

# TRATAMIENTO DEL ESTRÉS OXIDATIVO INDUCIDO POR EL EJERCICIO

## TREATMENT OF EXERCISE-INDUCED OXIDATIVE STRESS

### 1.- INTRODUCCIÓN

Desde la década de los ochenta numerosos estudios relacionan el incremento de la producción de radicales libres por el organismo con diferentes patologías<sup>1</sup> y con el proceso de envejecimiento<sup>2</sup>. Algunas investigaciones observaron una excesiva formación de radicales libres de oxígeno por el músculo durante el ejercicio físico intenso<sup>3,4,5</sup>. Los radicales libres, caracterizados por poseer un electrón no apareado –libre en su orbital más externo<sup>6</sup>, y con una vida media muy corta, presentan una fuerte reactividad y una gran actividad como aceptores de electrones –oxidantes–, lo cual les implica en la producción de daño a diferentes moléculas del organismo<sup>7</sup>.

En condiciones normales, en el organismo, existe un equilibrio entre la producción de especies reactivas de oxígeno –ERO– (incluidos los Radicales libres de oxígeno –RLO–), y la producción de sustancias endógenas neutralizadoras (antioxidantes). Se ha demostrado que el organismo, y particularmente el músculo tiene capacidad antioxidante<sup>8,9</sup>. Sin embargo, cuando se produce un desequilibrio entre la producción de ERO y las defensas antioxidantes del organismo se genera **estrés oxidativo**, el cual se ha asociado con la producción de daños a estructuras celulares como: Lípidos de membrana<sup>10,11</sup>; Proteínas<sup>12,13</sup> y DNA<sup>14</sup>. Así, el estrés oxidativo se ha implicado, junto con otros factores, en el daño muscular<sup>15,16</sup>.

### 2.- ESTRÉS OXIDATIVO INDUCIDO POR EL EJERCICIO FÍSICO:

La formación excesiva de especies oxidativas –ERO– se ha encontrado fundamentalmente en ejercicios

extenuantes<sup>17,18,12</sup>. Las teorías actuales sobre su formación son: el aumento en la captación de oxígeno –estrés físico<sup>19</sup>; el incremento de la actividad de la cadena respiratoria mitocondrial<sup>20</sup>; las alteraciones en la microcirculación (Ciclo de la xantina-oxidasa)<sup>21</sup>; la mayor producción de Lactato y Catecolaminas<sup>19</sup> y, las respuestas inflamatorias inducidas por el ejercicio físico intenso<sup>22,23</sup>. Varios trabajos no encuentran formación de especies oxidativas en los ejercicios físicos submáximos<sup>24,25,26,12</sup>. Otros autores encuentran una mayor actividad de los enzimas antioxidantes en sujetos más entrenados<sup>25,26,27</sup>.

De los RLO que se conocen, el Radical superóxido ( $O_2^{\cdot-}$ ) es el que más se produce a nivel mitocondrial, pero el más lesivo es el Radical libre hidroxilo (OH $\cdot$ ). Este ataca a los dobles enlaces de los Acidos grasos poliinsaturados de los fosfolípidos de la membrana celular formándose Hidroperóxidos lípidos, puede dañar al DNA y también puede atacar a las Lipoproteínas plasmáticas (LDL fundamentalmente), oxidándolas. Esta reacción de Peroxidación lipídica es un factor muy importante en la etiopatogenia de la lesión arteriosclerosa<sup>28,29</sup>. El precursor inmediato del OH $\cdot$  es una especie reactiva de oxígeno –ERO–, el Peróxido de hidrógeno ( $H_2O_2$ ), que se forma a partir del Radical superóxido y que, en presencia de Ion ferroso libre, produce el peligroso Radical OH $\cdot$  en la llamada Reacción de Fenton (Figura 1).

### 3.- MECANISMOS DE DEFENSA ANTIOXIDANTE:

El organismo posee diferentes mecanismos de defensa frente a las ERO. Los endógenos son fundamental-

**Juan José Crespo Salgado\***

**Antonio Luque Rubia\*\***

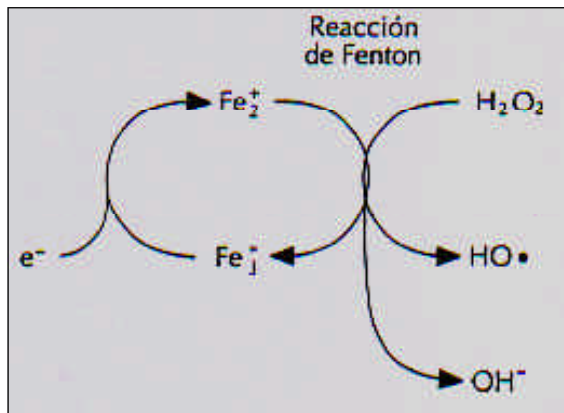
\* Médico Especialista en Medicina de la Educación Física y el Deporte. Servicio de Fisiología del R.C. Celta de Vigo.

\*\* Médico Especialista en Medicina de la Educación Física y el Deporte. Universidad Católica de Murcia.

#### CORRESPONDENCIA:

Dr. Juan José Crespo Salgado. República Argentina, 19-6° G. 36201 Vigo. Tlf.: 986 225595 - 649 873399.  
E-mail: crespo.salgado@cmpont.es

Aceptado:  
06.06.01



**FIGURA 1.-** Formación del radical libre hidroxilo ( $\text{OH}\cdot$ ) a partir de la Reacción de Fenton (la oxidación del ion férrico  $-\text{Fe}^{3+}$ - lo convierte en ion ferroso  $-\text{Fe}^{2+}$ - y éste reacciona con el peróxido de hidrógeno  $-\text{H}_2\text{O}_2$ - formándose el radical hidroxilo).

mente los sistemas enzimáticos: la Superóxido dismutasa<sup>30</sup>, las Catalasas<sup>31</sup> y las Glutación peroxidases (GPx)<sup>32</sup>—estas últimas requieren de Glutación reducido—GSH— para su actuación<sup>33</sup>. Se ha constatado, en numerosos estudios, que el entrenamiento induce la producción de dichas sustancias<sup>25,26,27,34,35,36</sup>.

El otro grupo de antioxidantes, los no enzimáticos, están muy relacionados con los aportes alimentarios. Los más estudiados en la actualidad son: la Vitamina C<sup>37,38,39,40,41,42</sup>, la Vitamina E ( $\alpha$ -tocoferol)<sup>43</sup>, los Carotenos— $\beta$ -caroteno sobre todo—<sup>44</sup>, la Coenzima Q10 o Ubiquinona<sup>45,46,47,48</sup>, el Selenio<sup>49</sup> y el Zinc<sup>50,51</sup>. También se comportan como antioxidantes, los captadores de iones metálicos en el medio extracelular, como la Haptoglobina, Ferritina, Transferrina y Ceruloplasmina, evitando la formación de Radical hidroxilo ( $\text{OH}\cdot$ ). Existen fármacos con acción antioxidante como la N-acetil cisteína<sup>52,53</sup> y el Alopurinol<sup>54</sup>.

La Vitamina C, el Glutación y la Vitamina E actúan como rastrillos de radicales (“radical scavengers”), es decir destruyen directamente los RLO. Se ha demostrado que existe cooperación entre diferentes antioxidantes<sup>55,56</sup>. Pero, también se ha observado que la presencia de niveles muy elevados de vitamina C puede producir efectos prooxidantes<sup>57</sup> y, en presencia de niveles elevados de Hierro, la vitamina C puede actuar como prooxidante al favorecer la formación de Ión ferroso y, a partir de la reacción de Fenton incrementar la producción del peligroso radical Hidroxilo<sup>58,59,60</sup>.

#### 4.- MARCADORES DE ESTRÉS OXIDATIVO:

Para poder diagnosticar el daño producido por las especies oxidativas, resulta muy complicado medir sus niveles en líquidos biológicos ya que su vida media es de fracciones de segundo. Por ello, la demostración de la existencia o no de estrés y daño oxidativo, se realizará mediante la cuantificación de sus efectos sobre otras biomolécula, cuantificando ciertos marcadores. Los más destacados en la actualidad son: a) Disminución del Glutación reducido (GSH) o del cociente Glutación reducido y Glutación oxidado (GSH/GSSG)<sup>61</sup>; b) Incrementos del Acido Tiobarbitúrico (TBA)<sup>62,63</sup>, del Malon-dialdehído (MDA) y del 4-hidroxinonenal<sup>64</sup>, de Dienos conjugados (marcadores de lipoperoxidación); c) Incrementos del Pentano y Etano en aire espirado (marcador de lipoperoxidación)<sup>65</sup>; d) Elevaciones en orina del Nucleósido 8-hidroxi-2'-desoxiguanosina<sup>14</sup> (marcador de daño oxidativo al DNA); e) La disminución de los niveles de determinados enzimas antioxidantes<sup>13</sup>; f) La presencia de grupos Carbonilo en proteínas<sup>66</sup>. Los más utilizados actualmente son: Pentano y Etano, el cociente GSH/GSSG, las Sustancias reactivas del ácido tiobarbitúrico (TBARS)<sup>67</sup> y el MDA.

#### 5.- SUPLEMENTACIÓN ANTIOXIDANTE; ESTUDIOS DE INTERVENCIÓN:

Un número importante de ensayos de intervención ha evaluado el papel que desempeñan los antioxidantes exógenos en la prevención del estrés oxidativo inducido por el ejercicio. En nuestra revisión hemos excluido los estudios realizados con fármacos.

A finales de los años ochenta un estudio realizado en varones universitarios, comprueba que el ejercicio extenuante provoca estrés oxidativo y que la suplementación con Vitamina E (300 mg/día, 4 semanas) disminuye significativamente los niveles postesfuerzo de MDA<sup>68</sup>. También en escaladores (ejercicio físico prolongado en gran altitud), se comprobó que la ingesta de Vitamina E (400 UI/día) previene el incremento significativo en los niveles de Pentano en aire exhalado que se produce en los no suplementados<sup>69</sup>. Por otra parte, el aporte suplemen-

tario con una asociación de *b*-caroteno (10 mg/día), Vitamina E (800 UI/día) y Vitamina C (100 mg/día), durante 2 meses, provocó un incremento de la capacidad antioxidante del sistema Glutación post-esfuerzo<sup>70</sup>.

En los primeros años noventa se investigó la efectividad del Selenio, elemento muy relacionado con la actividad de la GPx selenio dependiente, y colaborador de la Vitamina E, en nadadores, observándose que a dosis de 150 µg/día, durante 14 días, producía atenuación de estrés oxidativo generado tras 2 horas de natación intensa, con respecto al grupo placebo<sup>71</sup>. Sin embargo, se ha utilizado la Coenzima Q<sub>10</sub> o Ubiquinona (mal denominada por algunos autores Vitamina Q), como antioxidante, en ciclistas (100 mg/día, 8 semanas), no encontrando diferencias significativas en los niveles de MDA en plasma, después de un test de ejercicio, frente al grupo no suplementado. Después del segundo test de ejercicio los niveles de MDA fue menor en ambos grupos, relacionándose con un efecto producido por el entrenamiento<sup>72</sup>.

Investigaciones utilizando dos antioxidantes hidrosolubles, la Vitamina C (2 g/día) y Glutación (1 g/día), durante 1 semana, en atletas entrenados, hallaron, después un test de esfuerzo máximo (protocolo de Bruce), una atenuación en el estatus del Glutación producido por el ejercicio<sup>18</sup>. Otro estudio con suplementación de Vitamina E (800 UI/día, durante 48 días) a un grupo de sujetos frente a placebo observó, después de 45 minutos de un test de ejercicio al 75% de la FCmáxima, niveles más bajos de TBA en el grupo suplementado<sup>73</sup>. Sin embargo, tras la suplementación con Vitamina E (400 mg/día) o con Vitamina C (400 mg/día) frente a placebo, durante 3 semanas, en un grupo de estudiantes, no se encontraron modificaciones significativas en la capacidad antioxidante durante el ejercicio (aproximadamente 1 hora de step), aunque ésta fue ligeramente superior en los dos grupos suplementados. Los niveles de MDA medidos después del test no fueron significativamente diferentes en ninguno de los tres grupos<sup>74</sup>.

Por otra parte, un ensayo clínico con asociación de Vitamina E (592 mg/día), Vitamina C (1000 mg/día) y *b*-caroteno (30 mg/día), durante 6 semanas, encontró atenuación en los niveles de MDA en plasma y de Pentano en aire espirado, después de un test de

ejercicio intenso<sup>75</sup>. La suplementación con Vitamina E sola (33 mg/día) durante un período más largo (5 meses de temporada ciclista), produjo niveles plasmáticos de MDA más bajos que en el grupo placebo<sup>76</sup>.

El Zinc, oligoelemento que actúa como cofactor de las enzimas antioxidantes Superóxido dismutasas, se utilizó a dosis de 25 mg dos veces al día, durante 6 días, en corredores, encontrándose atenuación en la producción de ERO y una mejor respuesta inmunitaria tras un test al 80% de VO<sub>2</sub> máximo hasta agotamiento<sup>50</sup>. Sin embargo, un estudio utilizando Vitamina E (400 UI/día) y Vitamina C (200 mg/día), durante 4,5 semanas, en maratonianos hasta el día de la competición, no produjo disminución significativa en los niveles plasmáticos de TBARS, ni de la GSH y Catalasa, frente al grupo no suplementado<sup>77</sup>.

En cuanto al posible daño al DNA provocado por el estrés oxidativo, se estudió en Glóbulos blancos periféricos después de ejercicio físico intenso, utilizando suplementación con 1200 mg/día de Vitamina E, durante 14 días, y se observó reducción significativa del daño al DNA<sup>78</sup>. En otro estudio la suplementación con Selenio durante 10 semanas, realizando a la vez un entrenamiento de resistencia, mejoró los niveles de GPx eritrocitaria obtenidos después de practicar un test de esfuerzo prolongado y extenuante<sup>79</sup>.

También se ha ensayado la suplementación con antioxidantes en personas mayores. Se realizó un estudio cruzado, suplementando con Coenzima Q<sub>10</sub> (120 mg/día, 6 semanas), frente a placebo, y no se encontró variación significativa en los niveles sanguíneos de MDA en ambos grupos de edad (adultos jóvenes y mayores)<sup>80</sup>. Por otra parte en sedentarios jóvenes, se observó que la suplementación durante 2 meses con una asociación de Vitamina C (200 mg/día), Vitamina E (50 UI/día) y *b*-caroteno (5 mg/día), protege frente a los RLO producidos por un ejercicio regular (incremento más importante de la Catalasa y aumento de SOD menor que en el grupo que tomó placebo)<sup>81</sup>. También se ha informado que la suplementación única con vitamina C (1 gramo) antes de un ejercicio submáximo de 30 minutos, frente a otro grupo que tomó vitamina C (1 g/día) durante 2 semanas antes del test y frente a grupo placebo, produjo atenuación del estrés oxidativo, ya

que el cociente entre TBARS y Capacidad antioxidante del plasma -TBARS/ORAC- fue más elevado en el grupo placebo<sup>82</sup>.

Por otra parte, en ejercicios de larga duración y extenuantes, en atletas de resistencia (test de carrera de 31 km), se utilizó Vitamina C (1 g/día), Vitamina E (294 mg/día) y Coenzima Q10 (60 mg/día), y se observó una elevación de la LDL potencialmente antioxidante (LDL-TRAP), y del potencial antioxidante -TRAP- en suero, pero los niveles plasmáticos de Dienes conjugados no se modificaron. Los efectos antioxidantes se atribuyeron a los niveles elevados de Vitamina E en suero de los sujetos suplementados<sup>83</sup>. Otro estudio, suplementando con b-caroteno (30 mg/día, 1 mes), observa niveles más bajos en orina de 8-hidroxi-2'-desoxiguanosina que en el grupo placebo, después de realizarles a los sujetos un test incremental hasta el agotamiento<sup>84</sup>.

Para otros investigadores la suplementación con 6 gramos día de Aceites insaturados de pescado (PUFA) con o sin Vitamina E añadida, durante 3 semanas, administrada a ciclistas entrenados, después de realizarles un test físico de 1 hora, no produjo modificación en los niveles de antioxidantes ni en la LDL-oxidación<sup>85</sup>. Sin embargo, otro estudio comprobó que la ingesta de 1 g de Vitamina C previa a una carrera atlética de 4 horas, en corredores entrenados, atenuó la susceptibilidad del LDL colesterol para la oxidación, pero no encontraron modificaciones en los niveles de TBARS en ambos grupos (suplementados y placebo)<sup>86</sup>. Por otra parte, en otro estudio con b-caroteno (0,5 mg/día) frente a placebo, se comprobó una disminución significativa de MBA y TBA en el grupo suplementado<sup>87</sup>.

En un estudio escandinavo utilizando Coenzima Q10 (90 mg/día) y Alfa-tocoferol (13,5 mg/día) en un grupo de maratonianos, no se observó atenuación de la lipoperoxidación inducida por el ejercicio extenuante<sup>88</sup>. Sin embargo, en otro trabajo se suplementó con Vitamina C (2 gramos), a nueve atletas, durante una carrera de 10,5 km, y se produjo disminución de los Dienes conjugados durante el periodo de recuperación postesfuerzo<sup>89</sup>. En un ensayo clínico realizado en varones entrenados, después de un periodo de dos semanas de suplementación con Vitamina E (1200 UI/día), se les practicó un test de ejercicio de resis-

tencia y de alta intensidad, encontrándose niveles de Peróxidos lípidos similares entre el grupo suplementado y el grupo control<sup>90</sup>.

En sujetos fumadores (el tabaco es una fuente exógena de RLO), un estudio utiliza 400 mg/día de Vitamina E durante 4 semanas, en un grupo de fumadores y otro de no fumadores, frente a placebo en ambos grupos, y encuentra, después de un test de esfuerzo agotador en bicicleta, ausencia de modificaciones del MDA y de la GSH, en todos los grupos. Sin embargo la SOD mantiene una actividad mayor en el grupo no fumador suplementado con Vitamina E<sup>91</sup>.

En otra investigación se ensaya con una asociación de 600 mg/día de Alfa-tocoferol, 1000 mg/día de Vitamina C, 32 mg/día de b-caroteno, durante 1 mes, en plena temporada competitiva, frente a placebo, en un grupo de jugadores profesionales de baloncesto. Observaron niveles más bajos de Lipoperóxidos, más elevados de TAS -Estatus antioxidante- y ausencia de un estado marginal de Vitamina C (muy asociado con fatiga) en el grupo suplementado<sup>92</sup>. Por otra parte, en un grupo de varones entrenados, se comprobó que la toma de Vitamina C (1 g), dos horas antes de realizarles un test de esfuerzo intenso tipo circuito de 90 minutos, no producía disminución del MDA frente al grupo que tomó placebo<sup>93</sup>. Otros investigadores, con un grupo de atletas, observan que la ingesta de Vitamina E (1200 UI/día, durante 1 mes), frente a placebo, produce disminución del TBA medido al 6º día de un entrenamiento diario de carrera de larga distancia (48,3 km/día)<sup>94</sup>.

## 6.- CONCLUSIONES:

Los conocimientos actuales relacionan la producción excesiva de especies oxidantes, incluidos los Radicales libres de oxígeno, con daño tisular y por consecuencia con diferentes patologías. El ejercicio físico intenso y extenuante, principalmente el de resistencia, que exige un mayor consumo de oxígeno, puede provocar estrés oxidativo. Por el contrario, el ejercicio físico moderado y regular, parece incrementar la actividad de los sistemas antioxidantes endógenos<sup>25,26,27</sup> y disminuir la susceptibilidad de las LDL a la oxidación<sup>95,96</sup>. Además, los estudios en población general confirman que la práctica de ejercicio físico moderado y regular ayuda a mejorar la salud, ya que

produce efectos favorables sobre los factores de riesgos cardiovascular: mejora el perfil lipídico<sup>97</sup>, disminuye la Presión arterial<sup>98</sup> y previene la aparición de Diabetes tipo 2<sup>99</sup>. También es eficaz en el mantenimiento y mejora del aparato locomotor<sup>100</sup>. Así pues, el hallazgo de estrés oxidativo inducido por el ejercicio extenuante, no afecta al balance global positivo que la práctica físico-deportiva moderada ejerce sobre la salud en general y la prevención primaria de diferentes patologías. Es por ello importante prescribir ejercicio físico a intensidades submáximas y sin llegar a la extenuación.

Por lo que respecta a la suplementación antioxidante, se ha demostrado en numerosos estudios un efecto protector sobre cierto tipo de cánceres<sup>101,102</sup>, sobre la lesión arteriosclerótica inducida por la oxidación de las LDL<sup>103</sup>, sobre la cardiopatía coronaria<sup>104</sup>, sobre la función respiratoria<sup>105,106</sup> y, sobre la generación de RLO en el proceso de envejecimiento<sup>107,108</sup>.

Una parte importante de los estudios de intervención que relacionan suplementación antioxidante y ejercicio físico, coinciden en que esta suplementación no inhibe pero sí atenúa el estrés oxidativo (Tabla I).

### ESTUDIOS DE INTERVENCIÓN CON SUPLEMENTOS ANTIOXIDANTES:

Autor-es	Población estudiada	Tipo de ejercicio	Suplementos antioxidantes	Marcadores de estrés oxidativo en el grupo suplementado
DRAGAN y cols.	Nadadores	2 h. nadando a intensidad alta	Selenio 150 ug/día, 14 días	< MDA
KANTER y cols.	Sujetos entrenados	30' al 60% VO2 max y 2,5' al 90% del VO2 max.	Vit.E (592 mg/día) + vita C (1g/día) + β-caroteno 30 mg/d	< MDA < Pentano
ROKITZKI y cols.	Ciclistas de buen nivel	Temporada competitiva (5 meses)	Vitamina E (33 mg/día), 5 meses	<MDA
VASANKARI y cols.	Atletas de fondo de buen nivel	31 km de carrera	Vit C (1g/día) + vit E (294 mg/día) + Coenz.Q <sub>10</sub> (60 mg/d) durante 4 sem	>Potencial Antiox.(Trap) >LDL-TRAP =Dienos Conjugados.
SUMIDA y cols.	Sedentarios	Test incremental hasta fatiga	β-caroteno (30 mg/día), 1 mes	< 8-OhdG.
ITOH y cols.	Atletas (varones).	48,3 km día durante 6 días	Vit E (1200 UI/día), 30 días.	< TBA
MORENO y cols.	Sedentarios en servicio militar	Entrenamiento regular 2 meses	Vit C(200mg/día) + Vit E (50 mg/día) + β-caroteno (5 mg/d), 2 meses	>Catalasa <SOD
SCHRODER y cols.	Jugadores de baloncesto alto nivel	32 días de entreno y partidos en plena Temporada competitiva	Vit E (600 mg/día) + VitC (1 g/día) + β-caroteno (32 mg/día) 32 días.	< Lipoperóxidos. > Estatus antioxidante.
SUMIDA y cols.	Universitarios	Test hasta fatiga	Vit E (300 mg/d), 4 semanas.	< MDA.
MEYDANI y cols.	Sedentarios	Test al 75% de la Fcmax durante 45'	Vit. E (800 mg/d), 48 días.	< TBA

**TABLA I.-**  
Estudios en los que se ha demostrado atenuación del estrés oxidativo inducido por el ejercicio después de tratamiento con suplementos antioxidantes frente a placebo (MDA: Malondialdehído; 8-OhdG: 8-hidroxi-2'-desoxiguanosina; LPO: Lipoperóxidos; TAS: Estatus antioxidante, DC: Dienos conjugados; TRAP: Potencial Antioxidante; SOD: Superóxido dismutasa).

**ESTUDIOS DE INTERVENCIÓN CON SUPLEMENTOS ANTIOXIDANTES:**

Autores	Población estudiada	Tipo de ejercicio	Suplementos antioxidantes	Marcadores de estrés oxidativo en el grupo suplementado
MAXWELL y cols.	Estudiantes	Aerobic-step intenso (+- 1 h.)	Vit. E (400 mg/día) ó vit.C (400 mg/d), 3 semanas.	=MDA
BRAUN y cols.	Ciclistas	Test esfuerzo máximo	Coenzima Q <sub>10</sub> (100 mg/día), 8 semanas	=MDA
ROKITZKI y cols.	Maratonianos	Maratón	Vit E (400 mg/día) + vit. C (200 mg/día), 4,5 semanas.	=TBARS =GSHPx =Catalasa
SURMEN-GUR y cols.	Fumadores y no fumadores	Test máximo en bicicleta	Vit E (400 mg/día), 28 días.	=MDA. =GSHPx >SOD
THOMPSON y cols.	Sujetos entrenados	Circuito variado intenso de 90´.	Vit C (1 g) 2 h.antes del test.	=MDA.

**TABLA II.-**  
Estudios en los que no se ha encontrado atenuación del estrés oxidativo inducido por el ejercicio después de la toma de suplementos antioxidantes frente a placebo (MDA: Malondialdehído; TBARS: Sustancias reactivas del ácido tiobarbitúrico; GSHPx: Gutación Peroxidasa; SOD: Superóxido dismutasa; TRAP: Potencial antioxidante).

Esto es todavía más frecuente cuando se asocian dos o más suplementos antioxidantes. De todos modos, siguen existiendo estudios no coincidentes (Tabla II), siendo atribuible, en muchos casos, a la diversidad de protocolos utilizados por los distintos grupos de investigadores. Así, en esta revisión hemos constatado que se ha utilizado un amplio abanico de sustancias y a dosis muy variadas. Por otra parte, los periodos de suplementación fluctúan desde unas horas a varios meses pre-test de esfuerzo de medida del nivel de estrés oxidativo. Los test de ejercicio realizados tanto en el laboratorio como en el terreno han seguido diferentes protocolos y, en la valoración del estatus oxidativo provocado por el ejercicio se han utilizado distintos marcadores y en diferentes momentos del postesfuerzo.

En la práctica clínica diaria y mientras no aparecen declaraciones de consenso sobre este tema, parece adecuado inicialmente intensificar el consejo dietético, orientando a los deportistas hacia un mayor consumo de alimentos ricos en sustancias antioxidantes (verduras, hortalizas, frutas, pescados y aceite de oliva –dieta mediterránea–) para evitar deficiencias y, aconsejar un menor consumo de grasas saturadas, alimentos muy refinados y ahumados. Varios estudios han relacionado niveles séricos bajos de sustancias antioxidantes y ciertas enfermedades

des<sup>109,110</sup>, incluso ha sido demostrada la relación entre el consumo regular de frutas y verduras con menor nivel de excreción de 8-hidroxi-2'-desoxiguanosina (marcador de daño oxidativo a DNA)<sup>111</sup>. Además, algunas vitaminas, como la vitamina E, presenta una potencia biológica y una biodisponibilidad mayor en sus formas naturales que en las sintéticas<sup>112,113</sup>.

Después de esta amplia revisión y en espera de resultados más concluyentes, parece aconsejable prescribir micronutrientes (vitaminas y minerales) antioxidantes, únicamente en circunstancias y/o en deportistas de riesgo, durante periodos inferiores a tres meses y sin utilizar megadosis de vitaminas. En el medio deportivo, y sobre todo competitivo, la prevalencia del uso de megadosis de vitaminas (antioxidantes o no) y minerales (Hierro sobre todo) es alto y puede ocasionar cierta toxicidad. Con respecto al Hierro, es bien conocido su efecto prooxidante cuando se ingiere sin que exista déficit y se asocia con dosis elevadas de Vitamina C<sup>58,59,60</sup>. En cuanto a la seguridad de los micronutrientes antioxidantes, se sabe que la Vitamina C, aún a dosis elevadas, prácticamente está exenta de toxicidad, la Vitamina E no produce toxicidad con ingestas elevadas<sup>114</sup> y los b-carotenos (provitamina A) incluso a dosis altas presentan escasos efectos secundarios.

A partir de los conocimientos actuales, los grupos y circunstancias de riesgo en los que puede estar indicada la suplementación antioxidante incluirían: a) Deportes de resistencia y ultraresistencia; b) Estancias prolongadas en gran altitud; c) Períodos de entrenamiento muy intensivos; d) Alteraciones en la biodisponibilidad de los nutrientes (enfermedades gastrointestinales); e) Deportistas que realizan dietas bajas en calorías o deficitarias (bailarinas y gimnastas sobre todo); f) Consumo frecuente de alimentos refinados, fuente de sustancias formadoras de radicales, y con contenido muy disminuido en vitaminas. En todos estos grupos, y dada la potenciación entre diferentes antioxidantes, parece razonable que la suplementación se realice asociando:  $\beta$ -caroteno, Vitaminas antioxidantes E y C, a dosis no superiores a diez veces las RDA ("Recommended Daily Amounts of vitamins & minerals in Europe") con, elementos

traza de claro efecto antioxidante, como el Selenio y/o el Zinc, a las dosis mínimas recomendadas por comités de expertos, todo ello durante periodos no superiores a tres meses. La Coenzima Q<sub>10</sub> no se incluiría inicialmente ya que no presenta un balance de resultados beneficiosos concluyente.

Es necesaria la aparición en la literatura científica de más ensayos clínicos que confirmen los efectos beneficiosos de los micronutrientes antioxidantes y, que generen un consenso sobre el tipo de antioxidantes y la pauta de tratamiento más adecuados para conseguir una reducción significativa de los daños producidos al organismo por el estrés oxidativo inducido por el ejercicio físico extenuante.

**Palabras clave:** Radicales libres, Estrés oxidativo, Ejercicio Físico, Antioxidantes.

## B I B L I O G R A F I A

- 1 **CROSS CE.** Oxygen radicals and human disease. *Ann Intern Med*; 107: 526-545, 1987.
- 2 **HARMAN D.** Free radical theory of aging: the free radical diseases. *Age*; 7:111-131, 1984.
- 3 **DAVIES KJA, QUINTANILHA AT, BROOKS GA, PACKER L.** Free radicals and tissue damage produced by exercise. *Biochem Biophys Res Commun*, 107: 1198-1205, 1982.
- 4 **SAWYER DT. O.,** Who would have imagined all the biological processes that involve oxygen? *Chemtech* (June): 369-375, 1988.
- 5 **DEMOPOULOS HB, SANTOMIER JP, SELIGMAN ML, PIETRONIGRO L.** Free radical pathology: rationale and toxicology of antioxidants and other supplements in sports medicine and exercise science. In *Sport health and nutrition*, Ed. FI Katch. Champaign IL: Human Kinetics, 1988.
- 6 **SLATER TF.** Free-radical mechanisms in tissue injury. *Biochem J*; 222: 1-15, 1984.
- 7 **HALLIWELL B.** Free radicals, antioxidants, and human disease: Curiosity, cause or consequence?. *Lancet*, 344: 721-724, 1994.
- 8 **JENKINS RR, FRIEDLAND R, HOWALD H.** The relationship of oxygen uptake to superoxide dismutase and catalase activity in human skeletal muscle. *Int.J.Sports Med.* 5: 11-14, 1984.
- 9 **PACKER L, VIGUIE C.** Human Exercise: Oxidative stress and antioxidant therapy. In *Advances in myochemistry*, Vol.2, Ed. G.Benzi. London, 1989.
- 10 **ALESSIO HM.** Exercise-induced oxidative stress. *Med Sci Sports Exerc.* 25,2,218-224, 1993.
- 11 **JENKINS RR, GOLDFARB A.** Introduction: oxidant stress, aging, and exercise. *Med.Sci.Sports Exercise.* 25,2,210-212, 1993.
- 12 **WITT EH.** Exercise, oxidative damage and effects of antioxidant manipulation. *J.Nutr.*122, 766-773, 1992.
- 13 **REZNICK AZ., WITT E., MATSUMOTO M., PACKER L.** Vitamin E inhibits protein oxidation in skeletal muscle of resting and exercise rats. *Bioch. Biophys.Res.Com.* 189,2,1992.
- 14 **SHIGENAGA JT, GIMENO CJ, AMES BN.** Urinary 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine as a biological marker of in vivo oxidative damage. *Proc. Natl.Acad.Sci.USA*, 86: 9697-71, 1989.
- 15 **MAXWELL SRJ., JAKEMAN P., THOMASON H.** Changers in plasma antioxidant status during eccentric exercise and the effect of vitamin supplementation. *Free Radic Res Commun* 19: 191-210, 1993.
- 16 **DEKKERS JC, DOORMEN LJP, KEMPER HCG.** The rol of antioxidant vitamins and enzymes in the prevention of exercise-induced muscle damage. *Sports Med* 21: 213-238, 1996.
- 17 **JILL, FU R.** Responses of glutathione system and antioxidant enzymes to exhaustive exercise and hydroperoxide. *J. Appl. Physiol.* 72, 2,549-554, 1992.
- 18 **SASTRE J, ASENSI M, GASCO F, PALLARDO F, FERRERO JA, FURUKAWA T, VIÑA J.** Exhaustive physical exercise causes oxidation of glutathione status in blood:prevention by antioxidant administration. *Am J Physiol*, 263, R992-5, 1992.

- 19 **SEN CK, PACKER L, HANNINEN O.** Exercise and Oxygen Toxicity. Elsevier Science, 531-536, 1994.
- 20 **BOVERIS A, OSHINO N, CHANCE B.** The cellular production of hydrogen peroxide. *Biochem J*, 128: 617-630, 1972.
- 21 **MCCORD JM.** Free radicals and inflammation protection of synovial fluid by SOD. *Science* 185: 529-531, 1974.
- 22 **KUIPERS H.** Exercise-induced muscle damage. *Int J Sports Med*. 15: 132-135; 1994.
- 23 **FLAHERTY JT.** Myocardial injury mediated by oxygen free radicals. *Am J Med*, 91, Suppl 3C: 79S-85S, 1991.
- 24 **CAO G, CHEN J.** Effects of dietary zinc on free radical generation, lipid peroxidation, and superoxide dismutase in trained mice. *Arch.Bioch.Biophys.* 292, 1, Nov 15, 147-153, 1991.
- 25 **GOLDFARB AH.** Antioxidants: role of supplementation to prevent exercise-induced oxidative stress. *Med Sci Sports Exerc*, 25, 232-236, 1993.
- 26 **JI LL.** Antioxidant enzyme response to exercise and aging. *Med. Sci. Sports.Exercise.* 25,2, 225-231, 1993.
- 27 **MENA P, MAYNAR M, GUTIERREZ JM.** Erythrocyte free radical scavenger enzymes un bicycle professional racers. Adaptation to training. *Int J Sports Med*; 12: 563-566; 1991.
- 28 **ROSS R.** The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature (Lond)*; 362: 801-809, 1993.
- 29 **ESTERBAUER H, DIEBER-ROTHENEDER M, WAEG G, STRIEGL G, JURGENS G.** Biochemical, Structural and functional properties of oxidized low-density lipoprotein. *Chem. Res. Toxicol.*; 3:77-92, 1990.
- 30 **FRIDOVICH I.** Superoxide anion radical superoxide dismutases and related matters. *J Biol Chem* 272: 18515-517, 1997.
- 31 **AEBI H.** Catalase in vitro. *Methods Enzymol* 105: 121-126, 1984.
- 32 **KETTERER B.** Detoxication reactions of glutathione and glutathione transferases. *Xenobiotica*, 16: 957-973, 1986.
- 33 **KOSOWER NS, KOSOWER EM.** The glutathione status of cells. *Int Rev Cytol*; 54: 109-116, 1978.
- 34 **JI LL.** Antioxidant enzyme response to exercise and aging. *Med. Sci. Sports.Exercise.* 25,2, 225-231, 1993.
- 35 **SAHLIN K, EKBERG K, CIZINSKY S.** Changes in plasma hypoxanthine and free radical markers during exercise in man. *Acta Physiol Scand*, 142: 275-81, 1991.
- 36 **SEN CK.** Oxidants and antioxidants in exercise. *J Appl Physiol* 79: 675-86, 1995.
- 37 **BALLESTER M, RIERA J, CASTAÑER J, CASULLERAS M.** The reduction of inert free radicals with ascorbic acid. The reaction with perchlorotriphenylmethyl radical. *Tetrahedron Lett*; 643-644, 1978.
- 38 **PAULING L.** Vitamin C, the Common Cold and the Flu. San Francisco; WH Freeman and Co, 1970.
- 39 **FREI B, ENGLAND L, AMES BA.** Ascorbate is an outstanding antioxidant in human blood plasma. *Proc Natl Acad Sci USA*, 86: 6377-81, 1990.
- 40 **VIGUIE CA, FREI B, SHIGENAGA MK., AMES BN, PACKER L, BROOKS GA.** Antioxidants status and indexes of oxidative stress during consecutive days of exercise. *J Appl Physiol* 75: 566-72, 1993.
- 41 **NIKI E.** Interaction of ascorbate and a-tocopherol. *Ann Ny Acad Sci*, 498: 186-98, 1987.
- 42 **NIKI E.** Action of ascorbic acid as a scavenger of active and stable oxygen radicals. *Nutr Cancer* 15: 251-2, 1991.
- 43 **PACKER L.** Protective role of vitamin E in biological systems. *Am J Clin Nutrition*, 53: S1050-55, 1991.
- 44 **KRINSKI NI.** Mechanism of action of biological antioxidants. *Proc Soc Exp Biol Med*. 200: 248-54, 1992.
- 45 **BEYER RE, NORDENBRAND K, ERNSTER L.** The role coenzyme Q as a mitochondrial antioxidant: A short review. In *Biomedical and Clinical aspects of coenzyme Q*. Ed.Folkers and Yamamya, Amsterdam: Elsevier, 1986.
- 46 **KALEN A, NORLING B, APPELKVIST EL, DALLNER G.** Ubiquinone synthesis in the microsomal fraction of rat liver. *Biochim. Biophys.Acta* 926: 70-80, 1987.
- 47 **STOCKER R, BOWRY VW, FREI B.** Ubiquinol-10 protects human low density lipoprotein more efficiently against lipid peroxidation than does alpha-tocopherol. *Proc.Natl.Acad.Sci.USA.* 88: 1646-50, 1991.
- 48 **KARLSSON J, LIN L, GUNNES S, SYLVÉN C, ÅSTRÖM H.** Muscle ubiquinone in healthy physically active males. *Mol Cell Biochem*; 156 (2): 169-72, 1996.
- 49 **ROTRUCK JT, POPE AL, GANTHER HE, HOEKSTRA WG.** Selenium. Biochemical role as a component of glutathione peroxidase. *Science*, 179: 588-90, 1973.
- 50 **SINGH A, FAILLA ML, DEUSTER PA.** Exercise-induced changes in immune function: effects of zinc supplementation. *J Appl Physiol*, 76(6): 2298-303, 1994.
- 51 **CÓRDOVA A., ALVAREZ-MON M.** Behaviour of zinc in physical exercise: a special reference to immunity and fatigue. *Neurosci Biobehav Rev* 19: 439-445, 1995.
- 52 **MICHAEL BR., DOBRIVOJE SS, STEPHEN MK, FADI AK, ARTURO LEIS.** N-acetylcysteine Inhibits Muscle Fatigue in Humans. *J Clin Invest*, Volume 94, Dec 1994, 2468-2474.
- 53 **WENDEL A.** GSH rescue by N-acetyl cysteine. *Kin Wochenschr*; 69: 857-862,1991.
- 54 **VIÑA J, GIMENO A, SASTRE J, DESCO C, ASENSI M, PALLARDO FV, CUESTA A, FERRERO JA, TERADA LS, REPINE JE.** Mechanism of free radical production in exhaustive exercise in humans and rats, role of xanthine oxidase and protection by allopurinol. *IUBMB Life*, 49 (6): 539-44, 2000.



- 55 WEFERS H., SIES H.** The protection by ascorbate and glutathione against microsomal lipid peroxidation is dependent on vitamin E. *Eur J Biochem.*, 174: 353-357, 1988.
- 56 ERNSTER L, FORSMARK P, NORDENBRAND K.** The mode of action of lipidsoluble antioxidants in biological membranes: relationship between the effects of ubiquinol and vitamin E as inhibitors of lipid peroxidation in submitochondrial particles. *BioFactors*, 3: 241-248, 1992.
- 57 HERBERT V, SHAW S, JAYATILLEKE E.** Vitamin C-driven free radical generation from iron. *J Nutr*; 126: 1213S-20S, 1996.
- 58 ALMAAS R., ROOTWELT T., OYASAETER S., SAUGSTAD O.D.** Ascorbic acid enhances hydroxyl radical formation in iron-fortified infant cereals and infant formulas. *Eur J Pediatr* 156(6): 488-92, 1997.
- 59 ANDORN A.C., BRITTON R.S., BACON B.R.** Ascorbate-stimulated lipid peroxidation in human brain is dependent on iron but not on hydroxyl radical. *J Neurochem*; 67(2): 717-22, 1996.
- 60 HU ML., CHEN Y.K., LIN Y.F.** The antioxidant and prooxidant activity of some B vitamins and vitamin-like compounds. *Chem Biol Interact*; 30; 97(1):63-73, 1995.
- 61 VIÑA J.** Glutathione: Metabolism and Physiological Functions. Boston; CRC press, 1990.
- 62 HALLIWELL B, GROOTVELD M.** The measurement of free radical reactions in humans: Some thoughts for future experimentation. *FEBS Lett.* 213: 9-14, 1987.
- 63 KANTER MM, LESMES GR, KAMINSKY LA, LAHAM-SALGER J.** Serum creatine kinase and lactate dehydrogenase changes following an eighty kilometer race. *Eur.J.Appl.Physiol.* 57: 60-83, 1988.
- 64 NOBERASCO G, ODETTI P, BOERI D, MAIELLO M, ADEZATTI L.** Malondialdehyde (MDA) level in diabetic subjects. *Biomed. Pharmacother.* 45: 193-196, 1991.
- 65 PRYOR WA.** The role of vitamin E in the protection of in vitro systems in animals against the effects of ozone. In *Vitamin E: Biochemistry and clinical applications*, Ed. Packer L. and Fuchs J. N.York: Marcel Dekker, 1993.
- 66 STADTMAN EC.** Protein oxidation and aging *Science*; 257: 1220-24, 1992.
- 67 VASANKARI T, KUJALA U, HEINONEN O, KAPANEN J, AHOTUPA M.** Measurement of serum lipid peroxidation during exercise using three different methods: diene conjugation, thiobarbituric acid reactive material and fluorescent chromolipids. *Clin Chim Acta*; 234: 63-69, 1995.
- 68 SUMIDA S, TANAKA K, KITAO H, NAKADOMO F.** Exercise-induced lipid peroxidation and leakage of enzymes before and after vitamin E supplementation. *Int J Biochem*; 21 (8): 835-8, 1989.
- 69 SIMON-SCHNASS I, PABST H.** Influence of vitamin E on physical performance. *Internat J Vit Nutr Res*; 58: 49-54, 1988.
- 70 VIGUIE CA, PACKER L, BROOKS GA.** Antioxidant supplementation effects indices on muscle trauma and oxidant stress in human blood during exercise. *Med Sci Sports Exerc* 21: S16, 1989.
- 71 DRAGAN I, DINU V, MOHORA M, CRISTEA E, PLOESTEANU E, STROESCU V.** Studies regarding the antioxidant effects of selenium on top swimmers. *Rev Roum Physiol*, 27(1), 15-20, 1990.
- 72 BRAUN B, CLARKSON PM, FREEDSON PS, KOHL RL.** Effects of coenzyme Q10 supplementation on exercise performance, VO<sub>2</sub> max, and lipid peroxidation in trained cyclists. *Int J Sport Nutr*; 1 (4): 353-65, 1991.
- 73 MEYDANI M, EVANS WJ, HANDELMAN G, BIDDLE L, FIELDING RA, MEYDANI SN, BURRILL J, FIATARONE MA, BLUMBERG JB, CANNON JG.** Protective effect of vitamin E on exercise-induced oxidative damage in young and older adults. *Am J Physiol*; 264 (5 Pt2):R992-8, 1993.
- 74 MAXWELL SR, JAKEMAN P, THOMASON H, LEGUEN C, THORPE GH.** Changes in plasma antioxidant status during eccentric exercise and the effect of vitamin supplementation. *Free Radic Res Commun*; 19 (3): 191-202, 1993.
- 75 KANTER MM, NOLTE LA, HOLLOSZY JO.** Effects of an antioxidant vitamin mixture on lipid peroxidation at rest and postexercise. *J Appl Physiol*; 74 (2): 965-9, 1993.
- 76 ROKITZKI L, LOGEMANN E, HUBER G, KECK E, KEUL J.** Alpha-tocopherol supplementation in racing cyclists during extreme endurance training. *Int J Sport Nutr*, 4 (3): 253-64, 1994.
- 77 ROKITZKI L, LOGEMANN E, SAGREDOS AN, MURPHY M, WETZEL-ROTH W, KEUL J.** Lipid peroxidation and antioxidative vitamins under extreme endurance stress. *Acta Physiol Scand*; 151 (2): 149-58, 1994.
- 78 HARTMANN A, NIEB AM, GRUNET-FUCHS M, POCH B, SPEIT G.** Vitamin E prevents Exercise-induced DNA damage. *Mutation Res*; 346: 195-202, 1995.
- 79 TESSIER F, MARGARITIS I, RICHARD MJ, MOYNOT C, MARCONNET P.** Selenium and training effects on the glutathione system and aerobic performance. *Med Sci Sports Exerc*; 27 (3): 390-6, 1995.
- 80 LAAKSONEN R, FOGELHOLM M, HIMBERG JJ, LAAKSO J, SALORINNE Y.** Ubiquinone supplementation and exercise capacity in trained young and older men. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol*; 72 (1-2): 95-100, 1995.
- 81 MORENO JM, GARCIA JL, GÓMEZ MMG, HERNANDEZ R, CAMPILLO JE, MENA P.** Estrés oxidativo y Ejercicio Físico. *Extremadura Médica*, 2-15, 1996.
- 82 ALESSIO HM, GOLDFARB AH, CAO G.** -Exercise-induced oxidative stress before and after vitamin C supplementation. *Int J Sport Nutr*; 7 (1): 1-9, 1997.

- 83 VASANKARI TJ, KUJALA UM, VASANKARI TM, VUORIMAA T, AHOTUPA M.** Increased serum and low-density-lipoprotein antioxidant potential after antioxidant supplementation in endurance athletes. *Am J Clin Nutr*; 65 (4): 1052-6, 1997.
- 84 SUMIDA S, DOI T, SAKURAI M, YOSHIOKA Y, OKAMURA K.** Effect of a single bout of exercise and betacarotene supplementation on the urinary excretion of 8-hydroxy-deoxyguanosine in humans. *Free Radic Res*; 27(6):607-18, 1997.
- 85 OOSTENBRUG GS, MENSİK RP, HARDEMAN MR, DE VRIES T, BROUNS F, HORNSTRA G.** Exercise performance, red blood cell deformability, and lipid peroxidation: effects of fish oil and vitamin E. *J Appl Physiol*; 83 (3): 746-52, 1997.
- 86 SANCHEZ-QUESADA JL, JORBA O, PAYES A, OTAL C, SERRA-GRIMA R, GONZALEZ-SASTRE F, ORDOÑEZ-LLANOS J.** Ascorbic acid inhibits the increase in LDL susceptibility to oxidation and the proportion of electronegative LDL induced by intense aerobic exercise. *Coron Artery Dis*. 9(5): 249-55, 1998.
- 87 DIXON ZR, SHIE FS, WARDEN BA, BURRI BJ, NEIDLINGER TR.** The effect of a low carotenoid diet on MDA-TBA concentrations in women: a placebo controlled double-blind study. *J Am Coll Nutr*, 17 (1): 54-8, 1998.
- 88 KAIKKONEN J, KOSONEN L, NYSSONEN K, PORKKALA-SARATAHO E, SALONEN R, KORPELA H, SALONEN JT.** Effect of combined coenzyme Q10 and d-alpha-tocopheryl acetate supplementation on exercise-induced lipid peroxidation and muscular damage: a placebo-controlled double-blind study in marathon runners. *Free Radic Res*; 29 (1): 85-92, 1998.
- 89-VASANKARI T, KUJALA U, SARNA S, AHOTUPA M.** Effects of ascorbic acid and carbohydrate ingestion on exercise induced oxidative stress. *J Sports Med Phys Fitness*, 38 (4): 281-5, 1998.
- 90 MCBRIDE JM, KRAEMER WJ, TRIPLETT-MCBRIDE T, SEBASTIANELLI W.** Effect of Resistance Exercise on Free Radical Production. *Med. Sci. Sports Exer*; 30: 67-72, 1998.
- 91 SURMEN-GUR E, OZTURK E, GUR H, PUNDUK Z, TUNCEL P.** Effect of vitamin E supplementation on post-exercise plasma lipid peroxidation and blood antioxidant status in smokers: with special reference to haemoconcentration effect. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol*; 79 (6): 472-8, 1999.
- 92 SCHRODER H, NAVARRO E, TRAMULLAS A, MORA J, GALIANO D.** Nutrition antioxidant status and oxidative stress in professional basketball players: effects of a three compound antioxidative supplement. In *J Sports Med*; 21 (2): 146-50, 2000.
- 93 THOMPSON D, WILLIAMS C, KINGSLEY M, NICHOLAS CW, LAKOMY HK, MCARDLE F, JACKSON MJ.** Muscle soreness and damage parameters after prolonged intermittent shuttle-running following acute vitamin C supplementation. *Int J Sports Med*, 22 (1): 68-75, 2001.
- 94 ITOH H, OHKUWA T, YAMAKAZI Y, SHIMODA T, WAKAYAMA A, TAMURA S, YAMAMOTO T, SATO Y, MIYAMURA M.** Vitamin E supplementation attenuates leakage of enzymes following 5 successive days of running training. *Int J Sports Med* 21 (5); 369-74, 2000.
- 95 WILLIAMS PT, KRAUSS RM, WOOD PD, LINDGREN FT, GIOTAS C, VRANIZAN KM.** Lipoproteins subfractions of runners and sedentary men. *Metabolism*; 35: 45-52, 1986.
- 96 SANCHEZ-QUESADA JL, ORTEGA H, PAYES-ROMERO A, SERRAT-SERRAT J, GONZALEZ-SASTRE F, LASUNCIÓN MA, ORDOÑEZ-LLANOS J.** LDL from aerobically-trained subjects shows higher resistance to oxidative modification than LDL from sedentary subjects. *Atherosclerosis*; 132: 207-213, 1997.
- 97 MARRUGAT J, ELOSUA R, COVAS ML, MOLINA L, RUBIÉS-PRAT J AND THE MARATHOM INVESTIGATORS.** Amount and intensity of physical activity, physical fitness and serum lipid in men. *Am J Epidemiol*; 143: 562-569, 1996.
- 98 AMERICAN COLLEGE OF SPORTS MEDICINE.** Physical activity, physical fitness and hypertension. *Med Sci Sports Exer*; 25: 1-10, 1993.
- 99 HELMRICH SP, RAGLAND DR, LEUNG RW, PAFFENBARGER RS.** Physical activity and reduced occurrence of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*; 325: 874-877, 1991.
- 100 MILLS EM.** The effect of low-intensity aerobic exercise on muscle strength, flexibility, and balance among sedentary elderly persons. *Nursing Research* 43 (4): 207-211, 1994.
- 101 GRIFFIN AC.** Molecular interrelations of nutrition and cancer. En: *Arnott MS, Vaney J, Wang YM ed.* New York, Raven Press; 401-408, 1982.
- 102 BLOT WJ, LI JY, TAYLOR PR, GUO W, DAWSEY S, WANG GQ, YANG CS, ZHENG SF, GAIL M, LI G, YU Y, LIU BQ, TANGREA J, SUN YH, LIU F, FRAUMENI JF, ZHANG Y, LI B.** Nutrition intervention trials in Linxian, China: Supplementation with specific vitamin/mineral combinations, cancer incidence and disease-specific mortality in the general population. *J. Natl.Cancer Inst*; 85: 1483-1492, 1993.
- 103 JIALAL I, GRUNDY SM.** Effect of dietary supplementation with alpha-tocopherol on the oxidative modification of low-density lipoprotein. *J. Lipid Res*; 33:899-906, 1992.
- 104 RIMM EB, STAMPFER MJ, ASCHERIO A, GIOVANNUCI E, COLDITZ GA, WILLET WC.** Vitamin E consumption and the risk of coronary heart disease in men. *New Engl J Med*; 328: 1450-56, 1993.
- 105 GRIEVINK L, ZIJLSTRA AG, KE X, BRUNEKREEF B.** Double-blind intervention trial on modulation of ozone effects on pulmonary function by antioxidant supplements. *Am J Epidemiol*, 15,149:306-314, 1999.

- 106 NEUMAN I, NAHUM H, BEN-AMOTZ A.** Reduction of exercise-induced asthma oxidative stresses by lycopene, a natural antioxidant. *Allergy*; 55(12):1184-9, 2000.
- 107 WARTANOWICZ M, PANCZENKO-KRESOWSKA B, ZIEMLANSKI S, KOWALSKA M, OKOLSKA G.** The effect of alpha-tocopherol and ascorbic acid on the serum lipid peroxide level in elderly people. *Ann Nutr Metab*; 28: 186-91, 1984.
- 108 CLAUSEN J, NIELSEN SA, KRISTENSEN M.** Biochemical and clinical effects of an antioxidative supplementation of geriatric patients. *Biol Trace Element Res*; 20: 135-51, 1989.
- 109 KNEKT P, AROMAA A, MAATELA J, AARAN R, NIKKARI T, HAKAMA M, HAKULINEN T, PETO R, SAXEN E, TEPOO L.** Serum vitamin E and risk of cancer among finnish men during a ten-year follow-up. *Am J Epidemiol*; 127: 28-41, 1988.
- 110 KNEKT P, AROMAA A, MAATELA J, ALFTHAN G, AARAN R, TEPOO L, HAKAMA M.** Serum vitamin E, serum selenium and the risk of gastrointestinal cancer. *Int J Cancer*; 42: 846-850, 1988.
- 111 HUANG HY, HELZLSOUER KJ, APPEL LJ.** The effects of vitamin C and vitamin E on oxidative DNA damage: results from a randomized controlled trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*; 9(7): 647-52, 2000.
- 112 KIYOSE C, MURAMATSU R, KAMEYAMA Y, UEDA T, IGARASHI O.** Biodiscrimination of alpha-tocopherol stereoisomers in humans after oral administration. *Am J Clin Nutr*; 65: 785-789, 1997.
- 113 BURTON GW, TRABER MG, ACUFF RV, WALTERS DN, KAYDEN H, HUGHES L, INGOLD KU.** Human plasma and tissue alpha-tocopherol concentrations in response to supplementation with deuterated natural and synthetic vitamin E. *Am J Clin Nutr*; 67: 669-684, 1998.
- 114 DIPLOCK AT, CHARLEUX JL, CROZIER-WILLI G, KOK FJ., RICE-EVANS C, ROBERFROID M.** Functional food science and defence against reactive oxidative species. *British Journal of Nutrition*; 80-S77-S112, 1998.
-