰⁾。一方で、本研究では女性を対象にしており、Sim et al. (2013) と比較して、血清フェリチン濃度が $\approx 40\sim 50\%$ 程度低値を示していた。安静時のフェリチン濃度は、運動3時間後のヘプシジン濃度に影響する¹¹⁾。血清フェリチン濃度が30 ng/mL未満を示すスポーツ競技者では、30 ng/mL以上を示す者と比較して、運動3時間後における血清ヘプシジン濃度の上昇が有意に低値を示すことが報告されている¹²⁾。また、運動に対するヘプシジン分泌応答を検討したメタアナリシスでは、女性における運動後のヘプシジン濃度の上昇は男性と比較して30%低値を示すことを報告している¹³⁾。さらに、女性の対象者における分析では、

運動時間と運動前のフェリチン濃度が運動後のヘプシジン濃度に対して最も寄与率の高い要因であることを示している¹³⁾。したがって、鉄状態が低い対象者ではヘプシジン濃度の上昇の程度が小さく、 β HBの効果が顕著に現れなかった可能性も考えられる。今後はサンプル数を増加させて検討する必要がある。また、女性と比較して交絡因子が少ない男性を対象に拡大し、 β HB摂取がヘプシジン分泌応答に及ぼす効果を明らかにすることが求められる。

血清EPO濃度の変化には交互作用が認められ、その変化量に β HB条件とCON条件で有意差が認められた。この結果は運動後に β HB (ケトンエステル) を摂取したEvans et al. (2023) と一致するものである⁸⁾。ヒト実験において、 β HBを5時間かけて静脈注射にて投与し、血中 β HB濃度を5 mmol/Lまで上昇させた結果、30%のEPO濃度の上昇が報告されている¹⁴⁾。 β HB (ケトンエステル) を3週間連続して摂取した研究では、高負荷の持久性トレーニング期間中における運動後と睡眠前の β HBは、トレーニング期間後において血中EPO濃度を上昇させたことを報告している。 β HB摂取が血中EPO濃度を上昇させた報告はあるものの、その機序は明らかでない。また、本研究におけるEPOの上昇の程度は、先行研究と比較して、わずかなものであった。本研究では

β HBの摂取形式としてケトンソルトを用いたが、先行研究ではケトンエステルを用いている^{8, 15)}。ケトンモノエステルは、ケトンソルトと比較すると、急速に血中 β HB濃度を上昇することが可能であり、その上昇の程度も高いことが指摘されている⁹⁾。さらに、本研究の被験者は、先行研究と比較して、血清フェリチン濃度が低い。したがって、鉄状態の相違が造血応答に影響した可能性があり、結果としてEPOの上昇の程度が小さくなったことが考えられる¹⁶⁾。今後、 β HBの上昇の程度やベースラインの鉄状態の相違が、 β HBの経口摂取によるEPOの上昇に及ぼす影響を検討する必要がある。

4. 結 論

本研究では、活動的な若年女性を対象に高強度インターバル運動後における β HBの経口摂取が血清EPOおよびヘプシジン濃度に及ぼす影響を検討した。その結果、 β HBの経口摂取による外因性のケトーシスは運動後のEPOの変化に影響する一方で、ヘプシジンの分泌応答に影響を及ぼさないことが明らかとなった。

謝 辞

本研究に対して助成を賜りました公益財団法人石本記念デサントスポーツ科学振興財団に厚く御礼申し上げます。また、 β HBおよびプラセボ試料を提供いただきました大阪ガス株式会社 エネルギー研究所 バイオケミカルチームに深く感謝申し上げます。最後に、本研究を遂行するにあたり多大なご協力を賜りました須永 美歌子先生（日本体育大学）、亀本 佳世子先生（日本体育大学）および山田 満月先生（東海学園大学）に深く感謝申し上げます。

文 献

1) Badenhorst C.E., Forsyth A.K., Govus A.D., A contemporary understanding of iron metabolism in

active premenopausal females., *Frontiers in sports and active living*, 4, 903937 (2022)

2) Peeling P., Exercise as a mediator of hepcidin activity in athletes., *European journal of applied physiology*, 110 (5), 877–883 (2010)

3) Nemeth E., Ganz T., Hepcidin-Ferroportin Interaction Controls Systemic Iron Homeostasis., *International journal of molecular sciences*, 22 (12), 6493 (2021)

4) Barney D.E., Ippolito J.R., Berryman C.E., Hennigar S.R., A Prolonged Bout of Running Increases Hepcidin and Decreases Dietary Iron Absorption in Trained Female and Male Runners., *The Journal of nutrition*, 152 (9), 2039–2047 (2022)

5) Nemeth E., Ganz T., Hepcidin and Iron in Health and Disease., *Annual review of medicine*, 74, 261–277 (2023)

6) Badenhorst C.E., Dawson B., Goodman C., Sim M., Cox G.R., Gore C.J., Tjalsma H., Swinkels D.W., Peeling P., Influence of post-exercise hypoxic exposure on hepcidin response in athletes., *European journal of applied physiology*, 114 (5), 951–959 (2014)

7) Govus A.D., Peeling P., Abbiss C.R., Lawler N.G., Swinkels D.W., Laarakkers C.M., Thompson K.G., Peiffer J.J., Gore C.J., Garvican-Lewis L.A., Live high, train low - influence on resting and post-exercise hepcidin levels., *Scandinavian journal of medicine science in sports*, 27 (7), 704–713 (2017)

8) Evans E., Walhin J.P., Hengist A., Betts J.A., Dearlove D.J., Gonzalez J.T., Ketone monoester ingestion increases postexercise serum erythropoietin concentrations in healthy men. *American journal of physiology., Endocrinology and metabolism*, 324 (1), E56–E61 (2023)

9) Evans M., McClure T.S., Koutnik A.P., Egan B., Exogenous Ketone Supplements in Athletic Contexts: Past, Present, and Future., *Sports medicine (Auckland, N.Z.)*, 52 (Suppl 1), 25–67 (2022)

10) Sim M., Dawson B., Landers G., Swinkels D.W., Tjalsma H., Trinder D., Peeling P., Effect of exercise modality and intensity on post-exercise interleukin-6 and hepcidin levels., *International journal of sport nutrition and exercise metabolism*, 23 (2), 178–186 (2013)

11) 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., Leckey J.J., Burke L.M., Factors influencing the post-exercise hepcidin-25 response in elite athletes., *European journal of applied physiology*, **117** (6), 1233–1239(2017)
- 12) Peeling P., Sim M., Badenhorst C.E., Dawson B., Govus A.D., Abbiss C.R., Swinkels D.W., Trinder D., Iron status and the acute post-exercise hepcidin response in athletes., *PLoS one*, **9** (3), e93002(2014)
- 13) Fensham N.C., Govus A.D., Peeling P., Burke L.M., McKay A.K.A., Factors Influencing the Hepcidin Response to Exercise: An Individual Participant Data Meta-analysis., *Sports medicine (Auckland, N.Z.)*, **53** (10), 1931–1949(2023)
- 14) Lauritsen K.M., Søndergaard E., Svart M., Møller N., Gormsen L.C., Ketone Body Infusion Increases Circulating Erythropoietin and Bone Marrow Glucose Uptake., *Diabetes care*, **41** (12), e152–e154(2018)
- 15) Poffé C., Ramaekers M., Van Thienen R., Hespel P., Ketone ester supplementation blunts overreaching symptoms during endurance training overload., *The Journal of physiology*, **597** (12), 3009–3027(2019)
- 16) Gassmann M., Muckenthaler M.U., Adaptation of iron requirement to hypoxic conditions at high altitude., *Journal of applied physiology (Bethesda, Md. : 1985)*, **119** (12), 1432–1440(2015)