
REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

Implicațiile efortului fizic și ale stresului oxidativ în dismetabolismul postprandial

Doctorand **Bogdan Augustin, Chiș**

Conducător de doctorat **Prof. Dr. Adriana Mureșan**



UMF
UNIVERSITATEA DE
MEDICINĂ ȘI FARMACIE
IULIU HAȚIEGANU
CLUJ-NAPOCA

CUPRINS

INTRODUCERE	13
STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII	
1. Stresul oxidativ în efortul fizic	17
1.1. Stresul oxinitrozativ	17
1.1.1. Speciile reactive ale oxigenului și ale azotului	17
1.1.2. Apărarea antioxidantă	21
1.2. Oxidanți / antioxidanți în efortul fizic	24
1.2.1. Modificări metabolice în efort	24
1.2.2. SRO în efort	25
1.2.3. Antioxidanții și efortul fizic	27
2. Stresul oxidativ și dismetabolismul postprandial	31
2.1. Dismetabolismul postprandial	31
2.1.1. Hiperglicemia postprandială	32
2.1.2. Hiperlipemia postprandială	32
2.2. Balanța oxidanți / antioxidanți	34
2.2.1. Stresul oxidativ și obezitatea	34
2.2.2. Stresul oxidativ și dismetabolismul postprandial	35
3. Efortul fizic și dismetabolismul postprandial	37
3.1. Efortul fizic și obezitatea	38
3.1.1. Cauzele obezității	38
3.1.2. Efectul efortului fizic asupra obezității	39
3.2. Efortul fizic și hiperlipidemia postprandială	40
3.3. Efortul fizic și hiperglicemia postprandială	41
4. Coenzima Q10 în organismul uman	43
4.1. Date generale	43
4.2. Caracteristici, roluri	43
4.2.1. Rolul în organism	44
4.2.2. Implicații în patologie	44
4.3. Surse	45
4.4. Efectele suplimentării alimentare	45
CONTRIBUȚIA PERSONALĂ	
1. Obiective	49
2. Metodologie generală	50
3. Studiul 1. Efectul efortului fizic și al administrării de CoQ10 asupra parametrilor serici și tisulari ai stresului oxidativ la animale	55
3.1. Introducere	55
3.2. Obiective	55
3.3. Material și metodă	56
3.4. Rezultate	56
3.5. Discuții	63
3.6. Concluzii	68
4. Studiul 2. Efectul efortului fizic și al administrării de CoQ10 asupra unor parametri ai metabolismului glucidic și lipidic la animale	69
4.1. Introducere	69
4.2. Obiective	69
4.3. Material și metodă	69
4.4. Rezultate	70
4.5. Discuții	77
4.6. Concluzii	81

5. Studiul 3. Studiu experimental privind efectul efortului fizic și al administrării de CoQ10 asupra greutății corporale, a ficatului și inimii	83
5.1. Introducere	83
5.2. Obiective	83
5.3. Material și metodă	83
5.4. Rezultate	84
5.5. Discuții	96
5.6. Concluzii	100
6. Studiul 4. Studiu experimental privind modificările histopatologice la nivel hepatic induse de efortul fizic și administrarea de CoQ10	101
6.1. Introducere	101
6.2. Obiective	101
6.3. Material și metodă	101
6.4. Rezultate	102
6.5. Discuții	107
6.6. Concluzii	107
7. Concluzii generale	109
8. Originalitatea și contribuțiile inovative ale tezei	111
REFERINȚE	112

Cuvinte cheie: Efort fizic, stres oxidativ, dismetabolism postprandial, coenzimă Q10, malondialdehidă, trigliceride, HDL colesterol, glicemie

Stadiul actual al cunoașterii

1. Stresul oxinitrozativ în efortul fizic

Stresul oxidativ poate fi definit ca și totalitatea efectelor produse de speciile reactive ale oxigenului (SRO) și ale azotului (SRN), ca urmare a perturbării echilibrului dintre prooxidanți și antioxidanți, cu predominanța celui dintâi. Are loc ca și consecință a acțiunii în exces a agresorului (oxidantul) pe fondul unei reduceri a activității/capacității protectorului (antioxidantul). Oxidarea unui număr de molecule din cadrul organismului, în general, sau al unui organism/celulă în particular este un fenomen natural, fiziologic, însă odată cu depășirea unui nivel prag, devine patologic. Odată depășită capacitatea de apărare a organismului, se acumulează SRO cât și SRN, ambele cu efecte nefaste la concentrații crescute. Efectele stresului oxidativ asupra organismului animal pot fi cuantificate atât prin examinări histopatologice cât și prin măsurători biochimice, depinzând de procesul (fiziologic sau patologic) generator de stres. Histopatologic se pot examina modificările de la toate nivelurile, de la țesut interstițial la modificări nucleare sau citoplasmice. Biochimic, se pot urmări markeri ai SO în toate țesuturile (organe, sânge), probele biologice (salivă, urină, respirație), făcând ușoară decelarea modificărilor statusului oxido-nitrozativ (SON). SO este implicat în majoritatea proceselor patologice, fie ca mecanism primar, fie secundar. S-au dovedit astfel modificări ale SON în patologia neoplazică, neurologică, boli cronice degenerative, genetice, leziuni de reperfuzie (accidentele vasculare ischemice, infarctul miocardic acut). Este de asemenea puternic implicat în procesele de îmbătrânire celulară, precum și în moartea celulei (apoptoză). Efortul fizic este un factor important în formarea SRO prin consumul ridicat de oxigen. SO este implicat în apariția oboselii musculare, precum și în modificările structurale la nivel hepatic, sanguin, articular, asociate cu efortul fizic intens și prelungit sau efortul fizic la persoane neantrenate.

2. Stresul oxidativ în dismetabolismul postprandial

Odată cu industrializarea explozivă din a doua jumătate a secolului XX, a avut loc și o creștere exponențială a sedentarismului, precum și a obezității, atât ca urmare a lipsei efortului fizic cât și datorată accesului facil la cantități crescute de alimente. Alimentația în sine s-a schimbat în ultimele decade, alimentația zilnică modificându-se prin creșterea cantității și scăderea calității. Modificările asupra alimentației se produc la nivelul a șapte caracteristici: aportul glicemic, profilul lipidic alimentar, macronutrientele, micronutrientele, echilibrul acido-bazic, raportul sodiu/potasiu, conținutul de fibre. Oamenii sunt singurele mamifere al căror aport de sodiu este mai mare decât aportul de potasiu (cu apariția exclusivă a hipertensiunii odată cu înaintarea în vârstă), care consumă cereale procesate și zaharuri rafinate în cantități crescute (între 40-90% din aportul caloric) în defavoarea fructelor și legumelor (cu creșterea semnificativă a incidenței cancerului la diferite nivele).

Indiferent de tipul alimentației, se observă o creștere a statusului oxidativ și o scădere a capacității antioxidante. Aceste modificări sunt cu atât mai importante, cu alterarea balanței oxidanți/antioxidanți în favoarea SRON cu cât aportul caloric este mai mare, conținutul lipidic mai crescut.

3. Efortul fizic și dismetabolismul postprandial

Efortul fizic are efect favorabil asupra tuturor componentelor sindromului metabolic, termen care include dismetabolismul postprandial. Efectul lui major este datorat consumului de energie, pentru a cărui producere sunt necesare cantități mari de oxigen, precum și resurse nutritive. Este unanim acceptată ideea de factor major al acestuia în reglarea metabolică. Deoarece producerea de energie din proteine este rapidă și de scurtă durată, mare consumatoare de O₂, resursele fiind suficiente doar pentru câteva secunde de efort fizic intens, majoritatea energiei este produsă din carbohidrați (în eforturile fizice acute, de intensitate crescută) sau din lipide (eforturile de durată lungă, de anduranță). Formarea de energie (ATP) într-un timp scurt prin glicoliză (pe calea fosfocreatinei, sub acțiunea creatin kinazei, cu formare de creatină alături de moleculele de ATP) are ca și consecință un randament mai scăzut (38 molecule ATP pentru 6 molecule de O₂, cu formarea de 6 molecule de CO₂) comparativ cu oxidarea completă a lipidelor unde pentru 129 molecule ATP sunt necesare 23 molecule O₂, cu formare însă de mai puțin dioxid de carbon (16 molecule pentru 23 de oxigen, raport 0.7, comparativ cu oxidarea proteinelor, unde raportul este 1). În consecință, apare o inversare a raportului de consum în funcție de intensitatea efortului, de la preponderența lipidelor (60% lipide ca și sursă de ATP) în cazul efortului de scurtă durată, intensitate scăzută (până

la 65% din frecvența cardiacă maximă –FCmax- la testul de efort), la egalizarea raportului (75% din FCmax) și chiar consum exclusiv proteic în cazul efortului maximal (95-100% FCmax)

4. Coenzima Q10 în organismul uman

CoQ10 este o benzoquinonă, liposolubilă, prezentă în aproape toate celulele. Este implicată în respirația celulară, fiind mai exprimată la nivel mitocondrial, rolul ei în producerea de ATP fiind dovedit încă din momentul extragerii ei din inima de bovine de către Crane și col. în 1957. S-au găsit concentrații mai mari la nivelul inimii, rinichiului, ficatului, cele mai importante cantități din regnul animal fiind găsite la bovine. Q10 este o benzoquinonă liposolubilă, având un radical format din mai multe unități izoprenil (de obicei 6-10, alcătuiesc familia CoQ) legat instabil la un nucleu quinonic (de unde și numele de Q10 – 10 unități izoprenil, această formă fiind cea mai răspândită). Are formula chimică $C_{58}H_{90}O_4$, masa moleculară de 863. Se poate găsi în trei stări de oxidare (complet redusă, intermediară și complet oxidată) lucru care îi conferă un mare efect antioxidant, având o mare capacitate de legare a SRO, fiind primul AO care leagă radicali, înaintea vitaminei E sau a carotenoizilor.

Rolul în organism

Rolul CoQ10 în formarea de energie (generarea ATP) este de a transporta electroni între cele trei enzime implicate în cadrul lanțului de electroni, reacție generatoare de energie. Rolul CoQ10 în lanțul energetic o face indispensabilă pentru funcționarea organismului uman. Există cercetători care susțin că reducerea resurselor organismului de Q10 poate duce la apoptoză sau chiar la moartea organismului, prin blocarea lanțului respirator mitocondrial. Efectul CoQ10 asemănător vitaminei E este mult mai exprimat, capacitatea antioxidantă a formei reduse (ubiquinolul) fiind mult mai mare decât a altor antioxidanți. De asemenea, are rol în menținerea BAO prin regenerarea altor AO, având capacitatea de regenerare a vitaminei E (cu rol important membranar) din tocoferol, crescând activitatea antioxidantă a vitaminei C. Concentrațiile mai mari la nivelul membranei mitocondriale îi conferă un rol în stabilitatea membranelor. S-au descoperit, de asemenea, și multe roluri la nivelul sistemului cardiovascular: efect antiinflamator local, scade oxidarea LDL-colesterolului, antiaterogenic, de stabilizare a plăcii de aterom. Este folosită și în prevenirea leziunilor de ischemie-reperfuție, prin scăderea oxidării trombocitelor, menținerea cantităților de ATP, precum și de prevenirea sau întârzierea apariției disfuncției ventriculare postinfarct.

Contribuția personală

Obiective

Obiectivele generale ale tezei au fost:

1. Realizarea unui model experimental pe șobolani masculi, maturi, rasă Wistar, care să fie expus unor situații diferite, atât în ceea ce privește alimentația cât și efortul fizic;
2. Studiarea efectelor pe care efortul fizic cronic îl are asupra balanței oxidanți/antioxidanți, precum și asupra parametrilor glico-lipidici serici;
3. Studiarea efectelor pe care diferite tipuri de alimentație îl au asupra balanței oxidanți/antioxidanți și asupra profilului glico-lipidic seric;
4. Cercetarea efectelor suplimentării cu antioxidant (Coenzimă Q10) asupra modificărilor induse de efortul fizic și diferitele tipuri de alimentație, asupra parametrilor stresului oxidativ și asupra profilului glico-lipidic.

Metodologie generală

Studiul experimental

Condițiile de vivariu : Animalele au fost aclimatizate pentru o săptămână înainte de experiment. Pe durata experimentului, s-a creat un ritm circadian cu 12 ore lumină și 12 ore de întuneric, o temperatură ambientală de $21 \pm 1^\circ\text{C}$.

Modelul experimental

Studiul s-a desfășurat în două etape în cadrul biobazei din cadrul Disciplinei de Fiziologie a Universității de Medicină și Farmacie Cluj Napoca. Prima etapă a urmărit rolul efortului fizic și al alimentației asupra profilului glicemic, lipidic, antropometric, histologic, al balanței oxidanți/antioxidanți. Pentru aceasta, 60 de șobolani maturi au fost împărțiți în 6 loturi ($n=10$). Două loturi au primit alimentație standard, două loturi au fost suplimentate cu glucoză, iar alte două loturi au fost suplimentate cu grăsime de origine animală (untură). Apa a fost oferită ad libidum. Din cele două loturi arondate fiecărui tip de dietă, unul a fost sedentar, iar altul a efectuat efort fizic zilnic. Durata experimentului a fost de 28 zile. Efortul fizic a fost efectuat după alimentație, zilnic la aceeași oră. S-au recoltat probe sanguine la începutul și la sfârșitul experimentului. S-au recoltat a-jeun, postprandial și postefort glicemia, HDL colesterolul, trigliceridele, markeri ai stresului oxidativ (malondialdehida și grupările SH libere). Animalele au fost cântărite la începutul și sfârșitul experimentului. La sfârșitul experimentului, toate animalele au fost sacrificate, s-au recoltat rinichii, ficatul, inima. Din ficat s-au prelucrat probe histologice și s-au făcut măsurători ale balanței oxidanți/antioxidanți din omogenat tisular.

Alimentația hiperglicemică a fost făcută prin administrarea prin gavaj a 2 ml soluție glucoză 75%, respectiv 1,5 g glucoză zilnic. Alimentația hiperlipidică a fost făcută prin gavarea de 2 ml untură zilnic. Loturile care au primit alimentație standard (furaj nutritiv furnizat de Institutul Cantacuzino București) au fost gavate cu apă în aceeași cantitate și cu aceeași frecvență cu loturile care au primit glucoză sau untură pentru a stimula stresul de gavaj.

Efortul fizic s-a efectuat prin înot în bazine cu apă la temperatură indiferentă, timp de 4 săptămâni zilnic pentru 60 minute, în bazine cu suprafață descoperită de peste 1000 cm², cu adâncime adecvată (peste 40cm) astfel ca animalele să nu interfereze unele cu altele, iar efortul să fie continuu. Pentru a evita plutirea acestora, apa a fost agitată în permanență. Nu a fost observată tendința animalelor de a se scufunda (fenomenul bobbing). Bazinele au fost opace, de culoare închisă, cu margini drepte, pentru a împiedica evadarea.

A doua etapă a experimentului s-a desfășurat în condiții similare, cu 60 animale împărțite în același număr de loturi, însă cu suplimentarea alimentației cu coenzimă Q10 în doză de 100 mg/kilogram corp sub formă de suspensie în soluție de celuloză.

Metode statistice folosite

Pentru toate studiile, analiza statistică a fost efectuată pe eșantioane independente.

Pentru compararea loturilor fără distribuție normală s-au utilizat testele Mann-Whitney în cazul a două eșantioane sau testul Krushal-Wallis pentru trei sau mai multe. În cazul loturilor cu distribuție normală, s-au folosit testul student t pentru compararea a două loturi sau testele Wilcoxon sau Friedman pentru trei sau mai multe eșantioane. Pentru normalizarea loturilor, s-a folosit funcția de logaritmare, care în majoritatea cazurilor a dus la o normalizare a eșantioanelor. În cazul în care loturile au rămas fără distribuție normală, s-au folosit testele nonparametrice descrise mai sus. Pentru calcularea corelației între două variabile s-a calculat coeficientul de corelație Pearson. În cazul măsurătorilor repetate a mai multor factori, s-a folosit modulul GLM (general linear model) pentru măsurători repetate. Pentru toate testele, pragul de semnificație a fost de 0,05. Tuturor parametrilor le-au fost calculate media, mediana, derivația standard, indicatorii de localizare și distribuție. Reprezentarea grafică s-a făcut prin grafice de tip box-plot. Pentru efectuarea calculelor s-au folosit utilitățile SPSS 20, Microsoft Excel 2010.

Studiul 1. Efectul efortului fizic și al administrării de CoQ10 asupra parametrilor serici și tisulari ai stresului oxidativ la animale

1. Administrarea de CoQ10 și antrenamentul fizic duc la scăderea malondialdehidei după alimentația hiperlipidică.
2. Administrarea de CoQ10 și antrenamentul fizic duc la creșterea valorilor serice bazale ale grupărilor SH libere după toate tipurile de alimentație.
3. Administrarea de CoQ10 și antrenamentul fizic duc la scăderea MDA și creșterea grupărilor SH serice imediat și la 2 ore postprandial, cu sau fără efort fizic, după toate tipurile de alimentație.

4. Administrarea de CoQ10 duce la scăderea MDA și a grupărilor SH la nivel hepatic după toate tipurile de alimentație.
5. Antrenamentul fizic nu modifică MDA sau grupările SH la nivel hepatic după niciun tip de alimentație.

Studiul 2. Efectul efortului fizic și al administrării de CoQ10 asupra unor parametri ai metabolismului glucidic și lipidic la animale

1. Administrarea de CoQ10 nu are efect semnificativ asupra glicemiei bazale în cazul tuturor tipurilor de alimentație studiate.
2. Antrenamentul fizic duce la scăderea glicemiei bazale în cadrul tuturor tipurilor de alimentație studiate.
3. Administrarea de CoQ10 și antrenamentul fizic duc la creșterea HDL colesterolului seric bazal și scăderea TG bazale în cazul alimentațiilor hipercalorice.
4. Antrenamentul fizic duce la scăderea TG bazale în cazul alimentației standard.
5. Atât administrarea de CoQ10 cât și antrenamentul fizic duc la ameliorarea profilului lipidic și glicemic în momentele T1, T2 și T3 în toate tipurile de alimentație.

Studiul 3. Studiu experimental privind efectul efortului fizic și al administrării de CoQ10 asupra greutății corporale, a ficatului și inimii

1. Administrarea de antioxidant duce la limitarea câștigului ponderal.
2. Efectul antrenamentului asupra limitării câștigului ponderal zilnic este maxim în cazul administrării de AO și în cazul alimentațiilor hipercalorice.
3. La nivel hepatic, greutatea relativă a fost influențată semnificativ doar de antrenamentul fizic și doar în cazul alimentațiilor hipercalorice. Densitatea hepatică este influențată atât de efortul fizic cât și de administrarea de antioxidant, efectul maxim fiind mai accentuat în cazul alimentației hiperlipemice.
4. Câștigul ponderal zilnic este corelat negativ cu densitatea hepatică.
5. Densitatea hepatică este corelată negativ cu greutatea relativă hepatică
6. Câștigul ponderal este corelat pozitiv cu greutatea relativă hepatică.
7. Administrarea de coenzimă Q10 reduce hipertrofia cordului indusă de efortul fizic.

Studiu 4. Studiu experimental privind modificările histopatologice la nivel hepatic induse de efortul fizic și administrarea de CoQ10

În urma examenului microscopic al secțiunilor hepatice, la animalele din loturile cu prânz normal, sedentari sau antrenați, indiferent dacă au fost suplimentați cu coenzima Q10, nu au fost înregistrate modificări histologice majore. Singura modificare întâlnită, aspect care a fost observat la șobolanii din toate loturile experimentale, în general moderat, a fost prezența unui infiltrat multifocal, compus din mononucleare (limfohistiocite), cu diverse localizări (centrolobular, mediolobular sau periportal).

Similar cu animalele din loturile I și II la nivelul ficatului de la șobolanii din grupurile III și IV (prânz hiperglicemic – suplimentare cu glucoză), indiferent dacă au fost sedentari sau antrenați nu au fost înregistrate modificări histopatologice severe. Așadar, la sfârșitul perioadei experimentale ficatul animalelor din loturile experimentale III și IV s-a adaptat regimului de hrană și efort, fără să prezinte modificări histologice.

Un aspect interesant observat la nivelul secțiunilor hepatice de la șobolanii din loturile cu prânz hiperlipemic (untură), suplimentat sau nu cu coenzima Q10, a fost o hiperplazie a celulelor Kupffer observate per câmp microscopic.

La nivelul secțiunilor hepatice provenind de la animale din lotul V și VI, respectiv XI și XII, s-au înregistrat cele mai multe modificări histopatologice. Astfel, pe lângă hiperplazia celulelor Kupffer, s-a observat la un singur animal din lotul V, multifocal o degenerescență hidropică la nivelul hepatocitelor (fig 6.1 A).

O altă modificare întâlnită la nivelul secțiunilor hepatice de la animale din lotul V și VI a fost reprezentată de o degenerescență lipidică microveziculară, multifocală, discretă la unele animale.

În concluzie, administrarea de CoQ10 și antrenamentul fizic nu au indus diferențe semnificative în ceea ce privește steatoza, inflamația și degenerarea balonizantă între cele 12 loturi experimentale, ceea ce indică o bună adaptare celulară a hepatocitelor la alimentație și efort.

Concluzii generale

1. Administrarea de CoQ10 și antrenamentul fizic duc la scăderea malondialdehidei serice bazale în cazul alimentației hiperlipidice precum și la creșterea valorilor serice bazale ale grupărilor SH libere în toate tipurile de alimentație.
2. Administrarea de CoQ10 și antrenamentul fizic duc la scăderea MDA și creșterea grupărilor SH serice imediat și la 2 ore postprandial, cu sau fără efort fizic, în toate tipurile de alimentație.
3. Administrarea de CoQ10 duce la scăderea MDA și a grupărilor SH la nivel hepatic în toate tipurile de alimentație studiate, în timp ce antrenamentul fizic nu induce modificări la același nivel.
4. Glicemia bazală este scăzută doar de antrenamentul fizic în cazul tuturor tipurilor de alimentație studiate, administrarea de CoQ10 neavând efect semnificativ.
5. Administrarea de CoQ10 și antrenamentul fizic duc la creșterea HDL colesterolului seric bazal și scăderea TG bazale doar în cazul alimentațiilor hipercalorice.
6. Antrenamentul fizic duce la scăderea TG bazale în cazul alimentației standard.
7. Atât administrarea de CoQ10 cât și antrenamentul fizic duc la ameliorarea profilului lipidic și glicemic în momentele T1, T2 și T3 în toate tipurile de alimentație.
8. Administrarea de CoQ10 duce la limitarea câștigului ponderal în toate tipurile de alimentație.
9. Efectul antrenamentului fizic asupra limitării câștigului ponderal zilnic este maxim în cazul administrării de AO și în cazul alimentațiilor hipercalorice.
10. Greutatea relativă a ficatului a fost influențată semnificativ de antrenamentul fizic în cazul alimentațiilor hipercalorice.
11. Densitatea hepatică este influențată atât de efortul fizic cât și de administrarea de antioxidant, efectul maxim fiind în cazul alimentației hiperlipidice.
12. Câștigul ponderal zilnic este corelat negativ cu densitatea hepatică.
13. Densitatea hepatică este corelată negativ cu greutatea relativă hepatică.
14. Câștigul ponderal este corelat pozitiv cu greutatea relativă hepatică.
15. Administrarea de coenzimă Q10 reduce hipertrofia miocardică indusă de efortul fizic.
16. Administrarea de CoQ10 și antrenamentul fizic nu au indus modificări histopatologice semnificative în niciunul din modelele studiate.

Originalitatea și contribuțiile inovative ale tezei

Lucrarea de față este inovativă prin studierea concomitentă a sindromului metabolic indus de mai multe tipuri de alimentație precum și în relație cu antrenamentul fizic. De asemenea, studiază modificările balanței oxidanți/antioxidanți împreună cu parametri ai metabolismului glucidic și lipidic postprandial, precum și relația dintre aceștia și efectuarea efortului fizic acut postprandial. Rezultatele prezentate dau posibilitatea următoarelor cercetări să studieze implicațiile stresului oxidativ la nivelul metabolismului glico-lipidic, în special la pacienții cu sindrom metabolic, diabetici, precum și eventualele beneficii ale administrării de antioxidant ca și adjuvant al tratamentului. Studiarea efortului fizic în relație cu alimentația poate aduce beneficii stabilirea unor regimuri de viață stricte (durata, intensitatea, momentul și tipul de efort fizic, tipuri de alimentație), care pot ameliora calitatea vieții și reduce morbiditatea în cadrul acestor pacienți.

Elementele de originalitate sunt:

- Teza reprezintă un studio *in vivo* pe un model animal privind sindromul metabolic
- Evidențierea balanței oxidanți/antioxidanți legată de sindromul metabolic
- Relația efort fizic-sindrom metabolic-balanță oxidanți/antioxidanți și CoQ10

- Relația dintre indicatorii metabolismului glucidic și lipidic-balanța oxidanți/antioxidanți și efortul fizic postprandial

Elementele inovative sunt:

- Evidențierea *in vivo* a modificărilor homeostaziei redox legate de alimentație, efort fizic
- Optimizarea tratamentului medicamentos asociat cu tratamentul kinetoterapeutic prin efort fizic la pacienții cu sindrom metabolic
- Rolul CoQ10 în prevenția și reducerea morbidității la pacienții cu sindrom metabolic, ca adjuvant al tratamentului afecțiunilor asociate sindromului

REFERINȚE

- Tache S. Oxidanții și antioxidanții; În Mureșan A, Tache S, Orăsan R (sub red.) Stresul oxidativ în procese fiziologice și patologice, Ed. Tedesco, Cluj-Napoca 2006, 1-27.
- Niethammer P, Grabner C, Look A.T., Mitchinson T.J.: A tissue-scale gradient of hydrogen peroxide mediates rapid wound detection in zebrafish. *Nature* 2009, 459(7249): 996-999;
- Albrich J.M., McCarthz C.A., Hurst J.K.: Biological reactivity of hypochlorous acid: implications for microbicidal mechanism of leukocyte myeloperoxidase. *Proc.Natl.Acad.Sci.* 1981, 78(1):210-4;
- Smith L.L.: Oxygen, oxysterols, ouabain, and ozone: a cautionary tale. *Free Rad Biol Med*, 2004, 37 (3): 318-324;
- Muller F.L, Lustgarten M.S, Jang Z, Richardson A, Van Remmen H.: Trends in oxidative stress theories, *Free Radic. Biol. Med.* 43 (4): 477-503.
- Shami P.J., Moore J.O., Gockerman J.P., Hathorn J.W., Misukonis M.A., Weinberg J.B. :Nitric oxide modulation of the growth and differentiation of freshly isolated acute non-lymphocytic leukemia cells. *Leukemia research*, 1995, 19 (8): 527-533.
- Freeman B: Free radical chemistry of nitric oxide: looking at the dark side. *Chest* 1994, 105 (3 supp):79S-84S.
- European Commission, ESIS; IUCLID Dataset, Dinitrogen tetroxide (CAS #10544-72-6) p.15 (2000 CD-ROM edition). Available from, as of May 11, 2010: <http://esis.jrc.ec.europa.eu>, accessed 22nd of april 2011.
- Miller AA, Maxwell KF, Chrissobolis S, Bullen M, Ku J, Da Silva TM, Selemidis S, Hooker E, Drummond G, Sobez Ch, Kemp-Harper BK. Nitroxyl (HNO) suppresses vascular Nox2 oxidase activity. *Free Rad Biol Med.* 2013, 60: 264-271.
- Campbell N.A., Reece J.B.: 44. Biology, 6th edition, San Francisco, Pearson Education inc, 937-938.
- Sies H: Oxidative stress. Oxidants and antioxidants, *Experim.Physiol*, 1997, 82:291-5.
- Claiborne A, Yeh JI, Mallet TC, Luba J, Crane EJ, Charrier V, Parsonage D: Protein-sulfenic acids: diverse roles for an unlikely player in enzyme catalysis and redox regulation. *Biochemistry*, november 1999, 38 (47): 15407-16.
- Salwen MJ. Vitamins and trace elements in: McPherson RA, Pincus MR: *Henry's Clinical Diagnosis and management by Laboratory methods*. 22nd ed. New York. Elsevier Saunders. 2011.
- Traber MG, Stevens JF: Free radical biology and medicine-vitamins C and E: beneficial effects from mechanistic perspective. *Free Radical Biol Med* 2011. 51(5). 1000-13.
- Roehrs M, Valentini J, Bulcao R, Moreira JC, Biesalski H, Limberger RP, Grune T, Garcia SC: The plasma retinol levels as pro-oxidant/oxidant agents in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* Jul 2009. 24(7). 2212-2218.
- Jansen Th, Daiber A: Direct antioxidant properties of bilirubin and biliverdin. Is there a role for biliverdin reductase? 2012, *Front Pharmacol.* 3:30.
- Couto N, Malys N, Gaskell S, Barber J : Partition and turnover of glutathione reductase from *Saccharomyces cerevisiae*: a proteomic approach. *Journal of proteome research.* 2013, 12 (6):2885-2894.

- Pre J et al: Cigarette smoking, birth weight, thiocyanate and fluorescent lipid-peroxidation products in maternal and cord plasma. *Cli Chim Acta*, 215(2), 1993, 221-226.
- Kanter MM. Free radicals, exercise, antioxidant supplementation. *Int J Sport Nutr* 1994, 4: 205-220.
- Ji LL: Antioxidants and oxidative stress in exercise, *Pro Soc Exp Biol Med* 1999, 222: 283-292.
- Ji LL. Modulation of skeletal muscle antioxidant defense by exercise: Role of redox signaling. *Free Radic Biol Med* 2008, 44 (2): 142-152.
- Tullson PC, Terjung RL: Adenine nucleotide degradation in striated muscle. *Int. J. Sports Med.* 1990, 11: S47-S55.
- Salmiren A, Vihko V. Endurance training reduces the susceptibility of mouse skeletal muscle to lipid peroxidation in vitro. *Acta Physiol Scand* 117: 109-113, 1983.
- Tache S. Stresul oxidativ și antioxidanții în efortul fizic. În Dejica D (sub red) *Antioxidanți și terapie antioxidantă*. Ed Casa Cărții de Știință, Cluj-Napoca, 2001, 198-236.
- Cordain L, Eaton SB, Sebastian A, Mann N, Lindeberg S, Watkins BA, O'Keefe JH, Brand Miller J. Origins and evolution of the Western diet: health implications for the 21-st century. *Am J Clin Nutr*, 2005, 82 (2):341-354.
- Eaton S.B., Eaton S.B. III, Konner M.J., Shostak M. An evolutionary perspective enhances understanding of human nutritional requirements. *J Nutr*, 1996, 126:1732-1740
- Chiș BA**, Giurgea N, Daicoviciu D, Mureșan A. Implications of oxidative stress in experimentally induced metabolic syndrome. *Acta Med Marisiensis*, 2010, 56(5), 448-452.
- O'Neill T. et al. : *Indoor Rowing Training Guide*. Concept 2 Ltd. 2001, 27.
- Chiș BA**, Giurgea N, Daicoviciu D, Mureșan A: Oxidative stress implications in exercise physiology in experimental induced postprandial dismetabolism, *Clujul Medical*, 2011, 84 (suppl vol 1), 23-27.
- Crane FL, Hatefi Y, Lester RI : Isolation of a quinone from beef heart mitochondria. *Biochim Biophys Acta*, 1989, 1000:362-363.
- Aberg, F; Appelkvist, EL; Dallner, G; Ernster, L : Distribution and redox state of ubiquinones in rat and human tissues. *Archives of biochemistry and biophysics*. 1992, 295 (2): 230-234.
- Chiș BA**, Giurgea N, Mureșan A: Influența efortului fizic în hiperlipemia postprandială. *Palestrica mileniului 3*. 2011. 4(46): 339-344.
- Folkers K, Yamagami T, and Littarru GP: *Biomedical and Clinical Aspects of Coenzyme Q*, Elsevier, Amsterdam, Vol. 6, 1991, 1-555.
- Comes L: Antioxidanții în bolile cardiovasculare. În Dejica D (sub red.) *Antioxidanți și terapie antioxidantă*, Ed. Casa Cărții de Știință, Cluj-Napoca, 2001, cap 13, 420-423.
- Singh RB, Neki NS, Kartikey K, Pella D, Kumar A et al: Effect of coenzyme Q10 on risk of atherosclerosis in patients with recent myocardial infarction. *Mol and Cell Biochem*. 2003. 246: 75-82.
- Kregel KC : Exercise protocols using rats and mice in: "American physiology Society: Resource book for the design of animal exercise protocols". Feb 2006, 23-57.

SUMMARY OF THE PH.D. THESIS

IMPLICATIONS OF EXERCISE AND OXIDATIVE STRESS IN POSTPRANDIAL DYSMETABOLISM

Ph.D. Student: Bogdan Augustin Chiș

Ph.D. Scientific Coordinator: Prof.dr. Adriana Mureșan

TABLE OF CONTENTS

INTRODUCTION 13**Current state of knowledge**

1. Oxidative stress in exercise	17
1.1. Nitrosative Stress	17
1.1.1. Reactive oxygen and nitrogen species	17
1.1.2. Antioxidant capacity	21
1.2. Oxidants / antioxidants in exercise	24
1.2.1. Metabolic changes in exercise	24
1.2.2. ORS in effort	25
1.2.3. Antioxidants and exercise	27
2. Oxidative stress and postprandial dysmetabolism	31
2.1. Postprandial Dysmetabolism	31
2.1.1. Postprandial hyperglycemia	32
2.1.2. Postprandial hyperlipemia	32
2.2. Oxidant / antioxidant balance	34
2.2.1. Oxidative stress and obesity	34
2.2.2. Oxidative stress and postprandial dysmetabolism	35
3. Exercise and postprandial dysmetabolism	37
3.1. Exercise and obesity	38
3.1.1. Causes of obesity	38
3.1.2. The effect of exercise on obesity	39
3.2. Exercise and postprandial hyperlipidemia	40
3.3. Exercise and postprandial hyperglycemia	41
4. CoQ10 in the body	43
4.1. Background	43
4.2. Features roles	43
4.2.1. The role in the body	44
4.2.2. Implications in pathology	44
4.3. Sources	45
4.4. Food supplementation effects	45
PERSONAL CONTRIBUTIONS	
1. Objectives	49
2. General Methodology	50
3. Study 1. Effect of exercise and CoQ10 administration on serum and tissue parameters of oxidative stress in animals	55
3.1. Background	55
3.2. Objectives	55
3.3. Material and Method	56
3.4. Results	56
3.5. Discussions	63
3.6. Conclusions	68
4. Study 2. Effect of exercise and CoQ10 administration on some parameters of carbohydrate and lipid metabolism in animals	69
4.1. Background	69
4.2. Objectives	69

4.3. Material and Method	69
4.4. Results	70
4.5. Discussions	77
4.6. Conclusions	81
5. Study 3. Experimental study on the effect of exercise and CoQ10 administration on weight of the body, liver and heart	83
5.1. Background	83
5.2. Objectives	83
5.3. Material and Method	83
5.4. Results	84
5.5. Discussions	96
5.6. Conclusions	100
6. Study 4. Experimental study on liver histological changes induced by exercise and CoQ10 administration	101
6.1. Background	101
6.2. Objectives	101
6.3. Material and Method	101
6.4. Results	102
6.5. Discussions	107
6.6. Conclusions	107
7. General Conclusions	109
8. The originality and innovative contributions of the thesis	111
REFERENCES	112

Keywords: exercise, oxidative stress, postprandial dysmetabolism, Q10 coenzyme, malondialdehyde, triglycerides, HDL cholesterol, blood sugar

Current state of knowledge

1. Nitrosative stress in exercise

Oxidative stress (OS) can be defined as the totality of effects of reactive oxygen species (ROS) and nitrogen (RNS) due to disturbance of the balance between prooxidants and antioxidants, with the predominance of the former. It occurs as a consequence of the excessive action of the aggressor (oxidizer) due to a reduction in activity/capacity protector (antioxidant). Oxidation of a number of molecules in the body in general, or of an organ/cell in particular, is a natural phenomenon, physiologically, but with the surpassing of a threshold level, it becomes pathological. Once exceeded the body's defense capability, it builds ROS and RSN, both with adverse effects in increased concentrations. The effects of oxidative stress on the body can be quantified in animal by histopathological examination and biochemical measurements, changes can be seen at all levels, from the interstitial tissue to nuclear or cytoplasmic. Biochemical markers of OS can follow in all tissues (organs, blood), biological samples (saliva, urine, breath), making it easy to detect changes in redox nitrosative status (SON). OS it is involved in most pathological processes, either as the primary mechanism either as a side effect. It has been proved such SON changes in oncologic pathology, neurological, chronic degenerative diseases, genetic, reperfusion injuries (ischemic stroke, myocardial infarction). It is also heavily involved in the processes of cell aging, and cell death (apoptosis).

Exercise is an important factor in the formation of SRO by high consumption of oxygen. SO it is involved in the muscle fatigue, but also in structural changes in the liver, blood, joints, associated with intense and prolonged exercise or physical exertion in untrained people.

2. Postprandial dysmetabolism and oxidative stress

With the explosive industrialization in the second half of the twentieth century, there was an exponential increase in sedentary lifestyle and obesity, both due to lack of exercise due to easy access and increased quantity of food. Food itself has changed in recent decades, modifying the daily diet by increasing quantity and decreasing quality. Changes in food intake occur in the seven characteristics: glycemic intake, dietary lipid profile, macronutrients, micronutrients, acid-base balance, the ratio sodium / potassium, fiber content. Humans are the only mammals whose sodium intake is higher than potassium intake (with exclusive appearance of hypertension with age), consuming processed grains and refined sugars increased amounts (between 40-90% of calories) in detriment of fruit and vegetables (with the significant increase in cancer incidence at different levels).

Regardless of the type of food, there is an increase in oxidative status and a decrease in antioxidant capacity. These changes are all the more important with impaired oxidant / antioxidant balance in favor SRON how much caloric intake is higher and a higher lipid content.

3. The exercise and postprandial dysmetabolism

The exercise has a favorable effect on all components of metabolic syndrome, which includes postprandial dysmetabolism period. Its major effect is due to the consumption of energy, whose production required large amounts of oxygen and nutrient resources. It is widely accepted idea of his major factor in metabolic regulation. Since the production of energy from protein is rapid and brief, consuming O₂ resources being sufficient for only a few seconds of intense exercise, most of the energy is produced from carbohydrates (in acute exercise, high intensity) or lipids (long-term exercise, endurance training). The formation of energy (ATP) in a short time via glycolysis (via phosphocreatine, under the action of creatine kinase to form creatine with molecules of ATP) has as a consequence a lower yield (38 ATP molecules 6 molecules of O₂ to form 6 molecules of CO₂) in comparison with the oxidation of lipid, where the 129 molecules of ATP are required 23 molecules O₂, forming but less than carbon dioxide (16 molecules to 23 oxygen ratio 0.7, compared to oxidation of proteins where the ratio is 1). Consequently, there is a reversal of the ratio of consumption depending on exercise intensity, the preponderance of fat (60% fat as a source of ATP) for short-term effort, low intensity (up to 65% of maximum heart rate -CFmax - exercise test), the equalization ratio (75% of CFmax) and even protein consumption only if maximum effort (95-100% CFmax)

4. Coenzyme Q10 in human body

CoQ10 is a fat-soluble benzoquinone, present in almost all cells. It is involved in cellular respiration, being expressed in mitochondria, its role in the production of ATP being shown from the moment of its extraction from

bovine heart by Crane et al. 1957. Found in higher concentrations in the heart, kidney, liver, the most important amounts in the animal kingdom is found in cattle. Q10 is a benzoquinone having a radical isoprenyl unit consists of several (usually 6-10 family up CoQ) bound to a nucleus unstable quinoneimine (hence the name Q10 - 10 units isoprenyl, this form is the most widespread). It has the chemical formula $C_{58}H_{90}O_4$, molecular weight of 863. It is found in three oxidation states (completely reduced, intermediate and fully oxidized) which gives a great antioxidant, with high ROS binding capacity, being the first antioxidant to bind radicals, before vitamin E and carotenoids.

Role in the body

CoQ10's role in the formation of energy (ATP generation) is to carry electrons between the three enzymes involved in the chain of electron energy generating reaction. The role of CoQ10 in energy chain makes it indispensable for the functioning of the human body. There are scholars who argue that reducing body Q10 resources can lead to apoptosis or death of the body by blocking the mitochondrial respiratory chain. CoQ10 effect is much like vitamin E expressed antioxidant capacity, its reduced form (ubiquinol) is much higher than other antioxidants. It also has a role in maintaining the regeneration of other antioxidants, with regenerative capacity of vitamin E of tocopherol, vitamin C. Its higher mitochondrial membrane concentrations gives a role in membrane stability. It has also been found many roles in the cardiovascular system: local anti-inflammatory effect, reduces LDL-cholesterol, anti-atherogenic, plaque stabilization. It is useful in the prevention of ischemia-reperfusion by decreasing the oxidation of platelets, quantities of ATP maintenance and preventing or delaying the onset ventricular dysfunction after myocardial infarction.

Personal Contribution

Objectives

The general objectives of the thesis were:

1. To obtain an experimental model of mature Wistar male rats, to be exposed to different situations, both in terms of diet and exercise;
2. The study of the effects that exercise has on chronic oxidant/antioxidant balance and on glyco-lipid serum parameters;
3. To study the effects of different diets have on the oxidant/antioxidant balance and the glyco-lipid serum profile;
4. Research of the effects of antioxidant supplementation (CoQ10) on changes induced by exercise and different types of diet on oxidative stress parameters and on glyco-lipid profile.

General Methodology

Experimental study

Vivarium conditions: The animals were acclimated for a week prior to the experiment. During the experiment, there was a 12-hour circadian light and 12 hours of darkness, an ambient temperature of $21 \pm 10^\circ\text{C}$.

Experimental model

The study was conducted in two stages in the biobase of the Department of Physiology at the University of Medicine and Pharmacy in Cluj Napoca. The first stage sought the role of exercise and nutrition on glycemic profile, lipid, anthropometric, histologically, the oxidant / antioxidant balance. For this, 60 mature rats were divided into six groups ($n = 10$). Two groups received standard diet, two groups were supplemented with glucose and other two groups were supplemented with animal fat (lard). Water was provided ad libitum to. Of the two groups assigned to each type of diet, one was sedentary, and another conducted daily exercise. The duration of experiment was 28 days. The exercise was conducted daily after eating at the same time. Blood samples were taken at the beginning and at the end of the experiment. Were taken to fasting, postprandial and after effort: blood glucose, HDL cholesterol, triglycerides, markers of oxidative stress (malondialdehyde and free SH groups). The animals were weighed at the beginning and end of the experiment. At the end of the experiment, all animals were sacrificed, kidneys were harvested, liver, heart. Liver histological samples were processed and measurements were made of oxidants / antioxidants in the tissue homogenate. Hyperglucidic diet was obtained by the administration by gavage of 2 ml 75% glucose (1.5 g glucose) daily. -High fat diet consisted in the gavage 2 ml daily lard. Loads who received standard diet (forage nutrient provided by the Cantacuzino Institute in Bucharest) were gavaged water in the same amount and with the same frequency as those receiving glucose or fat to stimulate the stress of gavage.

The exercise was performed in swimming pools with indifferent temperature for 4 weeks daily for 60 minutes, the wells with the open storage area of 1000 cm² with appropriate depth (more than 40cm), so that animals are not interfere each other, and the effort is ongoing. In order to prevent floating, the water was constantly agitated. No tendency of animals to submerge (bobbing phenomenon) has been seen. The pools were opaque, dark, with straight edges to prevent escape.

The second stage of the experiment was conducted under similar conditions, with 60 animals divided into the same number of lots, but supplementation with coenzyme Q10 with a dose of 100 mg / kg body weight as a suspension in the cellulose solution.

Statistical methods used

For all studies, statistical analysis was performed on independent samples.

For comparison batch without normal distribution were used Mann-Whitney tests on two samples or Krush-Wallis test for three or more. For lots with normal distribution, we used Student t test to compare two groups or Wilcoxon or Friedman tests for three or more samples. To normalize the batch logarithm function was used, which in most cases resulted in a normalization of samples. If the loads were left without normal distribution, we used nonparametric tests described above. For calculating the correlation between two variables we calculated the Pearson correlation coefficient. If repeated measurements of several factors GLM module (general linear model) for repeated measures was used. For all tests, significance level was 0.05. All parameters have been calculated the mean, median, standard bypass indicators localization and distribution. Graphical representation was made by plot box graphic type. For calculations were used SPSS tools 20, Microsoft Excel 2010.

Study 1. Effect of exercise and CoQ10 administration on serum and tissue parameters of oxidative stress in animals

1. CoQ10 supplementation and physical training led to decreased malondialdehyde after-fat diet.
2. CoQ10 supplementation and physical exercise increase the basal serum free SH groups for all types of food.
3. CoQ10 supplementation and physical training led to decreased MDA and increased serum SH groups immediately and 2 hours postprandial, with or without exercise, all types of food.
4. The administration of CoQ10 decrease the MDA and SH groups in liver all types of food.
5. Physical training does not alter MDA or SH groups in liver after any type of diet.

Study 2. Effect of exercise and CoQ10 administration on some parameters of carbohydrate and lipid metabolism in animals

1. CoQ10 supplementation has no significant effect on fasting glucose for all food types studied.
2. Physical training lowers fasting glucose in all types of diet studied.
3. CoQ10 supplementation and physical exercise increase the basal serum cholesterol and decrease HDL TG basement where calorie diet.
4. Physical training lowers basal TG for standard food.
5. The administration of CoQ10 and physical training leads to improved lipid and glycemc after meal and after exercise in all types of food.

Study 3. Experimental study on the effect of exercise and CoQ10 administration on body weight, liver and heart

1. Taking antioxidant leads to less weight gain.
2. The training effect on weight gain limitation is the maximum when administered to AO and if calorie diet.
3. In the liver, the relative weight was significantly influenced by physical training only and only in high calories diet. Hepatic density is influenced by both exercise and the administration of antioxidant with maximum in hyperlipidemic diet.
4. Daily weight gain is negatively correlated with the density of the liver.
5. Liver density is negatively correlated with relative liver weight
6. Weight gain is positively correlated with the relative weight of the liver.
7. The administration of CoQ10 reduce cardiac hypertrophy induced by exercise.

Study 4. Experimental study on liver histological changes induced by exercise and CoQ10 supplementation

Following microscopic examination of liver sections of animals in groups sedentary or trained, whether they have been supplemented or not by Q10, there were no major histological changes. The only change occurring, something which has been observed in rats of all experimental groups generally moderate, was the presence of multifocal infiltrate composed of mononuclear (limfohistiocite) at various sites (centrilobular mediolobular or periportal)

Similar to the animals in groups I and II in the liver of the rats in groups III and IV (hyperglycemic lunch - additional glucose), whether they were sedentary or trained there were no severe histopathological changes. So at the end of the experimental, the animals liver in groups III and IV adapted to food or exercise regime without showing histological changes.

An interesting aspect observed in liver sections from the rats in groups with lunch hyperlipidemia (lard), CoQ10 supplements or not, was a Kupffer cell hyperplasia observed per microscope field.

In the liver sections from animals in group V and VI, XI and XII respectively ,, there have been most histopathologic changes. Thus, in addition Kupfer cell hyperplasia was observed in one animal in group V, multifocal hydropic degeneration in hepatocytes.

Another change found in the liver sections from animals in group V and VI was the microvesicular lipid degeneration, multifocal, discrete in some animals.

In conclusion, administration of CoQ10 and physical training did not induce significant differences with regard to steatosis, inflammation and ballooning degeneration between the 12 experimental groups, indicating good adjustment of hepatocyte cell to nutrition and exercise.

General conclusions

1. CoQ10 supplementation and physical training led to decreased basal malondialdehyde in hyperlipidic diet and increased basal serum free SH groups in all kinds of food.
2. CoQ10 supplementation and physical training led to decreased MDA and increased serum SH groups immediately and 2 hours postprandial, with or without exercise, in all kinds of food.
3. CoQ10 supplementation lowers MDA and liver SH groups in all studied nutrition, while physical training doesn't induce changes at the same level.
4. Fasting blood glucose is low just to workout for all types of diet study, administration of CoQ10 having significant effect.
5. CoQ10 supplementation and physical exercise increase the basal serum HDL cholesterol and decreases basal TG only in high calories diet.
6. Physical training lowers basal TG for standard food.
7. The administration of CoQ10 and physical training leads to improved lipid and glycemic in T1, T2 and T3 time in all types of food.
8. Administration of CoQ10 leads to less weight gain in all types of food.
9. Effect of physical training on limitation of weight gain is the maximum when administered to AO and in high calorie diet.
10. Relative liver weight was significantly influenced by physical training for high calorie diet.
11. Hepatic density is influenced both by exercise and by taking antioxidant, maximal effect if hyperlipidic diet.
12. The daily weight gain is negatively correlated with the density of the liver.
13. Hepatic density is negatively correlated with relative liver weight.
14. The weight gain is positively correlated with the relative weight of the liver.
15. Taking coenzyme Q10 reduces exercise-induced myocardial hypertrophy.
16. CoQ10 supplementation and physical training did not induce significant histopathological changes in any of the models studied.

The originality and innovative contributions of the thesis

This work is innovative by studying concomitant metabolic syndrome induced by several types of food and in relation to physical training. It also studies the changes in the oxidant / antioxidant parameters with postprandial glucose and lipid metabolism and the relationship between them and performing acute postprandial exercise. The

results presented enable following research to study the implications of oxidative stress in glyco-lipid metabolism level, especially in patients with metabolic syndrome, diabetes, and potential benefits of antioxidant administration as an adjunct. Studying in relation to nutrition and exercise can benefit life setting strict regimens (duration, intensity, time and type of exercise, types of food) that can improve quality of life and reduce morbidity in these patients.

The original elements are:

- the thesis is a *in vivo* study of an animal model of the metabolic syndrome
- Highlighting the oxidant / antioxidant linked to metabolic syndrome
- Relationship between exercise-metabolic syndrome-oxidant / antioxidant and CoQ10
- The relationship between carbohydrate and lipid metabolism indicators - oxidant/antioxidant balance and postprandial exercise

Innovative elements are:

- Demonstration of redox homeostasis *in vivo* changes related to diet, exercise
- Optimizing medication associated with physical therapy treatment by exercise in patients with metabolic syndrome
- The role of CoQ10 in the prevention and reduction of morbidity in patients with metabolic syndrome, as an adjunct associate treatment to syndrome disorders.

References

- Tache S. Oxidanţii şi antioxidanţii; În Mureşan A, Tache S, Orăsan R (sub red.) Stresul oxidativ în procese fiziologice şi patologice, Ed. Tedesco, Cluj-Napoca 2006, 1-27.
- Niethammer P, Grabner C, Look A.T., Mitchinson T.J.: A tissue-scale gradient of hydrogen peroxide mediates rapid wound detection in zebrafish. *Nature* 2009, 459(7249): 996-999;
- Albrich J.M., McCarthz C.A., Hurst J.K.: Biological reactivity of hypochlorous acid: implications for microbicidal mechanism of leukocyte myeloperoxidase. *Proc.Natl.Acad.Sci.* 1981, 78(1):210-4;
- Smith L.L.: Oxygen, oxysterols, ouabain, and ozone: a cautionary tale. *Free Rad Biol Med*, 2004, 37 (3): 318-324;
- Muller F.L, Lustgarten M.S, Jang Z, Richardson A, Van Remmen H.: Trends in oxidative stress theories, *Free Radic. Biol. Med.* 43 (4): 477-503.
- Shami P.J., Moore J.O., Gockerman J.P., Hathorn J.W., Misukonis M.A., Weinberg J.B. :Nitric oxide modulation of the growth and differentiation of freshly isolated acute non-lymphocytic leukemia cells. *Leukemia research*, 1995, 19 (8): 527-533.
- Freeman B: Free radical chemistry of nitric oxide: looking at the dark side. *Chest* 1994, 105 (3 supp):79S-84S.
- European Commission, ESIS; IUCLID Dataset, Dinitrogen tetroxide (CAS #10544-72-6) p.15 (2000 CD-ROM edition). Available from, as of May 11, 2010: <http://esis.jrc.ec.europa.eu>, accessed 22nd of april 2011.
- Miller AA, Maxwell KF, Chrissobolis S, Bullen M, Ku J, Da Silva TM, Selemidis S, Hooker E, Drummond G, Sobez Ch, Kemp-Harper BK. Nitroxyl (HNO) suppresses vascular Nox2 oxidase activity. *Free Rad Biol Med.* 2013, 60: 264-271.
- Campbell N.A., Reece J.B.: 44. Biology, 6th edition, San Francisco, Pearson Education inc, 937-938.
- Sies H: Oxidative stress. Oxidants and antioxidants, *Experim.Physiol*, 1997, 82:291-5.
- Claiborne A, Yeh JI, Mallet TC, Luba J, Crane EJ, Charrier V, Parsonage D: Protein-sulfenic acids: diverse roles for an unlikely player in enzyme catalysis and redox regulation. *Biochemistry*, november 1999, 38 (47): 15407-16.
- Salwen MJ. Vitamins and trace elements in: McPherson RA, Pincus MR: *Henry's Clinical Diagnosis and management by Laboratory methods*. 22nd ed. New York. Elsevier Saunders. 2011.
- Traber MG, Stevens JF: Free radical biology and medicine-vitamins C and E: beneficial effects from mechanistic perspective. *Free Radical Biol Med* 2011. 51(5). 1000-13.
- Roehrs M, Valentini J, Bulcao R, Moreira JC, Biesalski H, Limberger RP, Grune T, Garcia SC: The plasma retinol levels as pro-oxidant/oxidant agents in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* Jul 2009. 24(7). 2212-2218.
- Jansen Th, Daiber A: Direct antioxidant properties of bilirubin and biliverdin. Is there a role for biliverdin reductase? 2012, *Front Pharmacol.* 3:30.
- Couto N, Malys N, Gaskell S, Barber J : Partition and turnover of glutathione reductase from *Saccharomyces cerevisiae*: a proteomic approach. *Journal of proteome research.* 2013, 12 (6):2885-2894.
- Pre J et al: Cigarette smoking, birth weight, thiocyanate and fluorescent lipid-peroxidation products in maternal and cord plasma. *Clin Chim Acta*, 215(2), 1993, 221-226.
- Kanter MM. Free radicals, exercise, antioxidant supplementation. *Int J Sport Nutr* 1994, 4: 205-220.

- Ji LL: Antioxidants and oxidative stress in exercise, *Pro Soc Exp Biol Med* 1999, 222: 283-292.
- Ji LL. Modulation of skeletal muscle antioxidant defense by exercise: Role of redox signaling. *Free Radic Biol Med* 2008, 44 (2): 142-152.
- Tullson PC, Terjung RL: Adenine nucleotide degradation in striated muscle. *Int. J. Sports Med.* 1990, 11: S47-S55.
- Salmirean A, Vihko V. Endurance training reduces the susceptibility of mouse skeletal muscle to lipid peroxidation in vitro. *Acta Physiol Scand* 117: 109-113, 1983.
- Tache S. Stresul oxidativ și antioxidanții în efortul fizic. În Dejica D (sub red) *Antioxidanți și terapie antioxidantă*. Ed Casa Cărții de Știință, Cluj-Napoca, 2001, 198-236.
- Cordain L, Eaton SB, Sebastian A, Mann N, Lindeberg S, Watkins BA, O'Keefe JH, Brand Miller J. Origins and evolution of the Western diet: health implications for the 21-st century. *Am J Clin Nutr*, 2005, 82 (2):341-354.
- Eaton S.B., Eaton S.B. III, Konner M.J., Shostak M. An evolutionary perspective enhances understanding of human nutritional requirements. *J Nutr*, 1996, 126:1732-1740
- Chiș BA**, Giurgea N, Daicoviciu D, Mureșan A. Implications of oxidative stress in experimentally induced metabolic syndrome. *Acta Med Marisiensis*, 2010, 56(5), 448-452.
- O'Neill T. et al. : *Indoor Rowing Training Guide*. Concept 2 Ltd. 2001, 27.
- Chiș BA**, Giurgea N, Daicoviciu D, Mureșan A: Oxidative stress implications in exercise physiology in experimental induced postprandial dismetabolism, *Clujul Medical*, 2011, 84 (suppl vol 1), 23-27.
- Crane FL, Hatefi Y, Lester RI : Isolation of a quinone from beef heart mitochondria. *Biochim Biophys Acta*, 1989, 1000:362-363.
- Aberg, F; Appelkvist, EL; Dallner, G; Ernster, L : Distribution and redox state of ubiquinones in rat and human tissues. *Archives of biochemistry and biophysics*. 1992, 295 (2): 230-234.
- Chiș BA**, Giurgea N, Mureșan A: Influența efortului fizic în hiperlipemia postprandială. *Palestrica mileniului 3*. 2011. 4(46): 339-344.
- Folkers K, Yamagami T, and Littarru GP: *Biomedical and Clinical Aspects of Coenzyme Q*, Elsevier, Amsterdam, Vol. 6, 1991, 1-555.
- Comes L: Antioxidanții în bolile cardiovasculare. În Dejica D (sub red.) *Antioxidanți și terapie antioxidantă*, Ed. Casa Cărții de Știință, Cluj-Napoca, 2001, cap 13, 420-423.
- Singh RB, Neki NS, Kartikey K, Pella D, Kumar A et al: Effect of coenzyme Q10 on risk of atherosclerosis in patients with recent myocardial infarction. *Mol and Cell Biochem*. 2003. 246: 75-82.
- Kregel KC : Exercise protocols using rats and mice in:"American physiology Society: Resource book for the design of animal exercise protocols". Feb 2006, 23-57.