

Actividad física y estrés oxidativo: La gran paradoja.

Physical activity and oxidative stress. The great paradox

Dr. Luis Mayor González¹

Lic. Celia Angela Alonso Rodríguez²

DrC. Osvaldo García González³

¹ Especialista de 1er Grado en Bioquímica Clínica
Profesor Auxiliar de la Universidad de las Ciencias Médicas de la Habana
Profesor Adjunto del CEAR Giraldo Córdova Cardín
Hospital Pediátrico Docente del Cerro

² M. Sc Bioquímica Clínica. Profesor Auxiliar de la Universidad de las Ciencias Médicas de la Habana. J´Dpto de Post Grado Hospital H. Ameijeiras
Profesora Adjunta del CEAR Giraldo Córdova Cardín

³ Profesor Auxiliar del Instituto de Medicina del Deporte
avlopez43@inder.cu

RESUMEN

La actividad física genera estrés oxidativo que produce efectos indeseados. Sin embargo, se sabe que los radicales libres de oxígeno (RLO) en bajas concentraciones, también tienen efectos fisiológicos que median la adaptación misma al ejercicio. Adicionalmente, la mayoría de los estudios sobre suplementación antioxidante muestra disminución del estrés oxidativo inducido por el ejercicio pero no mejoran el desempeño físico.

Palabras claves: Actividad física, Radicales libres, Estrés oxidativo

ABSTRACT

Physical activity generates oxidative stress that produces harmful effects. However, it is known that free radicals of oxygen (FRO) in low concentrations also have physiological effects. Additionally, the majority of the studies about antioxidant supplementation shows decrease of oxidative stress induced for the exercise but they do not improve the physical performance.

Keywords: physical activity, free radicals, oxidative stress

INTRODUCCIÓN

Se entienden por Actividad Física (AF) todos los movimientos naturales y/o planificados que realiza el ser humano obteniendo como resultado un desgaste de energía, con fines profilácticos, estéticos, desempeño deportivo o rehabilitadores. Toda AF consume calorías teniendo en cuenta para ello el tiempo dedicado a la actividad, el peso corporal y el ritmo en que se desarrolle.

La AF produce efectos en el metabolismo basal, el apetito, y la grasa corporal fundamentalmente, todo lo cual es beneficioso para la salud. Sin embargo, el ejercicio aeróbico, genera un moderado o gran consumo de oxígeno como

combustible produciendo adenosín trifosfato (ATP) el cual es el principal elemento transportador de energía para todas las células.^{1,2,3}

Es conocido que el ejercicio físico aeróbico mejora la función cardiovascular, reduce la grasa corporal, disminuye a mediano plazo la presión sanguínea, disminuye los niveles de colesterol total en sangre, así como los de colesterol LDL y aumenta el colesterol HDL, reduce los niveles sanguíneos de glucemia en los diabéticos, mejora la capacidad pulmonar, la circulación en general y el aprovechamiento de oxígeno, reafirma los tejidos, reduce la mortalidad cardiovascular y aumenta la reabsorción de calcio por los huesos, así como disminuye los niveles circulantes de adrenalina, la hormona del estrés y aumenta los niveles de las endorfinas y otras sustancias cerebrales.^{4,5}

Se plantea que el aumento de grandes cantidades de oxígeno durante el ejercicio podría también ser perjudicial por la aparición del denominado Estrés Oxidativo, el cual produce un daño en las principales biomoléculas del organismo, proteínas, lípidos y ADN a través de las llamadas Especies Reactivas de Oxígeno (EROs) todo lo cual resulta en una gran paradoja teniendo en cuenta los efectos beneficiosos que hemos mencionado.^{6,7,8}

La Actividad Física y el Estrés Oxidativo

El estrés oxidativo es un estado de la célula en la cual se encuentra alterada la homeostasis óxido reducción intracelular, es decir, el balance entre prooxidantes y antioxidantes. Este desbalance se produce a causa de una excesiva producción de especies reactivas de oxígeno (EROs) y/o por deficiencia en los mecanismos antioxidantes, conduciendo a daño celular.^{9,10,11}

La AF incrementa el consumo de oxígeno generándose la aparición de Especies Reactivas de Oxígeno (EROs) que puede ser visto como un estímulo que estresa varios sistemas del cuerpo en diferentes grados y así promueve una gran variedad de adaptaciones más o menos específicas de acuerdo al tipo, intensidad y duración del ejercicio realizado. En un individuo, el estrés metabólico durante la actividad física es generalmente determinado por el tipo e intensidad del ejercicio, la preparación física, el estado nutricional y los factores ambientales, así como por la predisposición genética, la edad y el sexo.

Durante la actividad física moderada o intensa el músculo y el organismo en general se ven sometidos a un gran estrés oxidativo; se acepta que la actividad física se asocia a un aumento significativo, de al menos dos veces, en la generación de radicales libres en el músculo y otros tejidos. En general, el impacto de los radicales libres sobre algunos componentes celulares se mide a través de la cuantificación de la peroxidación lipídica.¹²

Las evidencias actuales no permiten visualizar claramente los mecanismos moleculares por los cuales la actividad física protege de los eventos cardiovasculares, lo más factible parece ser que el efector protector esté mediado por procesos que no sólo involucran la participación de ERO; probablemente eso explique por qué el ejercicio es más eficaz que los antioxidantes para prevenir eventos cardiovasculares.¹³

Son varios los planteamientos que sugieren los mecanismos por los cuales el ejercicio, a pesar de causar un gran estrés oxidativo, podría ejercer su papel cardioprotector. Las siguientes son algunas de las hipótesis propuestas:

- Incrementando la defensa antioxidante en la pared arterial
- Incrementando la síntesis de ON endotelial
- Incrementando la capacidad de las lipoproteínas de alta densidad (HDL) de inhibir la oxidación de las LDL.
- Disminuyendo el colesterol plasmático y modificando otros factores de riesgo.

Durante el ejercicio, el consumo de oxígeno puede aumentar por un factor mayor a 10. Esto da lugar a un gran aumento en la producción de oxidantes y los resultados de los daños que contribuye a la fatiga muscular durante y después del ejercicio. La respuesta inflamatoria que se produce después de arduos ejercicios también está asociada con el estrés oxidativo, especialmente en las 24 horas después de un período de sesiones de ejercicio. La respuesta del sistema inmunitario a los daños causados por el ejercicio llega a su máximo de 2 a 7 días después del ejercicio, el período de adaptación durante el cual el resultado de una mayor aptitud es mayor. Durante este proceso los radicales libres son producidos por los neutrófilos para eliminar el tejido dañado. Como resultado, elevados niveles de antioxidantes tienen el potencial para inhibir los mecanismos de recuperación y adaptación.^{14,15}

Las pruebas de los beneficios de los suplementos antioxidantes en el ejercicio vigoroso han arrojado resultados contradictorios. Hay fuertes indicios de que una de las adaptaciones derivadas de ejercicio es el fortalecimiento de las defensas antioxidantes del organismo, en particular, el sistema de glutatión, para hacer frente al aumento del estrés oxidativo. Es posible que este efecto pueda ser en cierta medida una protección contra las enfermedades que están asociadas al estrés oxidativo, lo que podría proporcionar una explicación parcial de la menor incidencia de las enfermedades más comunes y una mejora en la salud de las personas que realizan ejercicio regularmente.^{16,17}

Sin embargo, no se han observado beneficios en deportistas que toman suplementos de vitamina A o E. Por ejemplo, a pesar de su papel clave en la prevención de la peroxidación de los lípidos de membrana, en 6 semanas de suplementación con vitamina E no se observaron efectos sobre el daño muscular en corredores de maratón. Aunque parece ser que no hay un aumento en las necesidades de vitamina C en los atletas hay algunas pruebas de que los suplementos de vitamina C aumentan la cantidad de ejercicio intenso que se puede hacer y que el suplemento de vitamina C antes de estos ejercicios puede reducir la cantidad de daño muscular. Sin embargo, otros estudios no encontraron tales efectos y algunos sugieren que los suplementos con cantidades tan altas como 1 000 mg inhiben la recuperación.^{18,19}

Existen claras indicaciones que muestran que el ejercicio tiene el potencial de incrementar la producción de radicales libres y conducir a estrés oxidativo.

Posibles mecanismos de producción de radicales libres durante el ejercicio

Durante el ejercicio hay un incremento en la liberación de catecolaminas, cuya auto-oxidación puede producir radicales libres. El daño muscular luego del ejercicio puede causar inflamación y liberación de superóxido desde la NADPH oxidasa de los neutrófilos. Sin embargo, usualmente se piensa que una de las fuentes más importantes de EROS durante el ejercicio, es la producción mitocondrial de superóxido, mediante reacciones secundarias de los radicales flavina o ubiquinona (UQH-) con el oxígeno: $UQH\cdot + O_2 = UQ + O_2\cdot + H+$.

La actividad física incrementa considerablemente la demanda de energía, y para proveer de este oxígeno, el cuerpo podría aumentar su captación tanto como 15

veces, y el flujo de oxígeno a través de los músculos activos podría incrementarse tanto como aproximadamente 100 veces respecto a los valores de reposo. Consecuentemente, se argumenta que un aumento sustancial en la producción de superóxido mitocondrial, es inevitable, sin embargo este fundamento adolece de algunas fallas: primeramente, la velocidad de producción de superóxido es linealmente dependiente de la tensión de oxígeno y esto lleva a una disminución de la producción de superóxido cuando la pO_2 desciende (como podría esperarse en el músculo activo). Por otra parte el radical ubisemiquinona no aumenta automáticamente a medida que el flujo a través de la cadena de transporte de electrones se incrementa. De hecho, el descenso del potencial de la membrana mitocondrial (como ocurre cuando las mitocondrias del músculo aumentan su velocidad de producción de ATP) disminuye la producción mitocondrial de radicales libres. Esto sucede a pesar de un dramático incremento de la velocidad de consumo de oxígeno.^{20, 21, 22,23}

Debe notarse que la mayoría de los estudios que muestran altas velocidades de producción de superóxido mitocondrial *in vitro* están hechos en mitocondrias inhibidas a pO_2 suprafisiológica, es decir, en la condición opuesta a la que se encuentra en el músculo en ejercicio. Esto no significa que la mitocondria no pueda ser una fuente de radicales libres durante la actividad física, sin embargo se requieren investigaciones *in vivo* para responder directamente esta pregunta, en lugar de asumir que un mayor consumo mitocondrial de oxígeno significa mayor producción mitocondrial de radicales libres.²⁴

Un mecanismo alternativo por el cual el ejercicio podría promover la producción de radicales libres involucra la isquemia-reperfusión. El ejercicio intenso está asociado con una hipoxia tisular transitoria en varios órganos (ej. riñones, región esplácnica), ya que la sangre es desviada para cubrir la demanda aumentada de sangre de los músculos esqueléticos activos y la piel. Además de esto, durante el ejercicio realizado a intensidades muy altas, las fibras musculares pueden sufrir hipoxias relativas, ya que el aporte de oxígeno no puede satisfacer los requerimientos de energía. Al término del ejercicio, ocurre la re-oxigenación de estos tejidos, la cual puede estar asociada con la producción de ROS. Una manera en la cual la perfusión podría conducir a un incremento en la producción de ROS es a través de la conversión de la xantina deshidrogenasa (XDH) en xantina oxidasa (XOD). Tanto la XDH como la XOD catalizan la degradación de la hipoxantina (HX) en xantina (X), y subsecuentemente en urato. Sin embargo, sólo XOD produce O_2 en el último paso de esta reacción.^{25,26}

La producción de EROS vía este mecanismo conduce a estrés oxidativo varias horas después del ejercicio, y no está restringido al músculo esquelético. Interesantemente, en un estudio reciente, radicales libres marcadores de estrés oxidativo, se redujeron significativamente en animales y humanos luego de la adición de alopurinol, un inhibidor de la XOD. La xantina oxidasa podría ser más importante que la mitocondria como fuente de radicales libres producidos por el ejercicio.^{27,28}

¿El ejercicio induce estrés oxidativo?

En 1978 se demostró por primera vez que el ejercicio físico podía conducir a un incremento en la peroxidación lipídica. Dillard y col. observaron un aumento de 1,8 veces en el nivel de pentosas exhaladas, un posible subproducto del daño oxidativo lipídico, luego de 60 minutos de bicicleta a 25-75% del VO_2 máx. Desde entonces se han acumulado crecientes evidencias que sostienen la hipótesis de que la actividad física tiene el potencial de aumentar la producción de radicales libres y conducir al estrés oxidativo. Medir la producción de radicales libres directamente es difícil, principalmente por la corta vida de estas especies.²⁹

La mayoría de las investigaciones que estudian los efectos del ejercicio sobre el estrés oxidativo, sin embargo, se han enfocado en los marcadores de daño tisular inducido por radicales libres, encontrando señales de daño incrementado en lípidos, proteínas y ADN.

También han sido estudiados los cambios inducidos por el ejercicio en los niveles de antioxidantes, pero su significación para el estrés oxidativo es difícil de determinar. Mientras que el estrés oxidativo podría causar una primera disminución en los antioxidantes, la movilización de fuentes secundarias de otras partes del cuerpo, podría resultar en un aparente aumento. Además la relación GSH/GSSG en la sangre ha sido consistentemente demostrado que decrece con el ejercicio, mientras que los niveles plasmáticos de vitamina C y E tienden a incrementarse. Por otra parte, aunque cambios en el estado de oxidación o en la concentración de antioxidantes puedan llegar a deteriorar las defensas antioxidantes, no indican necesariamente daño tisular. No está claro qué causa estos cambios, o en que medida influyen el estrés oxidativo.

Algunos investigadores han fallado en la observación de cualquier signo de estrés oxidativo inducido por el ejercicio, y esto puede ser debido a varias razones. En primer lugar, el uso de diferentes sujetos de testeo podría influenciar los hallazgos de diferentes investigaciones; factores tales como el estado de entrenamiento, la edad y el género también podrían jugar un rol importante. Además, se ha utilizado una amplia variedad de protocolos de ejercicio, pero solamente el ejercicio de alta intensidad o de larga duración parece conducir a un incremento suficientemente grande en la producción de radicales libres, como para sobrepasar las defensas antioxidantes.^{30,31}

Un estudio ha demostrado que correr en cinta al máximo de la capacidad, aumenta los niveles de malondialdehído (MDA), mientras que correr a una intensidad más moderada (70% VO₂ máx) no produjo este efecto, y el correr a baja intensidad (40% VO₂ máx), aún disminuyó este marcador de estrés oxidativo. Algunos productos de las reacciones oxidativas no estarían elevados directamente luego del ejercicio, y alcanzarían sus niveles máximos sólo horas o aún días después de finalizado el ejercicio, por lo tanto, la ausencia de signos de estrés oxidativo inmediatamente luego del ejercicio no necesariamente implica que no haya ocurrido daño oxidativo.

Una investigación estudió los niveles de antioxidantes plasmáticos y las injurias celulares luego de actividad física severa. Este tipo de actividad conduce al incremento de la tasa metabólica, al aumento de la producción de ROS y un compromiso de los sistemas de defensa antioxidantes.

Durante 6 meses, un grupo de hombres entrenaron 5 días a la semana, sometidos a dos marchas extremas de 50 km y 80km a nivel del mar, separadas por 2 semanas de entrenamiento regular. Cada participante llevó 35 kg de peso extra, y las muestras de sangre se tomaron inmediatamente antes y después de cada marcha.³²

Los niveles plasmáticos reducidos de ácido ascórbico, ascorbato total y dehidroascorbato no sufrieron cambios significativos durante cada marcha. Sin embargo hubo un aumento de los niveles plasmáticos de ácido úrico (25% en la marcha de 50km y 37% en la de 80 km), debido presumiblemente a incrementos en la tasa metabólica y en el consecuente aumento del metabolismo de los nucleótidos pirimidínicos.

Ambas marchas condujeron a aproximadamente un incremento de 10 veces en la creatina fosfoquinasa plasmática, mientras que los niveles de aspartato

transaminasa, un marcador característico de daño hepático, aumentó aproximadamente 4 veces. Los niveles de bilirrubina, creatina, urea y glucosa también se incrementaron.^{33,34}

Ha sido bien demostrado que el principal factor responsable del daño oxidativo durante el ejercicio es el incremento en el consumo de oxígeno. Sin embargo, otros factores teóricos (acidosis, auto-oxidación de catecolaminas, síndrome de isquemia-reperusión, etc.) que se saben inducen, *in vitro*, daño oxidativo, podrían estar operando durante el ejercicio anaeróbico supramáximo de corto tiempo (test Wingate, de 30s). Un estudio ha hipotetizado que este tipo de ejercicio podría inducir un daño oxidativo.

Se midieron los marcadores de peroxidación lipídica (niveles de producción sérica de radicales lipídicos y de malondialdehído plasmático), así como también las actividades de enzimas antioxidantes eritrocitarias (glutación peroxidasa (GPx), superóxido dismutasa (SOD)) y los niveles de glutación eritrocitaria (GSH), en reposo, luego del test Wingate y durante 40min de recuperación.

La recuperación del ejercicio estuvo asociada con un aumento significativo (2.7 veces) en la producción de radicales lipídicos, así como también con cambios en las actividades de GSH (-13.6%) y SOD (-11.7%). En conclusión, este estudio sugiere que el ejercicio anaeróbico supramáximo de corto tiempo induce estrés oxidativo.³⁵

Al respecto, otro estudio, testeó si el test Wingate resultaba en estrés oxidativo suficiente (evaluado por los niveles de radicales lipídicos) para alterar el status plasmático de antioxidantes no enzimáticos. Se demostró que 1) el test Wingate incrementa las concentraciones de ácido úrico y ascórbico, y disminuyen los niveles de alfa tocoferol y beta-caroteno; 2) los niveles de radicales lipídicos en reposo y en el sprint se correlacionan negativamente con las concentraciones plasmáticas en reposo de ácido úrico y alfa tocoferol.

En conclusión, este estudio demuestra que el ejercicio anaeróbico de sprint de 30s está asociado con cambios agudos en los niveles de antioxidantes no enzimáticos. Además, los sujetos con mayor potencia máxima en piernas son aquellos que exhiben los niveles de antioxidantes plasmáticos más bajos en reposo (ácido úrico y alfa tocoferol). Según los autores la ingesta de antioxidantes para mantener su concentración plasmática en reposo en el rango normal, podría proteger a los atletas contra el estrés oxidativo inducido por el ejercicio.³⁶

¿El estrés oxidativo inducido por el ejercicio afecta la performance deportiva?

Es ampliamente asumido que el estrés oxidativo es perjudicial para la performance deportiva, pero de hecho existe poca evidencia experimental para sustentar esta afirmación.

En estudios animales se ha demostrado que agregando XOD exógena para generar radicales libres, se puede dañar la función muscular, y que la suplementación con antioxidantes puede atenuar la fatiga. Sin embargo, a pesar de que este último recurso puede disminuir el estrés oxidativo inducido por el ejercicio en humanos, no existe evidencia experimental convincente de que esto esté acompañado por aumento en el rendimiento durante el ejercicio, en sujetos sanos.^{37,38}

Parece razonable asumir que si el estrés oxidativo tuvo un gran efecto perjudicial en la performance, la suplementación con antioxidantes debería tener el potencial de producir una ayuda ergogénica. La ausencia de ese tipo de efecto sugiere que el estrés oxidativo inducido por el ejercicio tiene efectos menores sobre la

performance en el corto plazo; los efectos a largo plazo en la salud no pueden ser rápidamente descartados, dada la enorme variedad de enfermedades que se encuentran asociadas con una producción exacerbada de radicales libres.

Por otro lado el incremento en el estrés oxidativo durante el ejercicio podría señalar un aumento en las defensas antioxidantes que protegen contra una gran variedad de estímulos oxidativos estresantes.

Vitaminas C y E: su efectividad como antioxidantes

Se ha demostrado que la vitamina C y especialmente la vitamina E disminuyen el incremento de la velocidad de peroxidación lipídica inducida por el ejercicio, sin embargo no han sido reportados efectos ergogénicos para ninguna de las dos vitaminas.

La vitamina E aumenta significativamente los neutrófilos circulantes en sangre, en sujetos de más edad, pero no en los más jóvenes que realizan ejercicios excéntricos, que causan daño en el músculo esquelético. Además del efecto descrito, la vitamina E causa un incremento mayor en la actividad de la creatina kinasa circulante, quizás indicando un aumento en la reparación del músculo. Un consumo aumentado de vitamina E ha sido asociado con una mejora en la tolerancia a la glucosa y en la acción de la insulina, como así también con mejores condiciones en los niveles de lipoproteínas.^{39,40}

CONCLUSIONES

El ejercicio de alta intensidad induce estrés oxidativo, sin embargo no hay evidencia suficiente acerca de que afecte la performance deportiva a corto plazo, aunque podría tener consecuencias a largo plazo, no necesariamente negativas sobre la salud.

Los mecanismos de estrés oxidativo inducido por el ejercicio no se comprenden todavía con claridad, a pesar de que estudios recientes sugieren que las proteínas hemo podrían jugar un rol importante como iniciadoras y transductoras del daño por radicales libres.

Aunque la suplementación a corto o largo plazo con vitaminas C y E no posee efecto ergogénico en el ejercicio submáximo, la capacidad aeróbica y la fuerza muscular, la protección contra la generación de radicales de oxígeno y la peroxidación lipídica observada en personas no entrenadas realizando ejercicio, y la mejora en la respuesta al ejercicio excéntrico observada en sujetos no entrenados de más edad, indican que la vitamina E podría tener algún beneficio en la respuesta adaptativa al ejercicio.

Resulta evidente que nuevas investigaciones deben realizarse para comprender:

- los efectos de ambas vitaminas por separado y en conjunto sobre el entrenamiento de la fuerza
- el efecto combinado del ejercicio y la vitamina E en la mejora de la homeostasis de la glucosa
- los efectos combinados del ejercicio y la vitamina C sobre los factores de riesgo de la diabetes
- los efectos combinados del ejercicio y la vitamina E sobre el estatus lipoproteico
- los factores de riesgo de enfermedades cardiovasculares.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Schafer F, Buettner G (2001). "Redox environment of the cell as viewed through the redox state of the glutathione disulfide/glutathione couple". *Free Radic Biol Med* 30 (11): 1191-212.
2. Lennon S, Martin S, Cotter T (1991). "Dose-dependent induction of apoptosis in human tumour cell lines by widely diverging stimuli". *Cell Prolif* 24 (2): 203-14.
3. Valko M, Morris H, Cronin M (2005). "Metals, toxicity and oxidative stress". *Curr Med Chem* 12 (10): 1161-208.
4. Lelli J, Becks L, Dabrowska M, Hinshaw D (1998). "ATP converts necrosis to apoptosis in oxidant-injured [endothelial cells](#)". *Free Radic Biol Med* 25 (6): 694-702.
5. Lee Y, Shacter E (1999). "Oxidative stress inhibits apoptosis in human lymphoma cells". *J Biol Chem* 274 (28): 19792-8.
6. Sies, H. *Oxidative stress: introductory remarks*. In *Oxidative Stress*, H. Sies, (Ed.) London: Academic Press Inc,(1985) pp. 1-7.
7. Docampo, R. *Antioxidant mechanisms*. In *Biochemistry and Molecular Biology of Parasites*, J. Marr and M. Müller, (Eds.) London: Academic Press, (1995) pp. 147-160
8. Rice-Evans C, Gopinathan V. "Oxygen toxicity, free radicals and antioxidants in human disease: biochemical implications in atherosclerosis and the problems of premature neonates". *Essays Biochem* 29: 39-63.
9. Meyers D, Maloley P, Weeks D (1996). "Safety of antioxidant vitamins". *Arch Intern Med* 156 (9): 925-35.
10. Ruano-Ravina A, Figueiras A, Freire-Garabal M, Barros-Dios J (2006). "Antioxidant vitamins and risk of lung cancer". *Curr Pharm Des* 12 (5): 599-613.
11. Pryor W (2000). "Vitamin E and heart disease: basic science to clinical intervention trials". *Free Radic Biol Med* 28 (1): 141-64.
12. Boothby L, Doering P (2005). "Vitamin C and vitamin E for Alzheimer's disease". *Ann Pharmacother* 39 (12): 2073-80.
13. Kontush K, Schekatolina S (2004). "Vitamin E in neurodegenerative disorders: Alzheimer's disease". *Ann N Y Acad Sci* 1031: 249-62.
14. Fong J, Rhoney D (2006). "NXY-059: review of neuroprotective potential for acute stroke". *Ann Pharmacother* 40 (3): 461-71.
15. Larsen P (1993). "Aging and resistance to oxidative damage in *Caenorhabditis elegans*". *Proc Natl Acad Sci U S A* 90 (19): 8905-9.
16. Helfand S, Rogina B. "Genetics of aging in the fruit fly, *Drosophila melanogaster*". *Annu Rev Genet* 37: 329-48.

17. Sohal R, Mockett R, Orr W (2002). "Mechanisms of aging: an appraisal of the oxidative stress hypothesis". *Free Radic Biol Med* 33 (5): 575-86
18. Sohal R (2002). "Role of oxidative stress and protein oxidation in the aging process". *Free Radic Biol Med* 33 (1): 37-44.
19. Rattan S (2006). "Theories of biological aging: genes, proteins, and free radicals". *Free Radic Res* 40 (12): 1230-8.
20. Nathan C, Shiloh M (2000). "Reactive oxygen and nitrogen intermediates in the relationship between mammalian hosts and microbial pathogens". *Proc Natl Acad Sci U S A* 97 (16): 8841-8.
21. Ajmani RS et al. Oxidative stress and hemorheological changes induced by acute treadmill exercise. *Clin Hemorheol Microcirc* 2003;28(1):29-40.
22. Chevion S et al. Plasma antioxidant status and cell injury after severe physical exercise. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003; 100(9):5119-23.
23. Cooper EC et al. Exercise, free radicals and oxidative stress. *Biochem Soc Trans.* 2002;30(2):280-5. Review.
24. Dillard CJ et al. Effects of exercise, vitamin E, and ozone on pulmonary function and lipid peroxidation. *J. Appl. Physiol* (1978);45: 927-932.
25. Evans WJ. Vitamin E, vitamin C, and exercise. *Am J Clin Nutr* 2000;72(suppl):647S-52S.
26. Finkel T & Holbrook N. Oxidants, oxidative stress and the biology of ageing. *Nature* (2000); 408:239-247.
27. de Oliveira SL et al. Carbohydrate-energy restriction may protect the rat brain against oxidative damage and improve physical performance. *Br J Nutr* 2003;89(1):89-96.
28. Groussard C et al. Physical fitness and plasma non-enzymatic antioxidant status at rest and after a wingate test. *Can J Appl Physiol* 2003; 28(1):79-92.
29. Henriksen EJ, Saengsirisuwan V. Exercise training and antioxidants: relief from oxidative stress and insulin resistance. *Exerc Sport Sci Rev* 2003; 31(2):79-84.
30. Hoppeler H, Vogt M. Muscle tissue adaptations to hypoxia. *J Exp Biol* 2001 Sep; 204(Pt 18):3133-9.
31. Johnson P. Antioxidant enzyme expression in health and disease: effects of exercise and hypertension. *Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol* 2002; 133(4):493-505.
32. Ji LL Exercise-induced modulation of antioxidant defense. *Ann N Y Acad Sci* 2002;959:82-92.
33. Khassaf M et al. Effect of vitamin C supplements on antioxidant defence and stress proteins in human lymphocytes and skeletal muscle. *J Physiol* 2003 (in publicar).

34. Konig D et al. Exercise and oxidative stress: significance of antioxidants with reference to inflammatory, muscular, and systemic stress. *Exerc Immunol Rev* 2001; 7:108-33.
35. Powers S, Lennon S. Analysis of cellular responses to free radicals: focus on exercise and skeletal muscle. *Proceed Nutr Soc* (1999); 58:1025-1033.
36. Satchek JM, Blumberg JB. Role of vitamin E and oxidative stress in exercise. *Nutrition*. 2001;17(10):809-14. Review.
37. Sen CK. Antioxidants in exercise nutrition. *Sports Med* 2001; 31(13):891-908.
38. Tonkonogi M et al. Mitochondrial function and antioxidative defence in human muscle: effects of endurance training and oxidative stress *Journal of Physiology* (2000); 528.2: 379-388.
39. Vassilakopoulos T et al. Antioxidants attenuate the plasma cytokine response to exercise in humans. *J Appl Physiol* 2003; 94(3):1025-32.
40. Vesovic D et al. Strenuous exercise and action of antioxidant enzymes. *Med Lav* 2002;93(6):540-50.