ARAŞTIRMA

F.Ü.Sağ.Bil.Vet.Derg.
2022; 36 (1): 72 - 76
http://www.fusabil.org

Lutein/Zeaksantin İzomerlerinin (L/Zi) Musklin Sinyal Yolağı Üzerine Etkisi

Füsun ERTEN [1, a]
Beşir ER [2, b]
Kazım ŞAHİN [3, c]

[1] Munzur Üniversitesi, Pertek Sakine Genç Meslek Yüksekokulu, Tunceli, TÜRKİYE

[2] Fırat Üniversitesi, Fen Fakültesi, Biyoloji Bölümü, Elazığ, TÜRKİYE

[3] Fırat Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Hayvan Besleme ve Beslenme Hastalıkları Anabilim Dalı, Elazığ, TÜRKİYE

[a] ORCİD: 0000-0003-1657-7253
[b] ORCİD: 0000-0002-9583-2218
[c] ORCİD: 0000-0001-9542-5244

Lutein (L) ve zeaksantin (Zi) bitkisel kaynaklı karotenoidlerdir. Anti-enflamasyon ve antioksidan etkileri olan bileşiklerdir. Musklin fiziksel aktivite ile uyarılan bir miyokindir. Bu çalışmanın amacı, egzersiz uygulanan sıçanlarda, L/Zi takviyesinin serum ve kas musklin düzeyleri üzerindeki etkisini araştırmaktır. Bu amaçla, sıçanlar egzersiz uygulanmayan kontrol grubu, egzersiz uygulanmayan ve L/Zi verilen grup (L/Zi), egzersiz uygulanan grup (E) ve egzersiz uygulanan ve L/Zi verilen egzersiz grubu (E+L/Zi) olarak her biri yedi sıçandan oluşan dört gruba ayrıldı. L/Zi 100 mg/kg CA dozunda gavaj yoluyla sekiz hafta boyunca günlük olarak uygulandı. Kontrol ile karşılaştırıldığında, E, L/Zi ve E+L/Zi gruplarında kas trigliserit düzeylerinin sırasıyla % 30.8, % 28.3 ve % 57.4 oranlarında azaldığı, serum ve kas musklin düzeylerinin ise sırasıyla % 58.03, % 67.4, % 136.5 ve % 49.4, % 50.1, % 85.6 oranlarında arttığı tespit edildi. Sonuç olarak, kronik egzersiz uygulanan sıçanlarda, iskelet kası ve sistemik musklin seviyelerinin L/Zi kombinasyonu ile uyarıldığı belirlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: *Lutein, zeaksantin, egzersiz, kas, musklin*

Effect of Lutein/Zeaxanthin Isomers on the Musclin Signaling Pathway

Lutein (L) and zeaxanthin (Zi) are plant origin carotenoids. They have anti-inflammatory and antioxidant effects. Musclin is a myokine induced by physical activity. The aim of this study was to investigate the effect of L/Zi supplementation on serum and skeletal muscle musclin levels in rats subjected to physical exercise. For this purpose, the rats were divided into four groups, each consisting of seven rats, as the control group, no exercise, L/Zi treated and no exercise group (L/Zi), exercise group (E), and L/Zi treated and exercise group (E + L/Zi treatment). L/Zi was administered daily for eight weeks as an oral supplement by gavage at a dose level of 100 mg/kg BW. When compared with control, E, L/Zi and E + L/Zi decreased muscle triglyceride level by 30.8%, 28.3% and 57.4%, respectively and increased serum and muscle musclin levels by 58.03%, 67.4%, 136.5% and 49.4%, 50.1%, 85.6% respectively. In conclusion, it was determined that skeletal muscle and systemic musclin levels were stimulated by L/Zi combination in rats subjected to chronic exercise.

Key Words: *Lutein, zeaxanthin, exercise, muscle, musclin*

Giriş

Egzersiz, fonksiyonel kapasiteyi, bilişsel işlevi geliştirmek ve kronik hastalıkları önlemek için gereklidir (1). Düzenli fiziksel aktivitenin insülin duyarlılığını iyileştirme, metabolik sendromu sınırlama, kan basıncını düşürme, kas metabolik aktivitesini ve antioksidan işlevi iyileştirme üzerindeki faydalı etkileri birçok araştırıcı tarafından belirtilmiştir (2-5). Ayrıca düzenli egzersiz eklem çevresindeki kas ve kemik kalitesini güçlendirir, kilo kontrolüne yardımcı olur, yorgunlukla mücadele eder ve yaşam kalitesini artırır (6). Ancak, egzersize bağlı yorgunluk ve kas ağrısı, sağlığı ve refahı olumsuz yönde etkileyebilmektedir. Egzersiz sırasında mitokondride oksijen kullanımı artar, hücrede serbest radikallerin ve reaktif oksijen türlerinin (ROS) salınımı indüklenir. Akut egzersizler, aşırı ROS üretimini, inflamasyon reaksiyonları stimule edebilir, proenflamasyon sitokinleri artırarak kas hasarına ve yorgunluğa yol açabilmektedir (7, 8). Antioksidan takviyesi, yorgunluğu, enflamasyon aktiviteyi ve kas hasarını hafifleterek ve kas atrofisini azaltabilir (9, 10).

Yaşam kalitesi ve uzun ömür için fiziksel aktivitenin devamlılığı gereklidir. Düzenli egzersiz, tüm nedenlere bağlı olan mortalite oranlarının azalmasıyla ilişkilidir (11). Fiziksel aktivitenin sağlığı desteklediği birden fazla mekanizma mevcuttur. Son zamanlarda, iskelet kası tarafından salgılanan ve miyokinler olarak adlandırılan proteinlerin rolünün tanımlanması çalışmaların odağı haline gelmiştir (11, 12). Miyokinler, iskelet kasının lokal olarak yeniden şekillenmesine, rejenerasyonuna ve sağlığına rehberlik edebilen; fiziksel aktivite ile ilgili sistemik adaptasyonu yönlendirebilen otokrin, parakrin ve endokrin uyaranlar olarak tanımlanmaktadır (12). Miyokinlerin özellikle egzersizle ilgili işlevsel rolünü ve sinyal yollarını anlamak, sağlığı geliştirmek ve fiziksel aktivitenin faydalarını artırmak için yeni terapötik hedefler ortaya çıkarılabilir (11).

Bu çalışmada, yakın zamanda keşfedilen bir miyokin olan muskline odaklanmıştır (13, 14). Musklin, ilk olarak Nishizawa ve ark. tarafından keşfedilen 130 amino asitli yeni bir peptittir. Musklinin iskelet kaslarında eksprese edildiği gösterilmektedir (13). Musklin,

Geliş Tarihi : 17.01.2022
Kabul Tarihi : 28.02.2022

Yazışma Adresi
Correspondence

Füsun ERTEN
Munzur Üniversitesi, Pertek Sakine Genç Meslek Yüksekokulu, Tunceli – TÜRKİYE

fusunerten@munzur.edu.tr

enerji homeostazının düzenlenmesinde yer alan bir pleiotropik miyokindir. Nishizawa ve ark. (13), obez farelerin iskelet kasında musklin, mRNA ekspresyonunu arttırdığı bildirmiştir. *In vitro* çalışmalar, musklinin insülin ile uyarılan 2-deoksi-D-[1-3H]-glukoz (2-DG) alımını ve glikojen sentezini önemli ölçüde inhibe ettiğini göstermiştir. Ayrıca, Liu ve ark. musklin ile önceden inkübe edilen kasların, insülin sinyalizasyon kaskadında protein kinaz B aktivasyonunu azalttığını bildirmişlerdir (15). Musklin'in hayvan modellerinde yeni endojen obezite ile ilgili bir faktör olduğu gösterilmiş olmasına rağmen, biyoaktivitesinin mekanizması ve insanlardaki ekspresyonu büyük ölçüde bilinmemektedir (16). Ayrıca, musklinin, farelerde miyokard enfarktüsü ve kalp yetmezliğinde baskılayıcı işlevi olduğu düşünülmektedir (17).

Lutein (3R,3R,6'R-β, ε-carroten-3,3′-diol) ve zeaksantin (3R,3'R β, β-karoten-3,3′-diol) izomerleri olan oksijenli karotenoidler marigold çiçeği özünde bol miktarda bulunmaktadır (18). Diğer karotenoidlere benzer temel C40 izoprenoid yapısına sahiptirler ve her terminal ucunda 3 ve 3' pozisyonlarına bağlı hidroksil grupları içeren bir iyonon halkasına sahiptirler (19). Lutein ve zeaksantin, ilgili karotenoid sentez enziminin olmaması nedeniyle insanlarda sentezlenemez. Bu nedenle, diyetle karotenoidlerin yeterli düzeyde alınması önemlidir (20). Lutein ve zeaksantin sırasıyla yeşil yapraklı sebzelerde ve mısır ürünlerinde daha yüksek konsantrasyonlarda bulunmaktadır (21). Retinada, özellikle foveada yer alan bu karotenoidler, diğer dokulara göre çok daha yüksek konsantrasyonlarda bulunurlar (22). Genellikle ksantofiller olarak adlandırılan, lutein ve zeaksantinin, yaşa bağlı görme kaybı, maküler dejenerasyon ve ana risk faktörü oksidatif stres olan katarakt gibi bozukluklara karşı koruyucu oldukları iyi bilinmektedir (23). Karotenoidler, serbest radikalleri söndürüp lipid oksidasyonunu önleyerek antioksidan özellik gösterirler (24). Yüksek yağlı diyetle indüklenen deneysel çalışmalarda lutein ve zeaksantin izomerleri (L/Zi) takviyesinin, retina hasarından koruyan oksidatif stres ve iltihaplanma ile ilgili genleri modüle ettiği bildirilmiştir (22). Plazma lutein seviyesi oksitlenmiş LDL'yi azaltır; bu da luteinin ateroskleroz gelişimine karşı koruma sağlayabilen ve kardiyovasküler sağlığı geliştirebilen güçlü antioksidan ve anti-enflamasyon etkilerinin olduğunu göstermektedir (25).

Bitki bazlı gıda takviyelerinin egzersiz performansını artırma konusundaki etkisi, son yıllarda bilimsel araştırmaların odak noktası olmuştur. Antioksidan fitokimyasal takviyeler, fiziksel olarak aktif bireyler tarafından, egzersiz performansını artırabilecek fizyolojik veya metabolik tepkileri geliştirmek amacıyla ergojenik fonksiyonel gıdalar olarak kullanılmaktadır (26). Yüksek yoğunluklu egzersiz eğitimi, aşırı düzeyde reaktif oksijen türlerinin, proenflamasyon sitokinlerin ve kortizol seviyelerinin şekillenmesine neden olmaktadır. Tüm bunlar spor performansını olumsuz yönde etkileyerek yorgunluğa ve iyileşmede gecikmeye yol açabilir (8). Bu nedenle, egzersiz kaynaklı oksidatif stresi önlemek amacıyla antioksidan fitokimyasalların geliştirilmesi ve dayanıklılık eğitimine adaptasyon tepkilerinin geliştirilmesi, fiziksel olarak aktif bireyler için olumlu bir strateji oluşturmaktadır (27). Yapılan çalışmalarda, iskelet kası tarafından musklin üretiminin fiziksel aktivite ile uyarıldığı ve sistemik musklin seviyelerinde aktivite ile pararlel bir artış gözlendiği belirtilmektedir. Bu çalışmanın amacı, kronik egzersiz uygulanan sıçanlarda lutein/zeaksantin izomer (L/Zi) takviyesinin kas trigliserit, serum ve kas musklin seviyeleri üzerindeki etkisini araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem

Araştırma ve Yayın Etiği: Tüm çalışma süreçleri Fırat Üniversitesi Hayvan Deneyleri Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (2014/25-235).

Deney Hayvanları ve Deneme Düzeni: Çalışma başlamadan önce hayvanlar iki hafta süreyle araştırma ortamına alıştırıldı. Araştırmada, 28 adet Wistar albino ırkı sıçan (8 haftalık, 180-200 g) laboratuvar koşullarında (22±2 °C sıcaklık, %55±5 nisbi nem, 12 saat aydınlık/12 saat karanlık bulunan ortamda) tutuldu ve standart bir diyetle beslendi. Sıçanlar dört gruba ayrıldı: 1) Kontrol: Egzersiz uygulanmayan sıçanlara sadece standart diyet verildi, 2) L/Zi: Egzersiz uygulanmayan ve standart diyet ile beslenen sıçanlara, sekiz hafta boyunca her gün 100 mg/kg vücut ağırlığı dozunda L/Zi oral gavajla verildi, 3) Egzersiz (E): Standart diyet verilen sıçanlara, sekiz hafta boyunca düzenli olarak egzersiz yaptırıldı ve 4) Egzersiz (E) +L/Zi: Egzersiz uygulanan ve standart diyet verilen sıçanlara, sekiz hafta boyunca 100 mg/kg vücut ağırlığı dozunda L/Zi oral gavajla verildi. Marigold çiçeklerinden (*Tagetes erecta L.*) elde edilen L/Zi (Lutemax 2020™) ürünü OmniActive Health Technologies Ltd. (Mumbai, Hindistan) tarafından temin edilmiştir. Ürün, marigold çiçeği oleoresin gibi ksantofil özütü içeren doğal bir sabunlaştırma ve termal izomerizasyon reaksiyonuyla üretilmiştir. L/Zi numunesi (Parti: 00000062612) %66,63 lutein ve %14.22 zeaksantin izomerleri ile %81,34 karotenoidler içermektedir. Çalışmada belirtilen doz (100 mg/kg) daha önce yapılan çalışmalar esas alınarak belirlenmiştir (28, 29). Çalışma sekiz hafta boyunca sürdürüldü.

Egzersiz Protokolü: Egzersiz protokolleri, motorlu sıçan koşu bandında (MAY-TME, Commat Limited, Ankara, Türkiye) gerçekleştirildi. Koşu bandının arka ucunda, hayvanın pençesini ızgaraya yerleştirmesi durumunda elektrik çarpması sağlayan bir uyarıcı ızgara bulunmaktadır. Aparat, sırt yüzeyinin üzerinde asılı olan bölme duvarları ile tek kayış yapısı kullanan 5 şeritli bir koşu bandından oluşmaktadır. Tüm egzersiz uygulamaları, sirkadyen ritim etkilerini en aza indirmek için günün aynı saatinde gerçekleştirildi. 1 hafta boyunca hayvanların koşu bandı ekipmanına alıştırılması sağlandı. (i) 1. gün, 10m / dk, 10 dk, (ii) 2. gün, 20m / dk, 10 dk, (iii) 3. gün, 25m / dk, 10 dk, (iv) 4. gün, 25m / dk, 20 dk ve (v) 5. gün, 25m / dk, 30 dk olacak şekilde planlı egzersiz süresi uygulandı. Egzersiz gruplarındaki hayvanlar, daha önce yayınlanan protokole göre 8 hafta boyunca koşu bandında 25 m/dk, 45 dk/gün ve haftada beş gün koşturuldu (30).

Laboratuvar Analizleri: Çalışmanın deneysel aşamasının sonunda hayvanlar, ksilazin (7 mg/kg) ve ketamin (50 mg/kg) anestezisi altında dekapite edildi. Daha sonra kan ve gastrokinemius kas örnekleri alındı. Serum örnekleri santrifüj edildikten sonra doku örnekleriyle birlikte -80 °C'de saklandı.

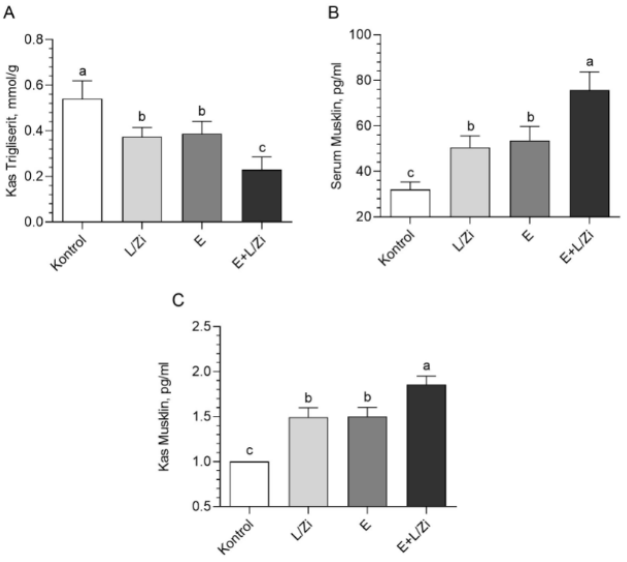
Kas trigliserit düzeyleri ile serum ve kas musklin düzeyleri, Enzime Bağlı İmmünosorban Analiz (ELISA) yöntemiyle ve firma protokollerine göre ticari kitler (Trigliserit Test kiti; Linco Research Inc., St. Charles, MO, USA, Musklin Test kiti; Cayman Chemical Co., Ann Arbor, MI, USA) kullanılarak ölçüldü (Elx-800; Bio Tek Instruments Inc., Vermont, USA).

İstatistiksel Analiz: Elde edilen verilerin değerlendirilmesinde SPSS istatistik paket programı (IBM SPSS, Version 22.0; Chicago, IL, USA) kullanıldı (31). Veriler için parametrik testlerin ön şartlarından varyansların homojenliği "Levene" testi ile, normallik varsayımı ise "Shapiro-Wilk" testi ile sınandı. Gruplar arası farklılıkları belirlemek için tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ve gruplar arası karşılaştırmalarda post-hoc analizi olarak "Tukey" testi kullanıldı. Veriler gruplar için ortalama ve standart hata olarak sunuldu ve istatistiksel anlamlılık $P<0.05$ olarak kabul edildi.

Bulgular

Kas trigliserit, serum ve kas musklin seviyeleri Şekil 1'de (A-C) gösterilmiştir. Bu çalışmada, kas trigliserit düzeyleri kontrol grubuna göre L/Zi, E ve E+L/Zi gruplarında anlamlı şekilde azalmış ve sırasıyla % 30.8, % 28.3 ve % 57.4 oranında düşüş göstermiştir (Şekil 1, A; $P<0.05$). Bununla birlikte kas trigliserit konsantrasyonları sırasıyla 0.54 mmol/g, 0.37 mmol/g, 0.38 mmol/g, 0.23 mmol/g bulundu. Kas trigliserit konsantrasyonlarında, kontrol grubuyla E+L/Zi grubu kıyaslandığında yaklaşık olarak 0.4 kat oranında bir azalış tespit edildi (Şekil 1; A; $P<0.001$). L/Zi grubu kas trigliserit seviyesi ile E grubu arasında yapılan karşılaştırmada ise anlamlı bir farklılık gözlenmedi (Şekil 1; A; $P>0.05$). E ve E+L/Zi grupları arasında önemli bir fark tespit edilirken (Şekil 1; A; $P<0.05$), E+L/Zi grubunun kas trigliserit seviyesinde ise % 40.5 oranında bir azalma bulundu.

Serum ve kas dokusudaki musklin seviyelerine göre gruplar arasında anlamlı fark bulundu (Şekil 1; B ve C; $P<0.0001$). Kontrol grubuyla L/Zi, E ve E+L/Zi grupları karşılaştırıldığında, serum ve kas dokusundaki musklin düzeyleri sırasıyla % 58.03, % 67.4, % 136.5 ve % 49.4, % 50.1, % 85.6 oranında artış gösterdi (Şekil 1; B ve C; $P<0.0001$). L/Zi grubu ile E grubu serum ve kas dokusudaki musklin düzeyleri kıyaslandığında; her iki parametrede de yaklaşık olarak 1 kat artış gözlenmesine rağmen istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmedi (Şekil 1; B ve C; $P>0.05$). E grubu serum ve kas dokusundaki musklin seviyeleriyle E+L/Zi grubu karşılaştırıldığında istatiksel olarak anlamlılık gösterip, sırasıyla % 41.3 ve % 23.6 oranında ve yaklaşık olarak 1.4 ve 1.2 katında bir artış gözlendi (Şekil 1; B ve C; $P<0.0001$).



Şekil 1. Sıçanlarda düzenli egzersiz ile lutein/zeaksantin izomerlerinin (L/Zi) kas trigliserit, serum musklin ve kas musklin düzeyine etkileri. Kas trigliserit (A), serum musklin (B) ve kas musklin (C) çeşitli gruplar halinde gösterilmiştir. Sonuçları farklı gruplar arasında karşılaştırmak için ANOVA ve Tukey post-hoc testleri kullanıldı. a, b, c: Histogramda farklı harfi taşıyan değerler için fark istatistiki olarak anlamlıdır ($P<0.05$).

Tartışma

Yapılan çalışmalar, kronik egzersizin, metabolik sendromu ve insülin duyarlılığının iyilşetirilmesi, hipertansiyonun önlenmesi, kas metabolizması ve antioksidan sistemin iyileştirilmesi gibi çeşitli sağlık yararlarının arttırılmasında önemli olduğu bildirilmiştir (2, 32). Aynı zamanda egzersiz kas protein sentezini ve mitokondriyal biyogenezin stimülasyonunu uyararak kas kütlesini artırmakta ve kas fonksiyonunu iyileştirmektedir. Öte yandan, önceki çalışmalar yüksek yoğunluklu dayanıklılık egzersizinin daha yüksek enerji harcaması gerektirdiğini ve egzersiz sonrası enerji harcamasını kolaylaştırmak için lipolitik hormonların salgılanmasını indüklediğini göstermektedir (33). Çalışmamızda da trigliserit düzeylerinin egzersizle azalması beklenen bulgulardan biri olarak görülebilir. L/Zi verilerek bu etkilerin sağlanması bu moleküllerin obezite ve ilişkili hastalıklardan korunmada kullanılabileceğini düşündürmektedir.

Günümüzde, fiziksel egzersizler sırasında performansı artırmak için besin takviyesi kullanımı giderek yaygınlaşmaktadır. Çeşitli çalışmalar, göz ve sinir dokuları dahil olmak üzere dokulardaki lutein ve zeaksantinin lipid metabolizması, antioksidan ve anti-enflamasyon etkiye sahip olduğunu göstermiştir (22). Daha önceki çalışmalar, kardiyovasküler hastalıkların önlenmesinde lutein ve zeaksantinin rolünün olduğu bildirilmiştir. Bir *in vitro* çalışmada, lutein ve likopenin, insan aort endotel hücrelerinde adezyon moleküllerinin

ekspresyonunu azalttığı gösterilmiştir (34). Son yıllarda yapılan çalışmalarda, lutein ve zeaksantinin egzersiz performansını iyileştirdiği bildirilmiştir (35, 36). Yine, lutein ve zeaksantin serum seviyeleri ile fiziksel aktivite arasında pozitif bir ilişki olduğu gösterilmiştir (37). Bu çalışmada, koşu bandında egzersiz yaptırılan sıçanlarda lutein/zeaksantin izomer (L/Zi) takviyesinin kas trigliserit, serum ve kas musklin düzeyleri üzerinde olumlu bir etkiye sahip olduğunu göstermektedir. Bu araştırmada elde edilen sonuçlar, lutein/zeaksantin izomer (L/Zi) takviyesinin, özellikle düzenli bir egzersiz ile ilişkilendirildiğinde, yoğun bir fiziksel egzersiz sonrasında sıçanlarda oluşan kas trigliserit miktarlarının azalmasıyla, serum ve kasda bulunan musklin seviyeleri arasında pozitif bir ilişki olduğunu göstermiştir. Nair ve ark. yaptıkları bir çalışmada, lutein ve zeaksantin izomerlerinin mitokondriyal fonksiyonu ve anabolik IGF-1'i düzenleyerek, yorgunluk ve akut egzersize bağlı stres göstergelerini azalttığını bildirmişlerdir (27). Silva ve ark. tarafından yapılan diğer bir çalışmada da, bu çalışmada elde edilen verilere benzer şekilde, egzersiz grubunun trigliserit düzeylerinde azalma olduğu tespit edilmiştir (38). Bu sonuçlara paralel olarak, bu çalışmada, yalnızca egzersiz uygulanan gruba kıyasla egzersiz+L/Zi grubunda belirgin bir düşüşün meydana geldiği görülmüştür.

Musklin, ilk olarak 2003 yılında kemik kaynaklı bir peptit (osteokrin) olarak tanımlanan, ancak iskelet kaslarında diğer dokulardan 10 kat daha fazla eksprese edilen ve egzersizle indüklenen bir miyokindir (11, 13, 14). Subbotina ve ark. (11) yaptıkları bir çalışmada, fiziksel aktiviteye yanıt olarak iskelet kasında musklin üretiminin arttığını ve dolaşıma salgılandığını bildirmişlerdir. Bu çalışmada, egzersiz uygulanmayan gruba kıyasla E ve E+L/Zi gruplarında serum ve kas dokusundaki musklin düzeylerinde daha önce yapılan çalışmalara benzer şekilde artış tespit edilmiştir. Bu da, L/Zi takviyesinin fiziksel egzersizlerin performansını artırdığını göstermektedir.

Sonuç olarak, egzersiz uygulanan sıçanlarda, lutein ve zeaksantin izomerlerinin kas trigliserit düzeylerini düşürdüğü, kas musklin düzeyini stimüle ettiği görülmüştür. Lutein ve zeaksantin izomerlerinin fiziksel aktivitedeki etkilerinin kanıtlanması için detaylı deneysel ve insan çalışmalarına ihtiyaç duyulmaktadır.

Kaynaklar

1. Steele J, Fisher J, Skivington M, et al. A higher effort-based paradigm in physical activity and exercise for public health: making the case for a greater emphasis on resistance training. BMC Public Health 2017; 17: 300.
2. Elokda AS, Nielsen DH. Effects of exercise training on the glutathione antioxidant system. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil 2007; 14: 630-637.
3. Orhan C, Sahin E, Er B, et al. Effects of exercise combined with undenatured type ii collagen on endurance capacity, antioxidant status, muscle lipogenic genes and E3 ubiquitin ligases in rats. Animals (Basel) 2021; 11: 851.
4. Yang DK, Lee SJ, Adam GO, Kim SJ. *Aralia continentalis kitagawa* extract attenuates the fatigue induced by exhaustive exercise through inhibition of oxidative stress. Antioxidants (Basel) 2020; 9: 379.
5. Silva EP Jr, Borges LS, Mendes-da-Silva C, Hirabara SM, Lambertucci RH. l-Arginine supplementation improves rats' antioxidant system and exercise performance. Free Radic Res 2017; 51: 281-293.
6. Musumeci G. Effects of exercise on physical limitations and fatigue in rheumatic diseases. World J Orthop 2015; 6(10):762-9.
7. Tominaga T, Ikemura T, Yada K, et al. The effects of beverage intake after exhaustive exercise on organ damage, inflammation and oxidative stress in healthy males. Antioxidants (Basel) 2021; 10: 866.
8. He F, Li J, Liu Z, et al. Redox mechanism of reactive oxygen species in exercise. Front Physiol 2016; 7: 486.
9. Basham SA, Waldman HS, Krings BM, et al. Effect of curcumin supplementation on exercise-induced oxidative stress, inflammation, muscle damage, and muscle soreness. J Diet Suppl 2020; 17: 401-414.
10. Salucci S, Falcieri E. Polyphenols and their potential role in preventing skeletal muscle atrophy. Nutr Res 2020; 74: 10-22.
11. Subbotina E, Sierra A, Zhu Z, et al. Musclin is an activity-stimulated myokine that enhances physical endurance. Proc Natl Acad Sci USA 2015; 112: 16042-16047.
12. Pedersen BK, Akerström TC, Nielsen AR, Fischer CP. Role of myokines in exercise and metabolism. J Appl Physiol (1985) 2007; 103: 1093-1098.
13. Nishizawa H, Matsuda M, Yamada Y, et al. Musclin, a novel skeletal muscle-derived secretory factor. J Biol Chem 2004; 279: 19391-19395.
14. Thomas G, Moffatt P, Salois P, et al. Osteocrin, a novel bone-specific secreted protein that modulates the osteoblast phenotype. J Biol Chem 2003; 278: 50563-50571.
15. Liu Y, Huo X, Pang XF, et al. Musclin inhibits insulin activation of Akt/protein Kinase B in rat skeletal muscle. J Int Med Res 2008; 36:496-504.
16. Chen WJ, Liu Y, Sui YB, et al. Positive association between musclin and insulin resistance in obesity: Evidence of a human study and an animal experiment. Nutr Metab (Lond) 2017; 14: 46.
17. Re Cecconi AD, Forti M, Chiappa M, et al. Musclin, a myokine induced by aerobic exercise, retards muscle atrophy during cancer cachexia in mice. Cancers (Basel) 2019; 11: 1541.
18. Ravikrishnan R, Rusia S, Ilamurugan G, et al. Safety assessment of lutein and zeaxanthin (Lutemax 2020): Subchronic toxicity and mutagenicity studies. Food Chem Toxicol 2011; 49: 2841-2488.
19. Bernstein PS, Li B, Vachali PP, et al. Lutein, zeaxanthin, and meso-zeaxanthin: The basic and clinical science underlying carotenoid-based nutritional interventions

against ocular disease. Prog Retin Eye Res 2016; 50: 34-66.

20. Scripsema NK, Hu DN, Rosen RB. Lutein, zeaxanthin, and meso-zeaxanthin in the clinical management of eye disease. J Ophthalmol 2015; 2015: 865179.
21. Khachik F, Steck A, Pfander H. Isolation and structural elucidation of (13Z,13'Z,3R,3'R,6'R)-lutein from marigold flowers, kale, and human plasma. J Agric Food Chem 1999; 47: 455-461.
22. Tuzcu M, Orhan C, Muz OE, et al. Lutein and zeaxanthin isomers modulates lipid metabolism and the inflammatory state of retina in obesity-induced high-fat diet rodent model. BMC Ophthalmol 2017; 17: 129.
23. Beebe DC, Holekamp NM, Shui YB. Oxidative damage and the prevention of age-related cataracts. Ophthalmic Res 2010; 44: 155-165.
24. Arnal E, Miranda M, Barcia J, Bosch-Morell F, Romero FJ. Lutein and docosahexaenoic acid prevent cortex lipid peroxidation in streptozotocin-induced diabetic rat cerebral cortex. Neuroscience 2010; 166: 271-278.
25. Gammone MA, Riccioni G, D'Orazio N. Carotenoids: Potential allies of cardiovascular health? Food Nutr Res 2015; 59: 26762.
26. Williams MH. Dietary supplements and sports performance: Introduction and vitamins. J Int Soc Sports Nutr 2004; 1: 1-6.
27. Nair SV, Ghanam K, Deshpande J, Juturu V. Lutein and zeaxanthin isomers induces mitochondrial biogenesis and improves endurance capacity in muscle cells. EC Ophthalmology 2018: 658-668.
28. Sindhu ER, Kuttan R. Carotenoid lutein protects rats from gastric ulcer induced by ethanol. J Basic Clin Physiol Pharmacol 2012; 23: 33-37.
29. Xue C, Rosen R, Jordan A, Hu DN. Management of ocular diseases using lutein and zeaxanthin: What have we learned from experimental animal studies? J Ophthalmol 2015; 2015: 523027.
30. Pala R, Orhan C, Tuzcu M, et al. Coenzyme Q10 supplementation modulates NF-κB and Nrf2 pathways in exercise training. J Sports Sci Med 2016; 15: 196-203.
31. IBM SPSS, IBM Corp. Released 2013. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 22.0. Armonk, NY: USA.
32. Sahin K, Orhan C, Tuzcu M, et al. Capsaicinoids improve consequences of physical activity. Toxicol Rep 2018; 5: 598-607.
33. Irving BA, Davis CK, Brock DW, et al. Effect of exercise training intensity on abdominal visceral fat and body composition. Med Sci Sports Exerc 2008; 40: 1863-1872.
34. Lo HM, Tsai YJ, Du WY, Tsou CJ, Wu WB. A naturally occurring carotenoid, lutein, reduces PDGF and H_2O_2 signaling and compromised migration in cultured vascular smooth muscle cells. J Biomed Sci 2012; 19: 18.
35. Rock CL, Thornquist MD, Neuhouser ML, et al. Diet and lifestyle correlates of lutein in the blood and diet. J Nutr 2002; 132: 525S-530S.
36. Gruber M, Chappell R, Millen A, et al. Correlates of serum lutein + zeaxanthin: Findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. J Nutr 2004; 134: 2387-2394.
37. Thomson RL, Coates AM, Howe PR, et al. Increases in plasma lutein through supplementation are correlated with increases in physical activity and reductions in sedentary time in older adults. Nutrients 2014; 6: 974-984.
38. Silva EPD Jr, Borges L, Bachi ALL, Hirabara SM, Lambertucci RH. L-arginine improves plasma lipid profile and muscle inflammatory response in trained rats after high-intense exercise. Res Q Exerc Sport 2021; 92: 82-90.