

**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ**  
**ΤΜΗΜΑ ΒΙΟΧΗΜΕΙΑΣ ΚΑΙ ΒΙΟΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑΣ**

**ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΟΞΕΙΔΟΑΝΑΓΩΓΙΚΗΣ ΚΑΤΑΣΤΑΣΗΣ ΣΕ ΑΤΟΜΑ ΤΡΙΤΗΣ  
ΗΛΙΚΙΑΣ ΜΕ ΧΑΜΗΛΗ ΚΑΙ ΥΨΗΛΗ ΣΥΣΤΗΜΙΚΗ ΦΛΕΓΜΟΝΗ**

**COMPARISON OF REDOX STATUS AMONG OLDER ADULTS WITH LOW  
AND ELEVATED SYSTEMIC INFLAMMATION**

της

Μήτσιου Ναυσικάς του Βασιλείου

(ΑΕΜ:1818079)

## ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

που υποβάλλεται στο καθηγητικό σώμα του Τμήματος Βιοχημείας και Βιοτεχνολογίας, του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

Εγκεκριμένη από το καθηγητικό σώμα:

Δημήτριος Κουρέτας, Καθηγητής Τμήματος Βιοχημείας Βιοτεχνολογίας,  
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Αθανάσιος Τζιαμούρτας, Καθηγητής Τμήματος Επιστήμης Φυσικής Αγωγής και  
Αθλητισμού

Δημήτριος Δραγανίδης, Επίκουρος Καθηγητής Τμήματος Επιστήμης Φυσικής  
Αγωγής και Αθλητισμού

## Σύγκριση οξειδοαναγωγικής κατάστασης σε άτομα τρίτης ηλικίας με χαμηλή και υψηλή συστηματική φλεγμονή

### ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Είναι γνωστό ότι η γήρανση συνοδεύεται συχνά από την εκδήλωση χρόνιας συστηματικής φλεγμονής (ΧΣΦ) η οποία έχει συνδεθεί με την πρόκληση χρόνιων νοσημάτων που σχετίζονται με την ηλικία, επιδρώντας αρνητικά στην υγεία και την ποιότητα ζωής των ηλικιωμένων ατόμων. Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν να διερευνήσει την ύπαρξη διαφορών μεταξύ ατόμων τρίτης ηλικίας με χαμηλή και υψηλή ΧΣΦ όσον αφορά τα επίπεδα ανηγμένης γλουταθειόνης (GSH) στο μυ και στο αίμα. Στη μελέτη έλαβαν μέρος 20 υγιείς, άνδρες εθελοντές ηλικίας 65-75 ετών, οι οποίοι κατηγοριοποιήθηκαν με βάση τα επίπεδα της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης υψηλής ευαισθησίας (hs-CRP) σε δύο ομάδες: (α) Ομάδα Ελέγχου (hs-CRP < 1 mg/L) και β) Ομάδα με ΧΣΦ (hs-CRP > 1 mg/L). Οι συμμετέχοντες υποβλήθηκαν σε αξιολόγηση των σωματομετρικών τους χαρακτηριστικών, της σύστασης σώματος, της φυσικής δραστηριότητας, της μέγιστης δύναμης χειρολαβής και της λειτουργικής τους ικανότητας. Επιπλέον υποβλήθηκαν σε αιμοληψία για τη βιοχημική αξιολόγηση των επιπέδων της hs-CRP (στον ορό) και της GSH (στα ερυθροκύτταρα), καθώς και σε μυϊκή βιοψία για τον προσδιορισμό της GSH στο μυ. Η μέση συγκέντρωση hs-CRP στην ομάδα με ΧΣΦ ήταν περίπου 3 φορές μεγαλύτερη από εκείνη στην ομάδα Ελέγχου (Ομάδα Ελέγχου:  $0.7 \pm 0.2$  / Ομάδα με ΧΣΦ:  $2.3 \pm 1.7$ ,  $p < 0.05$ ). Οι δύο ομάδες δεν διέφεραν μεταξύ τους όσον αφορά τα σωματομετρικά χαρακτηριστικά, τη σύσταση σώματος, τη δύναμη χειρολαβής και τη λειτουργική ικανότητα. Επίσης δεν εντοπίστηκαν μεταξύ τους διαφορές στη συγκέντρωση της GSH στα ερυθροκύτταρα. Αντίθετα, η Ομάδα Ελέγχου παρουσίασε διπλάσια συγκέντρωση GSH στο μυ συγκριτικά με την Ομάδα με ΧΣΦ (Ομάδα Ελέγχου:  $9.6 \pm 6.6$  nmol/mg protein έναντι Ομάδα με ΧΣΦ:  $4.8 \pm 2.8$  nmol/mg protein,  $p < 0.05$ ). Επιπλέον, διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά ( $p < 0.05$ ) μεταξύ των δυο ομάδων ως προς τον αριθμό των βημάτων που εκτελούσαν καθημερινά (Ομάδα Ελέγχου  $9355.1 \pm 2676.3$  έναντι Ομάδας με ΧΣΦ  $7074.9 \pm 2136.5$  βήματα,  $p < 0.05$ ). Συμπερασματικά, τα αποτελέσματα της μελέτης υποδεικνύουν ότι τα υγιή, ηλικιωμένα άτομα με ΧΣΦ είναι λιγότερο φυσικά δραστήρια κατά τη διάρκεια της ημέρας και χαρακτηρίζονται από μειωμένα επίπεδα GSH στο μυ, συγκριτικά με αντίστοιχης ηλικίας άτομα χωρίς ΧΣΦ.

**Λέξεις κλειδιά:** χρόνια συστηματική φλεγμονή, γήρανση, μυϊκή δύναμη, φυσική δραστηριότητα, γλουταθειόνη

## **Comparison of redox status among older adults with low and elevated systemic inflammation**

### **ABSTRACT**

It is evident that aging is often accompanied by the onset of chronic systemic inflammation (CSI) that has been associated with development of many age-related chronic diseases and has detrimental effects on health and quality of life in the elderly. The aim of the present study was to compare muscle and blood reduced glutathione (GSH) levels among older adults with low and elevated CSI. Twenty, healthy, older men aged 65-75 years were included and grouped in the study as "Control group" (hs-CRP: < 1 mg/L) or "CSI group" CSI (CSI group; hs-CRP: > 1 mg/L) according to their serum levels of high-sensitivity CRP (hs-CRP). All participants were assessed for anthropometrics, body composition, handgrip strength and functional performance. Blood samples were collected for the determination of hs-CRP and erythrocyte GSH while a muscle biopsy sample was received for the determination of muscle GSH. CSI group displayed almost a 3-fold higher hs-CRP levels compared to Control group (Control group:  $0.7 \pm 0.2$  / CSI group:  $2.3 \pm 1.7$ ,  $p < 0.05$ ). The two groups were comparable in terms of anthropometric characteristics, body composition, handgrip strength and functional performance. Although, no differences were observed among groups in erythrocyte GSH concentration, the Control group displayed a 2-fold greater muscle GSH concentration compared to CSI (Control:  $9.6 \pm 6.6$  nmol/mg protein / CSI:  $4.8 \pm 2.8$  nmol/mg protein,  $p < 0.05$ ). Moreover, the Control group was more physically active, since they performed more steps during the day compared to CSI (Control group  $9355.1 \pm 2676.3$  vs CSI group  $7074.9 \pm 2136.5$  steps,  $p < 0.05$ ). In conclusion, the findings of work indicate that healthy older adults with elevated CSI are less physically active and display lower muscle GSH levels compared to their counterparts with normal hs-CRP levels.

**Keywords:** chronic low-grade systemic inflammation, aging, skeletal muscle, physical activity, glutathione

## ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

<b>ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....</b>	<b>3</b>
<b>ABSTRACT.....</b>	<b>5</b>
<b>ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ.....</b>	<b>6</b>
<b>ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ.....</b>	<b>7</b>
<b>ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΣΧΗΜΑΤΩΝ.....</b>	<b>7</b>
<b>ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....</b>	<b>8</b>
<b>ΣΚΟΠΟΣ.....</b>	<b>10</b>
<b>1. ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑΣ.....</b>	<b>11</b>
1.1 Γήρανση.....	11
1.2. Γήρανση, χρόνια συστηματική φλεγμονή και οξειδωτικό στρες.....	12
1.3. Γλουταθειόνη.....	16
1.4. Γλουταθειόνη και γήρανση.....	19
<b>2. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ.....</b>	<b>21</b>
2.1 Συμμετέχοντες και Πειραματικός σχεδιασμός.....	21
2.2. Αξιολόγηση ανθρωπομετρικών χαρακτηριστικών και σύστασης σώματος.....	22
2.3. Αξιολόγηση λειτουργικής απόδοσης.....	22
2.4. Αιμοληψία και διαχείριση δειγμάτων.....	22
2.5. Μέτρηση της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης υψηλής ευαισθησίας (hs-CRP).....	23
2.6. Μέτρηση της ανηγμένης γλουταθειόνης στα ερυθροκύτταρα.....	23
2.7. Μυϊκή βιοψία και διαχείριση δειγμάτων.....	23
2.8. Μέτρηση της γλουταθειόνης στο μυ.....	24
2.9. Στατιστική ανάλυση.....	24
<b>3. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....</b>	<b>25</b>
<b>4. ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....</b>	<b>28</b>
<b>5. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....</b>	<b>32</b>

## ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ

Πίνακας 1. Περιγραφικά χαρακτηριστικά των δυο ομάδων .....	25
--	----

## ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΣΧΗΜΑΤΩΝ

<b>Σχήμα 1.</b> Συγκέντρωση C-αντιδρώσας πρωτεΐνης υψηλής ευαισθησίας (hs-CRP) στον ορό στην Ομάδα Ελέγχου και στην Ομάδα με ΧΣΦ .....	25
<b>Σχήμα 2.</b> Συγκέντρωση γλουταθειόνης (GSH) στα ερυθροκύτταρα και στο μυ στην Ομάδα Ελέγχου και στην Ομάδα με ΧΣΦ .....	26
<b>Σχήμα 3.</b> Αριθμός βημάτων και χρόνος μέτριας-προς-υψηλής έντασης φυσική δραστηριότητα ανά ημέρα στην Ομάδα Ελέγχου και στην Ομάδα με ΧΣΦ .....	27

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι σκελετικοί μύες αποτελούν περίπου το 50% της συνολικής μάζας του σώματος ενός ατόμου και είναι υπεύθυνοι για τον έλεγχο βασικών βιολογικών διεργασιών όπως ο μεταβολισμός, η αναπνοή και η κίνηση. Κατά την γήρανση, έχει παρατηρηθεί ότι η μυϊκή μάζα των ατόμων μειώνεται σταδιακά, γεγονός που μπορεί να οδηγήσει σε σημαντική απώλεια μυϊκής δύναμης και λειτουργικής ικανότητας, περιορισμένη κινητικότητα, μεταβολικές και χρόνιες ασθένειες και τελικά να χρειαστεί νοσοκομειακή περίθαλψη. Η ρύθμιση της μυϊκής μάζας πραγματοποιείται μέσα από μια συνεχή διαδικασία σύνθεσης και διάσπασης (πρωτεόλυση) των πρωτεϊνών του μυ. Σε μακροχρόνια βάση, όταν η πρωτεϊνοσύνθεση ξεπερνά τον ρυθμό με τον οποίο χάνονται οι μυες, το σώμα συσσωρεύει μυϊκή μάζα ενώ στην αντίθετη περίπτωση υπάρχει απώλεια μυϊκής μάζας. Η εκτέλεση ασκήσεων μυϊκής ενδυνάμωσης με αντιστάσεις, τόσο στην οξεία όσο και στην χρόνια μορφή της, βοηθάει στην ενεργοποίηση των μοριακών μονοπατιών που διεγείρουν την πρωτεϊνοσύνθεση και την αύξηση της ενεργοποίησης των δορυφόρων κυττάρων. Επιπλέον, όταν αυτή η άσκηση συνδυάζεται με την κατανάλωση ενός γεύματος πλούσιου σε πρωτεΐνες, τότε υπάρχει ακόμα μεγαλύτερη ενεργοποίηση των αναβολικών μονοπατιών στο μυ, έναντι εκείνων της πρωτεόλυσης, καθώς συμβάλλει στη διατήρηση θετικού πρωτεϊνικού ισοζυγίου (Pennings et al., 2011).

Έχει παρατηρηθεί, ωστόσο, ότι ένας μεγάλος αριθμός ατόμων τρίτης ηλικίας πάσχει από ασθένειες όπως οστεοαρθρίτιδα, νεφρική ανεπάρκεια, ρευματοειδή αρθρίτιδα και καρδιαγγειακές παθήσεις, συμπεριλαμβανομένης της χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας. Αυτές οι ασθένειες συνοδεύονται συνήθως από σημαντική αύξηση στους δείκτες φλεγμονής, κυρίως στη C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP) και τις κυτοκίνες ιντερλευκίνη-1β (IL-1β), ιντερλευκίνη-6 (IL-6), καθώς και τον ιστικό παράγοντα νέκρωσης όγκων-α (TNF-α). Το ενδιαφέρον όμως εντείνεται στο γεγονός ότι ακόμη και υγιή ηλικιωμένα άτομα παρουσιάζουν υψηλά επίπεδα των συγκεκριμένων κυτοκινών στην κυκλοφορία, λόγω της μακροχρόνιας έκθεσης σε αντιγόνα και στρεσογόνους παράγοντες. Αυτό μπορεί να οδηγήσει στην ανάπτυξη χρόνιας συστημικής φλεγμονής, η οποία σύμφωνα με πρόσφατα δεδομένα στη βιβλιογραφία, είναι πιθανό να εμποδίσει την αύξηση της μυϊκής μάζας, καθώς αναστέλλει τη διέγερση των αναβολικών μεταγωγικών μονοπατιών και επιταχύνει την ανάπτυξη των μηχανισμών πρωτεόλυσης. Το φαινόμενο αυτό περιγράφεται ως "αναβολική



αντίσταση" (anabolic resistance) και εμποδίζει αυτά τα άτομα να αποκομίσουν τα μέγιστα αναβολικά οφέλη που προσφέρει η άσκηση με αντιστάσεις σε συνδυασμό με την κατανάλωση πρωτεΐνης. Καταστάσεις χρόνιας συστημικής φλεγμονής που διερευνήθηκαν σε κύτταρα και πειραματόζωα έδειξαν ότι οι υψηλές συγκεντρώσεις IL-6 και TNF-α που παρατηρούνται στην κυκλοφορία είναι ικανές να προκαλέσουν ενεργοποίηση του μοριακού μονοπατιού του μεταγραφικού παράγοντα NF-κB, το οποίο με την σειρά του ενεργοποιεί τη διαδικασία της πρωτεόλυσης μέσω του συστήματος ουβικιτίνης-πρωτεασώματος. Από την άλλη, η αναβολική ικανότητα των μυών, σε αντίθεση με την αυξημένη ενεργοποίηση του πρωτεολυτικού μηχανισμού, εμφανίζεται σημαντικά μειωμένη. Αυτό συμβαίνει καθώς η διέγερση του μεταγωγικού μονοπατιού Akt/mTOR αλλά και των δορυφόρων κυττάρων αναστέλλεται υπό συνθήκες χρόνιας φλεγμονής.

Η επιβεβαίωση των μηχανισμών αυτών σε ανθρώπους που πάσχουν από χρόνια συστημική φλεγμονή δεν έχει διερευνηθεί ακόμη. Παρόλα αυτά, εντατικές μελέτες που στηρίχθηκαν σε μεγάλο εύρος δειγμάτων ατόμων απέδειξαν ότι η παρουσία χρόνιας φλεγμονής συνδέεται με ταχύτερη μείωση της δύναμης και μεγαλύτερη απώλεια μυϊκής μάζας σε άτομα άνω των 65 ετών (Schaap et al., 2009; Visser et al., 2002; Wåhlin-Larsson et al., 2014). Μάλιστα, με βάση το γεγονός ότι το ποσοστό των ηλικιωμένων ατόμων στην Ευρώπη αναμένεται να αυξηθεί κατά 30% στις επόμενες δεκαετίες, η έγκαιρη αντιμετώπιση των αρνητικών για την υγεία επιπτώσεων της χρόνιας φλεγμονής, καθίσταται επιτακτική ανάγκη. Συμπερασματικά, κρίνεται απαραίτητη η μελέτη της επίδρασης της χρόνιας φλεγμονής στην αναβολική ικανότητα και τον μηχανισμό πρωτεόλυσης στο σκελετικό μυ, με σκοπό να αναπτυχθούν φαρμακευτικοί, διατροφικοί και βασισμένες στην άσκηση μέθοδοι αντιμετώπισης αυτού του φαινομένου.

## ΣΚΟΠΟΣ

Δεδομένου του καθοριστικού ρόλου τόσο της χρόνιας συστηματικής φλεγμονής όσο και της γλουταθειόνης στη γήρανση, με πρόκληση συχνά χρόνιων ασθενειών που σχετίζονται με την ηλικία, μια άμεση σύγκριση των επιπέδων GSH μεταξύ των ηλικιωμένων που εμφανίζουν χαμηλή και αυξημένη συστηματική φλεγμονή μπορεί να προσδιορίσει την ενδεχόμενη αλληλεπίδραση αυτών των παραγόντων στην υγεία και την ποιότητα ζωής του ηλικιωμένου πληθυσμού. Ως εκ τούτου, ο στόχος της παρούσας μελέτης ήταν να συγκρίνει τα επίπεδα της οξειδοαναγωγικής κατάστασης μεταξύ ατόμων τρίτης ηλικίας που χαρακτηρίζονται από χαμηλή και υψηλή συστηματική φλεγμονή.

## 1. ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑΣ

### 1.1 Γήρανση

Η γήρανση είναι μια φυσιολογική διαδικασία σταδιακής απώλειας της ακεραιότητας του οργανισμού που όλα τα ζωντανά όντα βιώνουν με την πάροδο του χρόνου (Dziechciaż & Filip, 2014). Σε βιολογικό επίπεδο, χαρακτηρίζεται από την εμφάνιση μη αναστρέψιμων και αυξανόμενων με την ηλικία αλλαγών στο μεταβολισμό και τις φυσικοχημικές ιδιότητες των κυττάρων, που οδηγούν σε εξασθενημένη αυτορρύθμιση και αναγέννηση, αλλά και σε δομικές και λειτουργικές μεταβολές στους ιστούς και τα όργανα (Dziechciaż & Filip, 2014). Κύρια χαρακτηριστικά της ανθρώπινης γήρανσης σε λειτουργικό επίπεδο είναι η βαθμιαία απώλεια μυϊκής μάζας και η μείωση της ικανότητας παραγωγής δύναμης (Goljanek-Whysall et al., 2016). Ο συνδυασμός των παραπάνω παραγόντων οδηγεί μακροπρόθεσμα στην εκδήλωση σαρκοπενίας, μια κατάσταση η οποία χαρακτηρίζεται από περιορισμένη λειτουργική ικανότητα (δυσκολία στο να εκτελέσουν καθημερινές δραστηριότητες) και έχει αρνητική επίπτωση στην ποιότητα ζωής των ηλικιωμένων ατόμων (Goljanek-Whysall et al., 2016). Η εκδήλωση σαρκοπενίας επιφέρει σημαντική μείωση της φυσικής δραστηριότητας και ταυτόχρονη αύξηση του χρόνου σωματικής αδράνειας, τα οποία με τη σειρά τους προάγουν την απώλεια μυϊκής μάζας και δύναμης (Dziechciaż & Filip, 2014). Συνεπώς σωματική αδράνεια και σαρκοπενία αλληλοεπιδρούν σε ένα φαύλο κύκλο που έχει ως αποτέλεσμα την προοδευτική μείωση της λειτουργικής ικανότητας και την αύξηση του κινδύνου εμφάνισης χρόνιων νοσημάτων, επιδρώντας καταλυτικά τόσο στην σωματική όσο και στην ψυχική υγεία αυτών των ατόμων (Dziechciaż & Filip, 2014). Συνεπώς, η γήρανση αποτελεί μια πολυπαραγοντική διαδικασία μοριακής και κυτταρικής δυσλειτουργίας που επηρεάζει τη σωστή λειτουργία ιστών και οργάνων, καθιστώντας τους οργανισμούς πιο ευπαθείς και ευαίσθητους σε ασθένειες και τελικά σε θάνατο (Carmona & Michan, 2016). Σύμφωνα με τις εκτιμήσεις του Οργανισμού Ηνωμένων Εθνών, τα άτομα ηλικίας 65 ετών και άνω αποτελούν την ταχύτερα αυξανόμενη ηλικιακή ομάδα, καθώς υπολογίζεται ότι έως το 2050, ο αριθμός αυτών των ατόμων θα είναι διπλάσιος από τον αριθμό των παιδιών κάτω των πέντε ετών ενώ θα ξεπεράσει και τον αριθμό των εφήβων ηλικίας 15 έως 24 ετών (Norman et al., 2021; Rudnicka et al., 2020). Μάλιστα έως το 2050, η περαιτέρω βελτίωση της ποιότητας ζωής αναμένεται να συμβάλει στην αύξηση του προσδόκιμου ζωής κατά 5 περίπου έτη για τον παγκόσμιο πληθυσμό, το οποίο το 2019 ήταν 72,6 χρόνια (Norman et al., 2021). Μάλιστα, ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (ΠΟΥ) κρίνει την γήρανση

του παγκόσμιου πληθυσμού ως το σημαντικότερο ιατρικό και κοινωνικό δημογραφικό πρόβλημα παγκοσμίως και η αντιμετώπισή του αποτελεί ύψιστη προτεραιότητα των εργασιών του για τη φροντίδα του ηλικιωμένου πληθυσμού κατά τα έτη 2020-2030, με στόχο την προαγωγή της υγιούς γήρανσης σε παγκόσμιο επίπεδο (Rudnicka et al., 2020). Συμπερασματικά, από τα παραπάνω διαπιστώνεται ότι η διατήρηση της λειτουργικής ικανότητας και της υγείας των ατόμων κατά την γήρανση αποτελεί επιτακτική ανάγκη, και η ανάπτυξη κατάλληλων στρατηγικών για την προώθηση της φυσικής δραστηριότητας σε αυτά τα άτομα άμεση προτεραιότητα (Rudnicka et al., 2020).

## **1.2. Γήρανση, χρόνια συστηματική φλεγμονή και οξειδωτικό στρες**

Έχει τεκμηριωθεί στη βιβλιογραφία ότι η γήρανση συνοδεύεται από την εκδήλωση χρόνιας συστηματικής φλεγμονής, η οποία δεν αποδίδεται σε παθολογικά αίτια, ωστόσο προάγει την εκδήλωση αρκετών χρόνιων μη μεταδιδόμενων νοσημάτων και γηριατρικών συνδρόμων (Flynn et al., 2019). Συγκεκριμένα, οι Franceschi και συν. (Franceschi et al., 2000) χρησιμοποίησαν τον όρο “Inflamm-aging” (inflammation + aging) για να περιγράψουν τη χρόνια συστηματική φλεγμονή (ΧΣΦ) χαμηλού βαθμού (όχι σε παθολογικά επίπεδα) που εκδηλώνεται κατά τη γήρανση (Giunta, 2008). Συγκεκριμένα, η ΧΣΦ χαρακτηρίζεται από αυξημένα επίπεδα προφλεγμονωδών παραγόντων σε συστηματικό επίπεδο και είναι το τελικό αποτέλεσμα μιας ανισορροπίας μεταξύ αυτών και των αντιφλεγμονωδών παραγόντων, υπέρ των πρώτων (Giunta, 2008; Martínez de Toda et al., 2021). Έτσι, μετρήσεις των επιπέδων συγκεκριμένων προφλεγμονωδών δεικτών, όπως η ιντερλευκίνη 1 (IL-1), η ιντερλευκίνη 6 (IL-6), ο παράγοντας νέκρωσης όγκων (TNF) και η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP) μπορούν να χρησιμοποιηθούν προκειμένου να αξιολογηθεί ο βαθμός της ΧΣΦ (Baylis et al., 2013; Franceschi & Campisi, 2014).

Η ΧΣΦ κατά τη γήρανση αποτελεί μια πολύπλοκη και πολυπαραγοντική διαδικασία της οποίας η παθοφυσιολογία είναι δύσκολο να αποδοθεί σε έναν συγκεκριμένο μηχανισμό, καθώς δεν υπάρχει πλήρης κατανόηση του βαθμού στον οποίο διαφορετικοί ιστοί, όργανα και βιολογικά συστήματα επιδρούν και συνδράμουν στην εκδήλωσή της (Draganidis et al., 2018). Παρ’ όλα αυτά, μερικές από τις κυριότερες αιτίες που έχουν αναγνωριστεί και μελετηθεί μέχρι στιγμής για τη συμβολή τους στην εκδήλωση της ΧΣΦ είναι οι εξής: (i) ενδογενή κυτταρικά υπολείμματα (π.χ. κατεστραμμένα μακρομόρια και κύτταρα, ελεύθερες ρίζες οξειδωτικού στρες,

μεταβολίτες) που συσσωρεύονται με την ηλικία ως συνέπεια τόσο της αυξημένης παραγωγής όσο και της ανεπαρκούς απομάκρυνσής τους, (ii) γήρανση των κυττάρων, τα οποία έχουν την ικανότητα να εκκρίνουν προφλεγμονώδεις κυτοκίνες, (iii) εξασθένηση του ανοσοποιητικού συστήματος που σχετίζεται με την ηλικία, (iv) συσσώρευση επιβλαβών προϊόντων και μεταβολιτών τα οποία παράγονται από το μικροβίωμα του εντέρου και διαρρέουν στους ιστούς και την κυκλοφορία, καθώς το έντερο αδυνατεί πια να τα δεσμεύσει, και τέλος (v) η αυξανόμενη ενεργοποίηση του συστήματος πήξης με την ηλικία (Franceschi & Campisi, 2014; Sanada et al., 2018).

Όσον αφορά τους εξωτερικούς παράγοντες οι οποίοι μπορούν να επηρεάσουν την εκδήλωση της ΧΣΦ, καθοριστικός φαίνεται πως είναι ο ρόλος της διατροφής (Cevenini et al., 2013). Μια υγιεινή και πλήρης διατροφή, συμπεριλαμβανομένης της μεσογειακής, έχει συνδεθεί με χαμηλότερες συγκεντρώσεις CRP και TNF-α στην κυκλοφορία (Di Giosia et al., 2022). Στοιχεία που απαρτίζουν μια υγιεινή διατροφή, όπως η υψηλότερη πρόσληψη δημητριακών ολικής αλέσεως, λαχανικών και φρούτων, ξηρών καρπών και ψαριών έχουν βρεθεί ότι συντελούν σε χαμηλότερα επίπεδα ΧΣΦ (Di Giosia et al., 2022). Ειδικότερα, η ένταξη στο ημερήσιο διατροφικό πλάνο τροφών πλούσιων σε πολυφαινολικές ενώσεις, φυτικής προέλευσης αντιοξειδωτικά, φυτικές ίνες, πρεβιοτικά και ωμέγα-3 λιπαρά οξέα, έχει προταθεί ως μια διατροφική στρατηγική για τη μείωση της ΧΣΦ (Di Giosia et al., 2022). Από την άλλη, μια διατροφή που περιέχει υψηλά επίπεδα ακατέργαστων λιπαρών οξέων, ζάχαρης και άλλων επεξεργασμένων τροφίμων τείνει να φέρει τα αντίθετα αποτελέσματα αυξάνοντας τα επίπεδα της ΧΣΦ (Di Giosia et al., 2022). Είναι γνωστό ότι οι βιταμίνες αποτελούν απαραίτητα στοιχεία της καθημερινής διατροφικής πρόσληψης, καθώς ασκούν αντιοξειδωτική και προστατευτική δράση έναντι της συστηματικής φλεγμονής (Di Giosia et al., 2022). Σε πρόσφατη μελέτη διαπιστώθηκε ότι τα ηλικιωμένα άτομα με χαμηλότερα επίπεδα CRP παρουσιάζουν υψηλότερη πρόσληψη αντιοξειδωτικών βιταμινών συγκριτικά με άτομα αντίστοιχης ηλικίας τα οποία χαρακτηρίζονται αυξημένα επίπεδα CRP, υποδεικνύοντας ότι οι βιταμίνες A, C και E μπορεί να συμβάλλουν στον έλεγχο της φλεγμονής που παρατηρείται κατά την γήρανση (Draganidis et al., 2018). Αποδεικνύεται, έτσι, η σημασία και η βαρύτητα της υγιεινής διατροφής για την προαγωγή της υγιούς γήρανση και της μακροζωίας, ικανή να αποτρέψει αρκετές ασθένειες που σχετίζονται με την ηλικία (Di Giosia et al., 2022).

Ένας ακόμη εξίσου σημαντικός παράγοντας που αλληλοεπιδρά με τη ΧΣΦ είναι η φυσική δραστηριότητα (Draganidis et al., 2018). Έχει τεκμηριωθεί επαρκώς στη

βιβλιογραφία ότι η τακτική συμμετοχή σε φυσική δραστηριότητα παρέχει αντιφλεγμονώδη δράση, αντισταθμίζοντας την αύξηση των προφλεγμονωδών μορίων που παρατηρούνται κατά τη γήρανση (McFarlin et al., 2006; Weyh et al., 2020). Συγκεκριμένα, έχει αναφερθεί σε προηγούμενες μελέτες ότι οι σωματικά δραστήριοι ενήλικες μεγαλύτερης ηλικίας παρουσιάζουν χαμηλότερες συγκεντρώσεις προφλεγμονωδών βιοδεικτών στην κυκλοφορία, όπως η IL-6, σε σύγκριση με τους σωματικά αδρανείς ενήλικες αντίστοιχης ηλικίας (Flynn et al., 2019; Stewart et al., 2005). Επιπλέον, μετά από συμμετοχή σε συνδυαστική προπόνηση 12 εβδομάδων, η οποία περιλάμβανε καρδιοαναπνευστική άσκηση και άσκηση με αντιστάσεις προοδευτικά αυξανόμενης έντασης, παρατηρήθηκε σημαντική μείωση σε συστηματικούς δείκτες φλεγμονής σε προηγουμένως σωματικά αδρανή άτομα, συγκριτικά με αυτούς που δεν συμμετείχαν σε προπόνηση (ομάδα ελέγχου) (Flynn et al., 2019; Stewart et al., 2005). Εκτός, όμως, από τη μείωση των δεικτών φλεγμονής, οι ηλικιωμένοι που συμμετείχαν στην συγκεκριμένη προπονητική παρέμβαση εμφάνισαν και υψηλότερες συγκεντρώσεις αντιφλεγμονωδών κυτοκινών όπως η IL-10 (Flynn et al., 2019). Επίσης, σε πρόσφατη μελέτη των Draganidis και συνεργατών (Draganidis et al., 2018) παρατηρήθηκε ότι οι ηλικιωμένοι που χαρακτηρίζονται από χαμηλά επίπεδα ΧΣΦ εκτελούν περισσότερα βήματα και περνούν περισσότερο χρόνο κάνοντας μέτριας-έως-υψηλής έντασης φυσική δραστηριότητα κατά τη διάρκεια της ημέρας συγκριτικά με τους ομόλογούς τους, με αυξημένα επίπεδα ΧΣΦ. Οι συμμετέχοντες στη συγκεκριμένη μελέτη είχαν προηγουμένως κατηγοριοποιηθεί σε χαμηλή ή υψηλή ΧΣΦ σύμφωνα με τα επίπεδα της CRP στον ορό τους (Draganidis et al., 2018). Αν και ο καθιστικός χρόνος και ο χρόνος που αφιερώνονταν σε δραστηριότητες χαμηλής έντασης κατά τη διάρκεια της ημέρας ήταν παρόμοιοι μεταξύ των δύο ομάδων, τα ευρήματα της συγκεκριμένης μελέτης υποδεικνύουν ότι όχι μόνο ο όγκος της σωματικής δραστηριότητας αλλά και η ένταση με την οποία εκτελείται μπορεί να επηρεάσει την εκδήλωση ΧΣΦ σε ηλικιωμένα άτομα (Draganidis et al., 2018). Συνεπώς, η αύξηση της φυσικής δραστηριότητας θα μπορούσε να αποτελέσει μια χρήσιμη στρατηγική για την πρόληψη ή/και τον περιορισμό της ΧΣΦ, και κατ' επέκταση στη μείωση του κινδύνου εμφάνισης χρόνιων νοσημάτων κατά την γήρανση, όπως καρδιαγγειακές παθήσεις, διαβήτης τύπου 2 και αυτοάνοσες ασθένειες (Weyh et al., 2020).

Η ΧΣΦ αποτελεί έναν σημαντικό παράγοντα κινδύνου που συντελεί στην αυξημένη αδυναμία, τη νοσηρότητα και τη θνησιμότητα που παρατηρούνται κατά την γήρανση (Franceschi, 2007). Υποστηρίζεται ότι η αύξηση των προφλεγμονωδών

παραγόντων που χαρακτηρίζει τη ΧΣΦ, προάγει την παθογένεση πολλών ασθενειών που σχετίζονται με την ηλικία και, ως εκ τούτου, επιταχύνει τη διαδικασία της γήρανσης (Franceschi & Campisi, 2014). Μερικές από τις χρόνιες παθήσεις και τα γηριατρικά σύνδρομα που έχουν συσχετιστεί με τη φλεγμονή, είναι καρδιαγγειακά νοσήματα, αθηροσκλήρωση, μεταβολικό σύνδρομο, σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2, κατάθλιψη, νευροεκφυλιστικές ασθένειες, καρκίνος και χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (Cevenini et al., 2013; Draganidis et al., 2018). Επιπλέον, τα υψηλά επίπεδα IL-6, TNF-α και CRP στους ηλικιωμένους έχουν συνδεθεί με χαμηλότερη μυϊκή μάζα και σωματική απόδοση καθώς και με αυξημένο κίνδυνο για σαρκοπενία και οστεοπόρωση (Draganidis et al., 2018; Hubbard et al., 2009). Ως εκ τούτου, η διαχείριση της φλεγμονής και των επιπτώσεών της αποτελούν καθοριστικής σημασίας παράγοντα για την προαγωγή της υγείας κατά τη γήρανση και για την αντιμετώπιση παθολογιών που σχετίζονται με την ηλικία (Franceschi, 2007).

Το οξειδωτικό στρες έχει αναγνωριστεί ότι παίζει σημαντικό ρόλο στον εκδήλωση και τη διατήρηση της ΧΣΦ που παρατηρείται κατά την γήρανση αλλά και σε ασθένειες που σχετίζονται με αυτή (Cannizzo et al., 2011). Ως οξειδωτικό στρες ορίζεται η ανισορροπία μεταξύ οξειδωτικών και αντιοξειδωτικών ενώσεων προς όφελος των πρώτων λόγω της ανεξέλεγκτης παραγωγής οξειδωτικών ή/και λόγω της μειωμένης αντιοξειδωτικής άμυνας, μια κατάσταση η οποία εντείνεται με την γήρανση (Martínez de Toda et al., 2021). Σε φυσιολογικές συνθήκες, περίπου το 20% του οξυγόνου που αναπνέουμε σχηματίζει ελεύθερες ρίζες, ενώ σε μια χρόνια φλεγμονώδη κατάσταση η συγκέντρωσή τους είναι πολύ υψηλότερη (Bullone & Lavoie, 2017). Κατά τη γήρανση, η παραγωγή οξειδωτικών ριζών από διάφορες πηγές αυξάνεται, η δράση των αντιοξειδωτικών ενζύμων μειώνεται και η αποτελεσματικότητα του οξειδωτικού μεταβολισμού, δηλαδή η ικανότητα των ενδογενών αντιοξειδωτικών να εξισορροπούν την παραγωγή δραστικών μορφών οξυγόνου (ROS) που παράγονται φυσιολογικά από πολλές κυτταρικές μεταβολικές διεργασίες, εξασθενεί επίσης, γεγονός που συμβάλλει στην εκδήλωση και διατήρηση της ΧΣΦ (Bullone & Lavoie, 2017; Gomes et al., 2017). Συγκεκριμένα, οι δραστικές μορφές οξυγόνου (ROS) που απελευθερώνονται κατά τη διάρκεια της φλεγμονής, προκαλούν οξειδωτική βλάβη, αλλά και απελευθέρωση πρόσθετων προφλεγμονωδών κυτοκινών, διακινώντας έναν φαύλο κύκλο που οδηγεί σε μια χρόνια προφλεγμονώδη κατάσταση, όπου οι παθοφυσιολογικές αλλαγές, ο τραυματισμός των ιστών και οι μηχανισμοί επούλωσης συνυπάρχουν με αποτέλεσμα η βλάβη των κυττάρων να συσσωρεύεται αργά και ασυμπτωματικά για δεκαετίες

(Giunta, 2008). Ο όρος «oxi-inflamm-aging» έχει χρησιμοποιηθεί πρόσφατα, ώστε να περιγράψει την αλληλεπίδραση μεταξύ οξειδωτικού στρες και φλεγμονής και να αποδώσει σε ένα πιο ολοκληρωμένο πλαίσιο τις μεταβολικές διεργασίες που εμπλέκονται στη διαδικασία της γήρανσης (Martínez de Toda et al., 2021). Με άλλα λόγια, η μακροχρόνια αλληλεπίδραση οξειδωτικού στρες και φλεγμονής φαίνεται να επηρεάζει τον ρυθμό της κυτταρικής γήρανσης, με μεγαλύτερο αντίκτυπο σε αυτά των ομοιοστατικών συστημάτων, δηλαδή του νευρικού, ενδοκρινικού και ανοσοποιητικού συστήματος, γεγονός που εξηγεί τη χαμηλότερη ικανότητα διατήρησης της ομοιόστασης κατά τη γήρανση και συνεπώς την αυξημένη νοσηρότητα και θνησιμότητα (Martínez de Toda et al., 2021). Συνεπώς, το οξειδωτικό στρες και η φλεγμονή αποτελούν δυο αλληλοσυνδεόμενες διεργασίες κατά την γήρανση, καθώς η υπερβολική ή ανεξέλεγκτη παραγωγή ελεύθερων ριζών μπορεί να προκαλέσει μια φλεγμονώδη απόκριση σε συνδυασμό με την απελευθέρωση κυτοκινών, με τις ελεύθερες ρίζες να δρουν έτσι ως προφλεγμονώδεις μεσολαβήτες (Giunta, 2008; Martínez de Toda et al., 2021).

### **1.3. Γλουταθειόνη**

Η γλουταθειόνη (GSH) είναι μια από τις κυριότερες και πιο άφθονες ενδοκυτταρικές ενώσεις χαμηλού μοριακού βάρους που περιέχουν θειώλη και συντίθεται σε όλα σχεδόν τα ευκαρυωτικά κύτταρα (Kalinina et al., 2014; Meyer, 2008). Πρόκειται για ένα τριπεπτίδιο που αποτελείται από τα αμινοξέα L-γλουταμινικό οξύ, L-κυστεΐνη και γλυκίνη (Kalinina et al., 2014; Rushworth & Megson, 2014). Είναι λιγότερο ευαίσθητη στην οξείδωση σε σύγκριση με την κυστεΐνη, γεγονός που την καθιστά καταλληλότερη για τη διατήρηση του οξειδοαναγωγικού δυναμικού (Kalinina et al., 2014). Λόγω της δομής, με την κυστεΐνη να βρίσκεται στο κέντρο, και της υψηλής ενδοκυτταρικής της συγκέντρωσης, δρα επίσης ως αντιοξειδωτικό (Kalinina et al., 2014; Meyer, 2008). Η γλουταθειόνη μπορεί να υποστεί αναστρέψιμη οξείδωση και αναγωγή, και επομένως μπορεί να υπάρχει είτε σε ανηγμένη μορφή (GSH) είτε σε οξειδωμένη μορφή (GSSG) (Meyer, 2008). Ωστόσο, στο κύτταρο βρίσκεται κυρίως σε ανηγμένη μορφή (GSH), ενώ η περιεκτικότητα στην οξειδωμένη της μορφή (GSSG) δεν υπερβαίνει το 1% της συνολικής συγκέντρωσής της (Kalinina et al., 2014). Η διατήρηση της αναλογίας GSH/GSSG στο βέλτιστο επίπεδο είναι σημαντική για τη ζωτικότητα των κυττάρων (Kalinina et al., 2014). Μια μείωση της περιεκτικότητας σε GSH κάτω από το φυσιολογικό, μπορεί να υποδηλώνει διαταραχή της οξειδοαναγωγικής κατάστασης και



κίνδυνο οξειδωτικής βλάβης για το κύτταρο (Kalinina et al., 2014). Αλλαγή της ενδοκυτταρικής ισορροπίας της GSH παρατηρείται σε μια σειρά από παθολογίες συμπεριλαμβανομένου του καρκίνου (Kalinina et al., 2014).

Η GSH έχει μια μεγάλη ποικιλία λειτουργιών, καθώς δρα ως αντιοξειδωτικό και επίσης εμπλέκεται στη διατήρηση της οξειδοαναγωγικής κατάστασης των κυττάρων, στη λειτουργία του συστήματος αποτοξίνωσης, στη σύνθεση των εικοσανοειδών και στη ρύθμιση πολλών μηχανισμών κυτταρικής σηματοδότησης, συμπεριλαμβανομένης της ρύθμισης του κυτταρικού κύκλου, της γονιδιακής έκφρασης και της απόπτωσης (Kalinina et al., 2014; Rushworth & Megson, 2014). Η αντιοξειδωτική δράση της GSH συντελεί στον περιορισμό των επιπτώσεων του οξειδωτικού στρες και στην προστασία ζωτικών συστατικών των κυττάρων (λιπίδια, πρωτεΐνες, DNA) από την επιβλαβή υπεροξείδωση (Rushworth & Megson, 2014). Πιο συγκεκριμένα, η GSH ως ενδοκυτταρικό αντιοξειδωτικό εντοπίζει τις ελεύθερες ρίζες και παίζει το ρόλο του συνυποστρώματος στην αντίδραση αποτοξίνωσης του υπεροξειδίου του υδρογόνου (ROOH), η οποία καταλύεται τόσο από την υπεροξειδάση της γλουταθειόνης (GPx), όσο και από την τρανσφεράση της γλουταθειόνης (GST), καθώς μειώνει και την οξειδωμένη γλουταρεδοξίνη (Grx) που σχηματίζεται κατά την αναγωγή των δισουλφιδίων (Kalinina et al., 2014). Η GSH παίζει, επίσης, σημαντικό ρόλο στη διατήρηση της κυτταρικής οξειδοαναγωγικής ισορροπίας, μέσω της συμμετοχής της στην ανταλλαγήθειόλης-δισουλφιδίου, μια κατάσταση η οποία καθορίζεται από την αναλογία GSH/GSSG (Kalinina et al., 2014). Υπό φυσιολογικές συνθήκες, η αναλογία GSH/GSSG είναι περίπου 100:1, ελαχιστοποιώντας την οξειδωτική δράση των ROS/RNS (Kalinina et al., 2014). Η διαταραχή αυτής της αναλογίας επηρεάζει σε σημαντικό βαθμό τη διαδικασία της οξειδοαναγωγικής ρύθμισης, τις διαδικασίες μεταγωγής σήματος, τον έλεγχο της γονιδιακής έκφρασης, τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων, τη διαφοροποίηση, τον κυτταρικό μεταβολισμό και συνολικά τις ζωτικές λειτουργίες του κυττάρου (Kalinina et al., 2014). Έτσι, μια κατάσταση οξειδωτικού στρες σε ένα κύτταρο θα μπορούσε να οφείλεται κυρίως σε ανεπάρκεια της GSH ή/και στην αύξηση της GSSG, οδηγώντας σε σοβαρές δυσλειτουργίες (Atkuri et al., 2007).

Στο ανθρώπινο σώμα, το ήπαρ είναι το κύριο όργανο για την *de novo* σύνθεση της GSH και είναι υπεύθυνο για την παροχή του 90% της κυκλοφορούσας GSH (Giustarini et al., 2017). Η συγκέντρωση της γλουταθειόνης στα ηπατοκύτταρα (~10 mM) είναι το αποτέλεσμα της ισορροπίας μεταξύ της σύνθεσης και της εκροής της στο πλάσμα του αίματος (Giustarini et al., 2017). Η GSH του ήπατος ποικίλλει ανάλογα με τη διατροφή,

την ώρα της ημέρας και τις ανάγκες του σώματος (Giustarini et al., 2017). Οι σκελετικοί μύες και τα ερυθρά αιμοσφαίρια (RBCs) συνεργάζονται με το ήπαρ για τη σύνθεση της GSH (Giustarini et al., 2017). Στο ανθρώπινο αίμα, το μεγαλύτερο μέρος της GSH βρίσκεται μέσα στα ερυθροκύτταρα (~3 mM ανά RBC), καθώς τα λευκοκύτταρα, αν και περιέχουν 2–4 mM GSH, αντιπροσωπεύουν μόνο ένα μικρό όγκο σε σύγκριση με τα RBCs (Giustarini et al., 2017). Τα ανθρώπινα ερυθρά αιμοσφαίρια διαθέτουν τον ενζυμικό μηχανισμό για να συνθέσουν GSH, συμβάλλοντας έως και στο 10% της ολικής σύνθεσής της και παρέχουν έτσι ένα σημαντικό σύστημα αποτοξίνωσης μέσω της κυκλοφορίας του αίματος (Giustarini et al., 2017; Giustarini et al., 2008). Μια σταθερή εξαγωγή GSH (περίπου 21 nmol/h/ml RBC) έχει μετρηθεί στα ανθρώπινα ερυθροκύτταρα (Giustarini et al., 2017; Giustarini et al., 2008). Επιπλέον, GSH φαίνεται να απελευθερώνεται σε μικρότερο βαθμό και από τους σκελετικούς μύες (Giustarini et al., 2008). Σε μελέτη του Παπανικολάου και των συνεργατών του, διερευνήθηκε η συσχέτιση μεταξύ της οξειδοαναγωγικής κατάστασης στα ερυθροκύτταρα και τους σκελετικούς μύες με τη διατροφική πρόσληψη θρεπτικών συστατικών (Papanikolaou et al., 2023). Συγκεκριμένα, βρέθηκε ότι η μειωμένη πρόσληψη κυστεΐνης μέσω της διατροφής συνδέεται με μειωμένο μεταβολισμό γλουταθειόνης και αυξημένη οξείδωση πρωτεϊνών στα ερυθροκύτταρα και τους σκελετικούς μύες, αποδεικνύοντας έτσι ότι υπάρχει μια θετική συσχέτιση των επιπέδων της GSH στους δύο ιστούς (Papanikolaou et al., 2023).

Η GSH, όπως έχει προαναφερθεί, αποτελεί το κυριότερο αντιοξειδωτικό θειόλης στο ανθρώπινο σώμα και εξυπηρετεί πολλές σημαντικές βιοχημικές λειτουργίες, συμπεριλαμβανομένης της δέσμευσης των ελεύθερων ριζών και τον περιορισμό της οξειδωτικής βλάβης στα κυτταρικά συστατικά (Hristov, 2022). Για το λόγο αυτό, μια κατάσταση οξειδωτικού στρες συχνά μεταφράζεται σε ανεπάρκεια της GSH ή/και του προδρόμου της, της κυστεΐνης (Atkuri et al., 2007). Αναπόφευκτα, λοιπόν, ο ισχυρός αντιοξειδωτικός της ρόλος έχει ιδιαίτερη βαρύτητα στην υγεία των ατόμων, καθώς διαταραχή της ενδοκυτταρικής ισορροπίας της GSH παρατηρείται σε μια σειρά από παθολογικές καταστάσεις στον άνθρωπο (Hristov, 2022; Kalinina et al., 2014). Συγκεκριμένα, τα χαμηλά επίπεδα GSH έχουν συσχετιστεί με πολλές χρόνιες παθήσεις όπως το μεταβολικό σύνδρομο, ο διαβήτης, η αθηροσκλήρωση, τα καρδιαγγειακά νοσήματα, η χρόνια νεφρική νόσος, οι νευροεκφυλιστικές καταστάσεις (νόσος Alzheimer και Πάρκινσον), καθώς και αυτοάνοσα νοσήματα, καρκίνος και χρόνιες λοιμώξεις (Atkuri et al., 2007; Hristov, 2022; Kalinina et al., 2014).

Αν και ο ρόλος της γλουταθειόνης στην προστασία από το οξειδωτικό στρες έχει τεκμηριωθεί, αυξανόμενη προσοχή έχει δοθεί στον ρόλο των φυσιολογικών επιπέδων GSH και άλλων ενδογενών αντιοξειδωτικών στην προστασία από το οξειδωτικό στρες που προκαλείται κατά άσκηση (Laaksonen et al., 1999). Συγκεκριμένα, η άσκηση μπορεί να προκαλέσει μια ανισορροπία μεταξύ των ROS και των αντιοξειδωτικών, αυξάνοντας την παραγωγή ελεύθερων ριζών και οδηγώντας σε μια κατάσταση οξειδωτικού στρες, η οποία συχνά αντιμετωπίζεται από τους αθλητές με την χρήση αντιοξειδωτικών συμπληρωμάτων (Urso & Clarkson, 2003). Αρκετοί ερευνητές έχουν αναφέρει ότι, παρόλο που η σωματική δραστηριότητα εντείνει την σύνθεση δραστικών ειδών οξυγόνου, είναι επίσης σε θέση να ενεργοποιήσει προσαρμοστικές αποκρίσεις που προκαλούν την γονιδιακή έκφραση των αντιοξειδωτικών αμυντικών συστημάτων (Fraile-Bermúdez et al., 2015). Κατά τη διάρκεια της άσκησης, λόγω αυξημένης παραγωγής ROS, μια σημαντική ποσότητα GSH οξειδώνεται σε GSSG στους σκελετικούς μυς και την καρδιά, ωστόσο η κατάσταση οξειδοαναγωγής της GSH (δηλαδή η αναλογία GSH: GSSG) δεν αλλάζει σημαντικά επειδή η GSSG μπορεί να αναχθεί ξανά σε GSH με την αναγωγή της γλουταθειόνης (GR) (Ji, 1999). Συνολικά, η γλουταθειόνη αποτελεί έναν σημαντικό παράγοντα για τη ρύθμιση του οξειδωτικού στρες που προκαλείται από την άσκηση ενώ παρατηρείται αύξησή της μετά από συστηματική συμμετοχή σε μακροχρόνια άσκηση ή φυσική δραστηριότητα ως απόκριση στην διαταραχή της οξειδοαναγωγικής ισορροπίας (Laaksonen et al., 1999).

#### **1.4. Γλουταθειόνη και γήρανση**

Κατά τη γήρανση, η προσαρμοστικότητα του οργανισμού σταδιακά μειώνεται και αυτό αυξάνει την ευαισθησία του στο οξειδωτικό στρες (Fraile-Bermúdez et al., 2015). Τα αίτια μπορεί να είναι η αυξημένη παραγωγή ελεύθερων ριζών ή/και τα μειωμένα επίπεδα αντιοξειδωτικών στο σώμα (Fraile-Bermúdez et al., 2015). Όσον αφορά τη GSH, έχει διαπιστωθεί σε προηγούμενες μελέτες ότι τα ηλικιωμένα άτομα παρουσιάζουν χαμηλότερες συγκεντρώσεις GSH στο πλάσμα, στο ολικό αίμα και στον γαστρικό βλεννογόνο συγκριτικά με νεαρά άτομα, γεγονός που αποτελεί ενδεικτικό στοιχείο της μειωμένης αντιοξειδωτικής άμυνας κατά τη γήρανση (Mosoni et al., 2004; Reid & Jahoor, 2001). Επίσης, υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης χρόνιων νοσημάτων έχει παρατηρηθεί σε ηλικιωμένα άτομα με χαμηλά επίπεδα GSH στο αίμα συγκριτικά με άτομα αντίστοιχης ηλικίας τα οποία παρουσιάζουν υψηλότερες συγκεντρώσεις (Reid & Jahoor, 2001). Στη μελέτη των Jones και συνεργατών (Jones et al., 2002) όπου

αξιολογήθηκε η αναλογία GSH:GSSG στο πλάσμα σε υγιή άτομα ηλικίας 19–85 ετών, διαπιστώθηκε πως αν και δεν υπήρξε καμία διαφορά στην οξειδοαναγωγική ισορροπία μέχρι την ηλικία των 45 ετών, μετά τα 45 έτη παρατηρήθηκε σημαντική αύξηση της οξείδωσης με σχεδόν γραμμικό ρυθμό (Townsend et al., 2003). Σε αντίστοιχη μελέτη των Sekhar και συν. (Sekhar et al., 2011), στην οποία συγκρίθηκε η ερυθροκυτταρική συγκέντρωση GSH μεταξύ ηλικιωμένων (60–75 έτη) και νεαρών (30–40 έτη) ατόμων, οι ερευνητές διαπίστωσαν αρνητική συσχέτιση μεταξύ της ηλικίας και της συγκέντρωσης GSH και θετική συσχέτιση μεταξύ ηλικίας και επιπέδων GSSG. Ο Pansarasa και οι συνεργάτες του διερεύνησαν τα επίπεδα των GSH και GSSG σε δείγματα μυϊκής βιοψίας ανδρών και γυναικών που ανήκαν στις εξής ηλικιακές ομάδες: νέοι (17-40 ετών), ενήλικες (41-65 ετών) και ηλικιωμένοι (66-91 ετών) (Pansarasa et al., 2000). Τα αποτελέσματα δεν έδειξαν σημαντικές διαφορές όσον αφορά τα επίπεδα της GSH μεταξύ των ηλικιακών ομάδων (Pansarasa et al., 2000). Ωστόσο στους ηλικιωμένους άνδρες (66-91 ετών) παρατηρήθηκαν υψηλότερα επίπεδα GSSG σε σχέση με τους νεαρούς ενήλικες, υποδεικνύοντας ότι η οξειδοαναγωγική κατάσταση στο σκελετικό μυ υπόκειται σε σημαντικές μεταβολές κατά τη γήρανση (Pansarasa et al., 2000). Ένας σημαντικός παράγοντας που συμβάλλει στην ανεπάρκεια GSH που παρατηρείται κατά την γήρανση και την εκδήλωση οξειδωτικού στρες είναι ο μειωμένος ρυθμός της ενδοκυτταρικής σύνθεσης της GSH, ο οποίος με τη σειρά του οφείλεται στη χαμηλή διαθεσιμότητα των πρόδρομων αμινοξέων της, κυστεΐνης και γλυκίνης (Sekhar et al., 2011; Teskey et al., 2018). Συμπερασματικά, η μείωση των επιπέδων GSH αυξάνεται με την αύξηση της ηλικίας, οδηγώντας σε μεταβολή της οξειδοαναγωγικής ισορροπίας και προάγοντας την εκδήλωση οξειδωτικού στρες και οξειδωτικής βλάβης (Reid & Jahoor, 2001; Sekhar et al., 2011).

Αν και η σχέση μεταξύ γήρανσης και επιπέδων GSH έχει διερευνηθεί και χαρακτηριστεί σε υγιή ηλικιωμένα άτομα, η επίδραση της ΧΣΦ στα επίπεδα GSH τόσο στα ερυθροκύτταρα όσο και στο σκελετικό μυ δεν έχει εξεταστεί. Σύμφωνα με τη θεωρία «oxi-inflamm-aging» (Martínez de Toda et al., 2021) τόσο τα επίπεδα GSH όσο και η ΧΣΦ αποτελούν δύο παράγοντες καθοριστικής σημασίας για τη βιολογική διαδικασία της γήρανσης, επηρεάζοντας καταλυτικά την υγεία αλλά και την ποιότητα ζωής των ατόμων.

## 2. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

### 2.1 Συμμετέχοντες και Πειραματικός σχεδιασμός

Προκειμένου να βρεθούν εθελοντές στην ευρύτερη περιοχή της Θεσσαλίας, διανεμήθηκαν ενημερωτικά φυλλάδια και διοργανώθηκαν ενημερωτικές ομιλίες σε μέρη όπου συχνάζουν άτομα τρίτης ηλικίας (π.χ. Κ.Α.Π.Η., κέντρα άθλησης και αναψυχής), με αρχική προϋπόθεση οι εθελοντές να είναι άνδρες ηλικίας 65-75 ετών. Οι εθελοντές που προσήλθαν τελικά στη Σ.Ε.Φ.Α.Α. του Π.Θ., και συγκεκριμένα στο χώρο του SMART Lab, ήταν περίπου 55-60. Απαραίτητα ήταν η συμπλήρωση ενός έντυπου ιατρικού ιστορικού καθώς και η εξέταση τους από ιατρό. Η επιλογή των εθελοντών που θα συμμετείχαν στη μελέτη έγινε με βάση τα παρακάτω κριτήρια: α) να είναι μη καπνιστές, β) να είναι αυτόνομοι στην καθημερινότητά τους, γ) να μην πάσχουν από οποιαδήποτε χρόνια πάθηση (π.χ. μεταβολική, καρδιαγγειακή, νευρολογική, αναπνευστική ή νεφρική), δ) να μην πάσχουν από φλεγμονώδεις παθήσεις (π.χ. οστεοαρθρίτιδα, ρευματοειδής αρθρίτιδα), ε) να μην πάσχουν από διαβήτη τύπου 2 και ζ) να μην χρησιμοποιούν ή έχουν χρησιμοποιήσει πρόσφατα αντιβιοτικά ή άλλου είδους φαρμακευτικά σκευάσματα τα οποία θα μπορούσαν να επηρεάσουν τα επίπεδα συστηματικής φλεγμονής. Συνολικά είκοσι από τους εθελοντές που προσήλθαν πληρούσαν τα παραπάνω κριτήρια και συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη. Οι εθελοντές ενημερώθηκαν πλήρως για τον σκοπό της μελέτης καθώς και για τα πιθανά οφέλη αλλά και τους κινδύνους από τη συμμετοχής τους, και στη συνέχεια υπέγραψαν το αντίστοιχο έντυπο συναίνεσης. Η μελέτη εγκρίθηκε από την Εσωτερική Επιτροπή Δεοντολογίας του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας.

Κατά την πρώτη τους επίσκεψη, πραγματοποιήθηκε αξιολόγηση των σωματομετρικών τους χαρακτηριστικών, της σύστασης σώματος, της δύναμης χειρολαβής και της λειτουργικής ικανότητας. Επιπλέον, στα πλαίσια της πρώτης επίσκεψης χορηγήθηκαν στους συμμετέχοντες επιταχυνσιόμετρα για την καταγραφή της φυσικής δραστηριότητας 7 συνεχόμενων ημερών. Στη δεύτερη επίσκεψή τους ( 1 εβδομάδα μετά την πρώτη επίσκεψη), οι συμμετέχοντες επέστρεψαν τα επιταχυνσιόμετρα και υποβάλλονταν σε αιμοληψία (νωρίς το πρωί μετά από ολονύκτια νηστεία) για τον προσδιορισμό της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης υψηλής ευαισθησίας (hs-CRP) και ανηγμένης γλουταθειόνης (GSH) στα ερυθροκύτταρα, καθώς και σε μια μυϊκή βιοψία για τον προσδιορισμό των επιπέδων GSH στο μυ. Η hs-CRP χρησιμοποιήθηκε για την αξιολόγηση της χρόνιας συστηματικής φλεγμονής (ΧΣΦ) και με βάση αυτή οι συμμετέχοντες κατηγοριοποιήθηκαν σε δυο δύο ομάδες: (α) "Ομάδα

Ελέγχου" (φυσιολογικά επίπεδα ΧΣΦ, hs-CRP < 1 mg/L) και (β) "Ομάδα με ΧΣΦ" (ύπαρξη ΧΣΦ, hs-CRP > 1 mg/L), σύμφωνα με προηγούμενη μελέτη (Draganidis et al., 2018).

## **2.2. Αξιολόγηση ανθρωπομετρικών χαρακτηριστικών και σύστασης σώματος**

Οι συμμετέχοντες υποβλήθηκαν σε μέτρηση του σωματικού τους βάρους και ύψους με ακρίβεια μισού κιλού (0,5 kg) και μισού εκατοστού (0,5 cm) αντίστοιχα, με τη βοήθεια μηχανικού ζυγού και αναστημομέτρου (Beam Balance-Stadiometer, SECA, Vogel & Halke, Hamburg, Germany). Η μέτρηση πραγματοποιήθηκε με τους εξεταζόμενους να φοράνε ελαφρύ ρουχισμό, χωρίς παπούτσια και ήταν απαραίτητο να βρίσκονται σε όρθια θέση στο κέντρο του ζυγού, έχοντας τις φτέρνες ενωμένες και τα πέλματα να σχηματίζουν γωνία περίπου 60° (Fatouros et al., 2010). Η σύσταση σώματος αξιολογήθηκε με τη χρήση μηχανήματος διπλής ενεργειακής απορρόφησης ακτινών Χ, ενώ ο εξεταζόμενος βρισκόταν σε ξαπλωτή θέση σύμφωνα με προηγούμενη μελέτη (Draganidis et al., 2017).

## **2.3. Αξιολόγηση λειτουργικής απόδοσης.**

Για την αξιολόγηση της δύναμης άνω άκρων των συμμετεχόντων, μετρήθηκε η μέγιστη δύναμη χειρολαβής με τη χρήση ενός φορητού υδραυλικού χειροδυναμόμετρου τύπου Jamar (Jamar 5030J1, Jamar Technologies, Horsham, Pennsylvania, USA). Οι δοκιμαζόμενοι πραγματοποίησαν την μέτρηση από καθιστή θέση, με τον αγκώνα να σχηματίζει γωνία 90° και τον καρπό σε ουδέτερη θέση κρατώντας το δυναμόμετρο στη θέση 2 (Roberts et al., 2011). Από αυτή τη θέση, κάθε δοκιμαζόμενος εκτέλεσε 3 προσπάθειες σε κάθε χέρι, με διάλειμμα 60 δευτερολέπτων ανάμεσα στις προσπάθειες. Κατά τη διάρκεια κάθε προσπάθειας, εκτελέστηκε μέγιστη ισομετρική σύσπαση για 5 δευτερόλεπτα. Ως τελική επίδοση καταγράφηκε η μεγαλύτερη τιμή που επιτεύχθηκε σε χιλιόγραμμα (kg). Για την αξιολόγηση της λειτουργικής ικανότητας χρησιμοποιήθηκε η δέσμη Short Physical Performance Battery (SPPB), σύμφωνα με προηγούμενη μελέτη (Draganidis et al., 2017).

## **2.4. Αιμοληψία και διαχείριση δειγμάτων**

Σε κάθε αιμοληψία λαμβάνονταν συνολικά 8-10 ml αρτηριοφλεβικού αίματος από τη μεσοβασιλική φλέβα, κατά τη διάρκεια της οποίας ο εξεταζόμενος βρισκόταν σε καθιστή θέση. Από αυτά, 4-5 ml διοχετεύονταν σε σωλήνα με αντιπηκτικό (EDTA) και

αμέσως μετά φυγοκεντρούνταν (1370g, 4 °C, 10 λεπτά) για τον διαχωρισμό του πλάσματος. Μετά τη φυγοκέντριση, αφαιρούνταν το πλάσμα, προσθέτονταν απιονισμένο νερό στα εναπομείναντα ερυθροκύτταρα σε αναλογία 1:1 και στη συνέχεια πραγματοποιούσαν εκ νέου φυγοκέντριση (4000g, 4 °C, 15 λεπτά) μετά από έντονη ανακίνηση των σωληνάρων. Το υπερκείμενο, συλλέγονταν και χρησιμοποιούνταν στη συνέχεια για τη μέτρηση της GSH. Τα υπόλοιπα 4-5 ml διοχετεύονταν σε σωληνάριο με κενό αέρος και διατηρούνταν σε θερμοκρασία δωματίου για 20 λεπτά. Ακολουθούσε φυγοκέντριση των δειγμάτων στις 3500 στροφές για 10 λεπτά στους 4°C και αμέσως μετά το υπερκείμενο (ορός) συλλέγονταν και μοιραζόταν σε σωληνάκια Eppendorf, τα οποία αποθηκεύονταν στους -80°C, για την ανάλυση της hs-CRP.

### **2.5. Μέτρηση της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης υψηλής ευαισθησίας (hs-CRP)**

Η hs-CRP αναλύθηκε ποσοτικά στον ορό με τη μέθοδο της θολοσιμετρικής ανάλυσης ενισχυμένης με τη χρήση σωματιδίων λάτεξ (CRP LX High Sensitive, Cobas®), σε αναλυτή Cobas Integra 400 plus (Roche). Το κατώτατο όριο ανίχνευσης της ανάλυσης ήταν 0,1 mg/L και ο συντελεστής διακύμανσης μεταξύ των αναλύσεων ήταν μία τυπική απόκλιση (1 SD) (Draganidis et al., 2018).

### **2.6. Μέτρηση της ανηγμένης γλουταθειόνης (GSH)**

Για τον προσδιορισμό της ανηγμένης γλουταθειόνης στα ερυθροκύτταρα, 20 μL ερυθροκυτταρικού αιμολύματος αναμίχθηκαν με 5% TCA, 660 μL ρυθμιστικού διαλύματος φωσφορικών συγκέντρωσης 67 mM (pH 8.0) και με 330 μL DTNB συγκέντρωσης 1 mM. Τα δείγματα επώαστηκαν στο σκοτάδι σε θερμοκρασία δωματίου για 45 λεπτά και η απορρόφηση μετρήθηκε στα 412 nm (Theodorou et al., 2010).

### **2.7. Μυϊκή βιοψία και διαχείριση δειγμάτων**

Δείγματα μυϊκής βιοψίας ελήφθησαν από το μεσαίο τμήμα του έξω πλατύ μυός, υπό στείρες συνθήκες και εφαρμογή τοπικού αναισθητικού (ξυλοκαΐνη 1%), χρησιμοποιώντας την Bergstrom needle τεχνική με χειροκίνητη αναρρόφηση, όπως έχει ήδη περιγραφεί (Draganidis et al., 2017). Στη συνέχεια, τα δείγματα μυών διαχωρίστηκαν από τυχόν ορατά υπολείμματα λίπους και συνδετικού ιστού,

καταψύχθηκαν αμέσως σε υγρό άζωτο και αποθηκεύτηκαν στους -80 °C για την μετέπειτα ανάλυση της συγκέντρωσης GSH.

## **2.8. Μέτρηση της γλουταθειόνης στο μυ**

Τα δείγματα μυϊκού ιστού ομογενοποιήθηκαν σε παγωμένο διάλυμα PBS (PBS, 0,01 M, 1 mM EDTA, pH: 7,4) το οποίο περιείχε ένα μίγμα αναστολέων πρωτεασών (1 mM λιουπεπτίνη, 1 μM απροτινίνη και 1 mM PMSF). Στη συνέχεια ο ομογενοποιημένος ιστός φυγοκεντρήθηκε στα 15,000 g για 15 min στους 4°C, προκειμένου να ληφθεί ένα διαυγές υπερκείμενο στο οποίο πραγματοποιήθηκε προσδιορισμός της συνολικής συγκέντρωση πρωτεΐνης με χρήση της μεθόδου Bradford (Bradford Protein Assay, Bio-Rad). Για τον προσδιορισμό της GSH στο μυ, 50 μl ομογενοποιημένου μυϊκού ιστού επεξεργάστηκαν με 5% TCA και φυγοκεντρήθηκαν (15.000 g, 4 °C, 5 λεπτά), ώστε να συλλεχθεί το υπερκείμενο. Στη συνέχεια, 20 μl του υπερκειμένου αναμείχθηκαν με 660 μl ρυθμιστικού διαλύματος φωσφορικών (PB, 67 mM, pH 7,95) και 330 μl DTNB συγκέντρωσης 1 mM. Τα δείγματα επωάστηκαν στο σκοτάδι σε θερμοκρασία δωματίου για 15 λεπτά και η απορρόφηση μετρήθηκε στα 412 nm. Η συγκέντρωση της GSH κανονικοποιήθηκε με βάση το συνολικό περιεχόμενο πρωτεΐνης.

## **2.9. Στατιστική ανάλυση**

Για τον έλεγχο της κανονικότητας των δεδομένων χρησιμοποιήθηκε το Shapiro-Wilk τεστ. Για τη διερεύνηση των διαφορών μεταξύ των δυο ομάδων (χαμηλή ΧΣΦ και υψηλή ΧΣΦ) στις εξαρτημένες μεταβλητές χρησιμοποιήθηκαν τα τεστ T-Test για ανεξάρτητα δείγματα και Kruskal-Wallis, για τις μεταβλητές που ακολουθούσαν και εκείνες που δεν ακολουθούσαν την κανονική κατανομή, αντίστοιχα. Το επίπεδο σημαντικότητας καθορίστηκε στο  $p < 0.05$ . Τα δεδομένα παρουσιάζονται ως μέσος όρος  $\pm$  τυπική απόκλιση. Όλες οι στατιστικές αναλύσεις πραγματοποιήθηκαν μέσω του στατιστικού προγράμματος SPSS 20.0 (IBM SPSS Statistics).



### 3. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

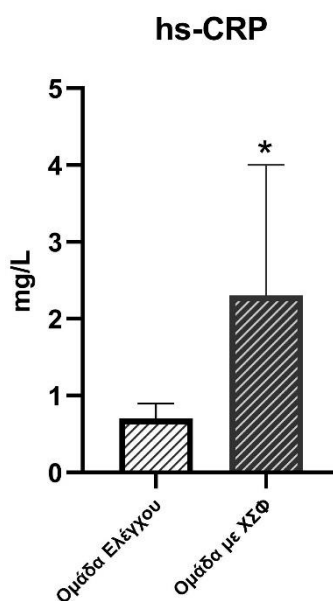
Τα περιγραφικά χαρακτηριστικά των δύο ομάδων παρουσιάζονται στον **Πίνακα 1**.

**Πίνακας 1.** Περιγραφικά χαρακτηριστικά των δύο ομάδων.

Παράμετρος	Ομάδα Ελέγχου (N=10)	Ομάδα με ΧΣΦ (N=10)
Ηλικία (έτη)	67.8 ± 2.9	68.1 ± 3.5
Σωματικό ύψος (μ)	1.71 ± 0.08	1.74 ± 0.05
Σωματικό βάρος (κιλά)	81.6 ± 6.7	84.0 ± 4.6
<b>Σύσταση σώματος</b>		
ΔΜΣ (κιλά/μ <sup>2</sup> )	27.7 ± 2.3	29.3 ± 2.4
Λιπώδης μάζα (κιλά)	23.6 ± 5.23	25.5 ± 1.97
Λίπος (%)	30.2 ± 5.09	31.90 ± 2.35
Άλιπη μάζα (κιλά)	56.86 ± 4.17	59.97 ± 4.65
Μυϊκή μάζα (κιλά)	53.72 ± 3.98	56.66 ± 4.47
Μυϊκή μάζα άκρων (κιλά)	23.44 ± 2.03	25.33 ± 2.51
Δείκτης μυϊκής μάζας (κιλά/μ <sup>2</sup> )	7.96 ± 0.52	8.42 ± 0.88
<b>Λειτουργική απόδοση</b>		
Δύναμη χειρολαβής (kg)	37.76 ± 3.63	37.48 ± 7.33
SPPB σκορ	11.90 ± 0.32	11.5 ± 0.53

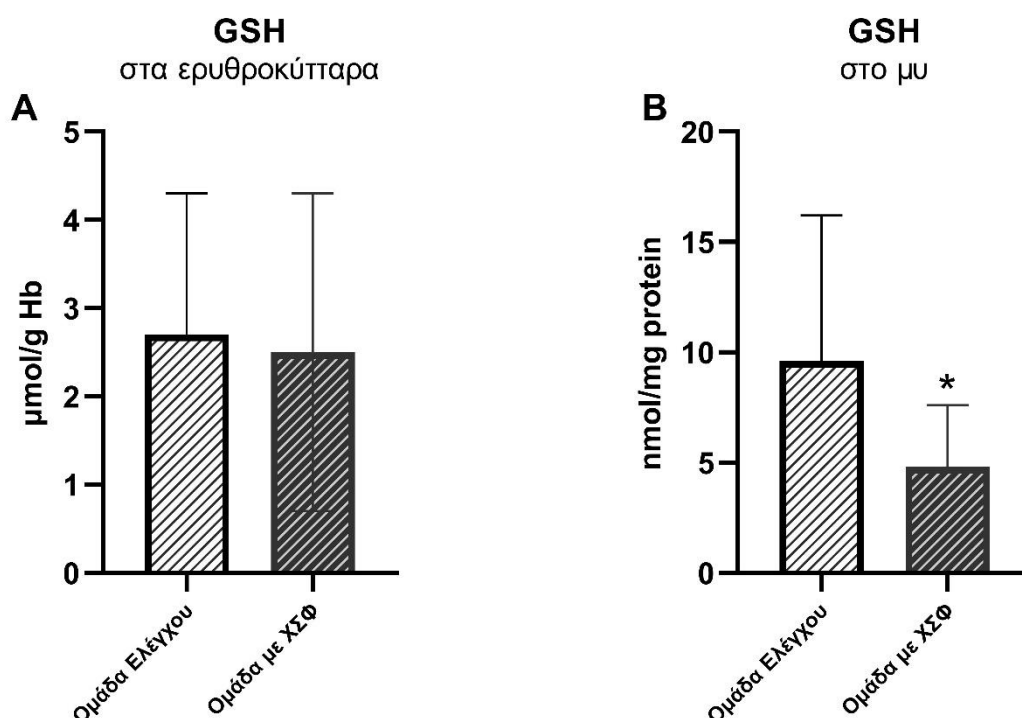
SPPB: Short Physical Performance Battery.

Οι δύο ομάδες διέφεραν σημαντικά μεταξύ τους ως προς τα επίπεδα χρόνιας συστηματικής φλεγμονής με την Ομάδα με ΧΣΦ να παρουσιάζει περίπου 3 φορές υψηλότερες τιμές hs-CRP συγκριτικά με την Ομάδα Ελέγχου (Ομάδα Ελέγχου: 0.7±0.2 vs Ομάδα με ΧΣΦ: 2.3±1.7, p<0.05) (**Σχήμα 1**).



**Σχήμα 1.** Συγκέντρωση C-αντιδρώσας πρωτεΐνης υψηλής ευαισθησίας (hs-CRP) στον ορό στην Ομάδα Ελέγχου και στην Ομάδα με ΧΣΦ. \*υποδεικνύει στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δυο ομάδα ( $p<0.05$ ).

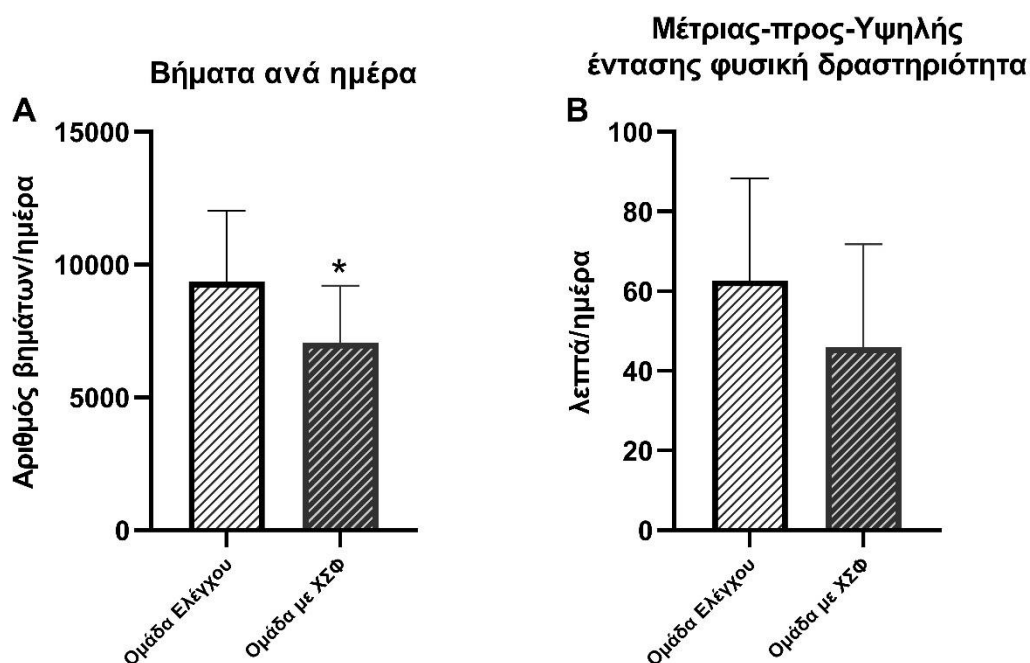
Από τη σύγκριση των δύο ομάδων ως προς τα επίπεδα γλουταθειόνης, διαπιστώθηκε ότι η συγκέντρωση της GSH στα ερυθροκύτταρα ήταν παρόμοια μεταξύ των ομάδων (Ομάδα Ελέγχου:  $2.7\pm 1.6$   $\mu\text{mol/g Hb}$  vs Ομάδα με ΧΣΦ:  $2.5\pm 1.8$   $\mu\text{mol/g Hb}$ ) (**Σχήμα 2A**), ωστόσο η Ομάδα Ελέγχου παρουσίασε διπλάσια συγκέντρωση GSH στο μυ συγκριτικά με την Ομάδα με ΧΣΦ (Ομάδα Ελέγχου:  $9.6\pm 6.6$   $\text{nmol/mg protein}$  vs Ομάδα με ΧΣΦ:  $4.8\pm 2.8$   $\text{nmol/mg protein}$ ,  $p<0.05$ ) (**Σχήμα 2B**).



**Σχήμα 2.** Συγκέντρωση γλουταθειόνης (GSH) στα ερυθροκύτταρα (A) και στο μυ (B) στην Ομάδα Ελέγχου και στην Ομάδα με ΧΣΦ. \*υποδεικνύει στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δυο ομάδα ( $p<0.05$ ).

Όσον αφορά τη φυσική δραστηριότητα, διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά ( $p<0.05$ ) μεταξύ των δυο ομάδων ως προς τον αριθμό των βημάτων που εκτελούσαν καθημερινά (**Σχήμα 3A**), αλλά όχι ως προς το χρόνο που αφιέρωναν σε μέτριας-προς-υψηλής έντασης φυσική δραστηριότητα κατά τη διάρκεια της ημέρας (ΜΥΕΦΔ) (**Σχήμα 3B**), παρά το γεγονός ότι η Ομάδα Ελέγχου εκτελούσε κατά 37% περισσότερη

ΜΥΕΦΔ. Πιο συγκεκριμένα, ο μέσος αριθμός βημάτων ανά ημέρα για την Ομάδα Ελέγχου ήταν  $9355.1 \pm 2676.3$  έναντι  $7074.9 \pm 2136.5$  της Ομάδας με ΧΣΦ ενώ ο χρόνος της ΜΥΕΦΔ ήταν  $62.7 \pm 25.6$  λεπτά/ημέρα για την Ομάδα Ελέγχου έναντι  $45.9 \pm 25.9$  λεπτά/ημέρα στην Ομάδα με ΧΣΦ.



**Σχήμα 3.** Αριθμός βημάτων (Α) και χρόνος μέτριας-προς-υψηλής έντασης φυσική δραστηριότητα (Β) ανά ημέρα στην Ομάδα Ελέγχου και στην Ομάδα με ΧΣΦ. \*υποδεικνύει στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δυο ομάδα ( $p < 0.05$ ).

#### 4. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Στη συγκεκριμένη μελέτη πραγματοποιήθηκε σύγκριση της οξειδοαναγωγικής κατάστασης στο αίμα και στο μυ μεταξύ ηλικιωμένων ανδρών με φυσιολογικά και αυξημένα επίπεδα hs-CRP. Τα αποτελέσματα της μελέτης υποδεικνύουν ότι σε υγιή, ηλικιωμένα άτομα η εκδήλωση ΧΣΦ συνοδεύεται από σημαντική μείωση των επιπέδων ανηγμένης γλουταθειόνης στο μυ αλλά όχι στο αίμα. Επιπλέον, στην παρούσα μελέτη αξιολογήθηκε και το επίπεδο φυσικής δραστηριότητας των δύο ομάδων, καταγράφοντας τον χρόνο μέτριας-προς-υψηλής έντασης φυσική δραστηριότητα κατά τη διάρκεια της ημέρας καθώς και τον αριθμό των βημάτων, μέσω επιταχυνσιομετρίας. Από την ανάλυση των αποτελεσμάτων διαπιστώθηκε ότι τα ηλικιωμένα άτομα με ΧΣΦ εκτελούν λιγότερα βήματα και αφιερώνουν λιγότερο χρόνο σε μέτριας-προς-υψηλής έντασης φυσική δραστηριότητα κατά τη διάρκεια της ημέρας, συγκριτικά με αντίστοιχης ηλικίας άτομα χωρίς ΧΣΦ.

Οι συμμετέχοντες διαχωρίστηκαν στις δύο ομάδες, (α) Ομάδα Ελέγχου (χωρίς ΧΣΦ, hs-CRP < 1 mg/L) και Ομάδα με ΧΣΦ (hs-CRP > 1 mg/L), σύμφωνα με τα επίπεδα της hs-CRP στον ορό. Η hs-CRP αποτελεί έναν έγκυρο και αξιόπιστο δείκτη συστημικής φλεγμονής, ο οποίος εκτιμάται ποσοτικά στον ορό (Ansar & Ghosh, 2013; Baylis et al., 2013) και έχει χρησιμοποιηθεί σε αρκετές μελέτες προκειμένου να κατηγοριοποιήσει ηλικιωμένα άτομα ως προς τη χρόνια συστημική φλεγμονή (Draganidis et al., 2018; Labonté et al., 2014). Στη συγκεκριμένη μελέτη, οι δύο ομάδες είχαν σημαντική διαφορά στα επίπεδα της hs-CRP, με την Ομάδα με ΧΣΦ να παρουσιάζει περίπου 3 φορές υψηλότερη τιμή hs-CRP συγκριτικά με την Ομάδα Ελέγχου. Σε αντίστοιχη μελέτη του Δραγανίδη και των συνεργατών του, όπου η κατηγοριοποίηση ηλικιωμένων εθελοντών στηρίχθηκε επίσης στα επίπεδα της hs-CRP στον ορό και οι τιμές της ήταν παρόμοιες, η ομάδα χαμηλής ΧΣΦ χαρακτηρίστηκε από hs-CRP < 1 mg/L και η υψηλής ΧΣΦ από hs-CRP > 1 mg/L (Draganidis et al., 2018).

Η εκδήλωση ΧΣΦ έχει τεκμηριωθεί κατά τη γήρανση, ωστόσο ένας ακόμη παράγοντας ο οποίος προάγει τη ΧΣΦ είναι η παχυσαρκία, και μάλιστα τόσο σε νεαρά όσο και σε μεγαλύτερης ηλικίας άτομα (Cevenini et al., 2013; Franceschi et al., 2017). Στην περίπτωση αυτή η ΧΣΦ καλείται ως μεταβολική φλεγμονή («metaflammation») και οφείλεται στην αύξηση του λιπώδους ιστού ή/και στην περίσσεια κατανάλωση θερμίδων (Cevenini et al., 2013; Franceschi et al., 2017). Η hs-CRP χρησιμοποιείται

ως δείκτης ΧΣΦ και στην περίπτωση της μεταβολικής φλεγμονής, με τα επίπεδά της να μειώνονται σημαντικά μετά απώλεια βάρους ως ένδειξη μείωσης της φλεγμονής σε παχύσαρκα άτομα (Nien et al., 2018). Αν και οι μηχανισμοί που διέπουν τη ΧΣΦ κατά τη γήρανση και στην περίπτωση της παχυσαρκίας είναι διαφορετικοί, συχνά να αλληλεπικαλύπτονται και δύσκολο να διαχωριστούν (Cevenini et al., 2013). Επομένως, προκειμένου να εστιάσουμε αποκλειστικά στη σύνδεση της γήρανσης με τη ΧΣΦ στη συγκεκριμένη μελέτη, συμπεριλάβαμε μόνο μη-παχύσαρκους ηλικιωμένους άνδρες, σύμφωνα με τα κριτήρια του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (WHO) και με βάση τις τιμές του ΔΜΣ των συμμετεχόντων. Επιπλέον, οι δύο ομάδες ήταν αρκετά ομοιογενείς, καθώς δεν διέφεραν ως προς τα σωματομετρικά χαρακτηριστικά και τη σύσταση σώματος, παρά μόνο ως προς τα επίπεδα ΧΣΦ.

Στα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης παρατηρήθηκε ότι η συγκέντρωση της ανοιγμένης γλουταθειόνης στα ερυθροκύτταρα δεν διέφερε μεταξύ των δυο ομάδων, ωστόσο εκεί που παρουσιάστηκε σημαντική διαφορά ανάμεσα στις δύο ομάδες ήταν στη συγκέντρωση της γλουταθειόνης στο μυ, με την Ομάδα Ελέγχου να παρουσιάζει υψηλότερα επίπεδα ανοιγμένης γλουταθειόνης στο μυ συγκριτικά με την Ομάδα με ΧΣΦ, και μάλιστα σε διπλάσια ποσότητα. Σε προηγούμενες μελέτες έχει αναφερθεί ότι τα ηλικιωμένα άτομα παρουσιάζουν χαμηλότερες συγκεντρώσεις ανηγμένης γλουταθειόνης και αυξημένα επίπεδα οξειδωτικού στρες σε σύγκριση με νεαρούς ενήλικες (εύρος 21-30 ετών), γεγονός που υποδεικνύει τη μειωμένη αντιοξειδωτική ικανότητα κατά τη γήρανση (Reid & Jahoor, 2001; Sekhar, 2021). Αντίστοιχα, στη μελέτη των Kumar και συν. (Kumar et al., 2023), στην οποία συγκρίθηκε η ανηγμένη γλουταθειόνη τόσο στα ερυθροκύτταρα όσο και στον μυ μεταξύ ηλικιωμένων (61–80 έτη) και νεαρών (21–40 έτη) ατόμων οι ερευνητές διαπίστωσαν σημαντική μείωση στη συγκέντρωσή της κατά 66% στον μυ και κατά 66-70% στα ερυθροκύτταρα των ηλικιωμένων ατόμων συγκριτικά με τα νεαρά άτομα. Επίσης, στην πρόσφατη μελέτη του Παπανικολάου και συν. (Papanikolaou et al., 2023) όπου μελετήθηκαν τα επίπεδα ανηγμένης γλουταθειόνης σε νεαρούς, υγιείς άνδρες (18-30 έτη), παρατηρήθηκαν τιμές  $4.48 \pm 1.16 \mu\text{mol/g Hb}$  στα ερυθροκύτταρα και  $19.07 \pm 5.70 \text{ nmol/mg protein}$  στον μυ. Μια έμμεση σύγκριση των τιμών αυτών με τις αντίστοιχες τιμές που εντοπίστηκαν στην παρούσα μελέτη επιβεβαιώνουν τη μείωση των επιπέδων γλουταθειόνης με την αύξηση της ηλικίας. Τα μειωμένα επίπεδα ανηγμένης γλουταθειόνης που παρατηρούνται κατά τη γήρανση φαίνεται ότι οφείλονται στον μειωμένο ρυθμό της ενδοκυτταρικής σύνθεσής της, κυρίως λόγω χαμηλής διαθεσιμότητας των πρόδρομων

αμινοξέων της, και συγκεκριμένα της κυστεΐνης και της γλυκίνης (Sekhar et al., 2011; Teskey et al., 2018).

Η παρούσα μελέτη είναι η πρώτη που διαπιστώνει ότι η εκδήλωση ΧΣΦ κατά τη γήρανση συνοδεύεται από ακόμη μεγαλύτερη μείωση της ανηγμένης γλουταθειόνης στο μυ. Εκτός όμως από την ηλικία, και η παχυσαρκία αποτελεί μια κατάσταση που χαρακτηρίζεται από χαμηλά επίπεδα γλουταθειόνης και ΧΣΦ η οποία οφείλεται κατά κύριο λόγο στο λιπώδη ιστό (μεταβολική φλεγμονή) (Cevenini et al., 2013; Choromańska et al., 2021; Franceschi et al., 2017). Σε πρόσφατη μελέτη της Choromanska και συν. (Choromańska et al., 2021) παρατηρήθηκε σημαντική μείωση στη συγκέντρωση γλουταθειόνης στο πλάσμα σε παχύσαρκους ασθενείς συγκριτικά με τα αντίστοιχης ηλικίας άτομα φυσιολογικού σωματικού βάρους. Επιπρόσθετα, η συγκέντρωση της ανηγμένης γλουταθειόνης στο πλάσμα των παχύσαρκων ανδρών ηλικίας 60 ετών και άνω ήταν χαμηλότερη σε σύγκριση με τους παχύσαρκους άντρες ηλικίας 20-39 και 40-59 ετών, υποδεικνύοντας την περαιτέρω μείωσή της με την αύξηση της ηλικίας (Choromańska et al., 2021). Από τα παραπάνω συμπεραίνεται ότι τόσο η ηλικία όσο και η παχυσαρκία αποτελούν δυο παράγοντες οι οποίοι τόσο ανεξάρτητα ο ένας από τον άλλο όσο και συνδυαστικά προάγουν την εκδήλωση ΧΣΦ και τη μείωση των επιπέδων ανηγμένης γλουταθειόνης.

Όσον αφορά τη φυσική δραστηριότητα, από τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης προκύπτει ότι οι δυο ομάδες διέφεραν σημαντικά ως προς το επίπεδο της ημερήσιας φυσικής δραστηριότητας. Συγκεκριμένα, η Ομάδα με ΧΣΦ συμμετείχε καθημερινά σε λιγότερη μέτριας-προς-υψηλής έντασης φυσική δραστηριότητα και εκτελούσε λιγότερα βήματα συγκριτικά με την Ομάδα Ελέγχου. Αρκετές μελέτες έχουν παρουσιάσει την επίδραση της άσκησης στην ΧΣΦ υποστηρίζοντας ότι η τακτική συμμετοχή σε φυσική δραστηριότητα παρέχει αντιφλεγμονώδη δράση, αντισταθμίζοντας την αύξηση των προφλεγμονωδών βιοδεικτών που παρατηρούνται κατά τη γήρανση (Flynn et al., 2019; McFarlin et al., 2006; Weyh et al., 2020). Μάλιστα, είναι καλά τεκμηριωμένο στη βιβλιογραφία ότι οι σωματικά δραστήριοι ενήλικες μεγαλύτερης ηλικίας παρουσιάζουν χαμηλότερα επίπεδα ιντερλευκίνης 6 (IL-6), C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP) και παράγοντα νέκρωσης όγκων  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) συγκριτικά με τους σωματικά αδρανείς ενήλικες αντίστοιχης ηλικίας (Colbert et al., 2004; Elosua et al., 2005; Nicklas et al., 2016; Reuben et al., 2003). Σε μελέτη του Δραγανίδη και συν. (Draganidis et al., 2018) διαπιστώθηκε ότι οι ηλικιωμένοι με χαμηλά επίπεδα ΧΣΦ εκτελούν περισσότερα βήματα και συμμετέχουν για περισσότερο

χρόνο σε μέτριας-προς-υψηλής έντασης φυσική δραστηριότητα κατά τη διάρκεια της ημέρας συγκριτικά με τα αντίστοιχης ηλικίας άτομα που παρουσιάζουν αυξημένα επίπεδα ΧΣΦ. Ωστόσο, ο καθιστικός χρόνος και ο χρόνος που αφιερώνονταν σε δραστηριότητες χαμηλής έντασης κατά τη διάρκεια της ημέρας ήταν παρόμοιοι μεταξύ των δύο ομάδων, υποδεικνύοντας ότι τόσο η ποσότητα όσο και η ένταση της φυσικής δραστηριότητας αποτελούν καθοριστικούς παράγοντες για την προστατευτική δράση της φυσικής δραστηριότητας έναντι της ΧΣΦ σε ηλικιωμένα άτομα (Draganidis et al., 2018). Η άσκηση ωστόσο είναι γνωστό ότι προκαλεί ανισορροπία μεταξύ της παραγωγής ελευθέρων ριζών και της δράσης των αντιοξειδωτικών, αυξάνοντας την παραγωγή των πρώτων και οδηγώντας σε μια κατάσταση που καλείται ως οξειδωτικού στρες (Urso & Clarkson, 2003). Από την άλλη, η χρόνια και συστηματική συμμετοχή σε άσκηση οδηγεί σε σημαντική μείωση των ελευθέρων ριζών καθώς και του οξειδωτικού στρες τόσο σε νεαρούς ενήλικες όσο και σε ηλικιωμένα άτομα (Urso & Clarkson, 2003). Η γλουταθειόνη, όπως και άλλα αντιοξειδωτικά ένζυμα, ενδεχομένως να μπορεί να ενισχυθεί μέσω της άσκησης, παρέχοντας σημαντική προστασία στον οργανισμό έναντι του οξειδωτικού στρες (Laaksonen et al., 1999). Παρ' όλα αυτά, η ακριβής σχέση μεταξύ φυσικής δραστηριότητας και ανηγμένης γλουταθειόνης δεν έχει πλήρως εξακριβωθεί. Η παρούσα μελέτη δείχνει για πρώτη φορά μια πιθανή επίδραση της φυσικής δραστηριότητας στα επίπεδα ανηγμένης γλουταθειόνης στο μυ, καθώς παρατηρήθηκαν υψηλότερα επίπεδα γλουταθειόνης στην Ομάδα Ελέγχου συγκριτικά με την Ομάδα με ΧΣΦ, αναδεικνύοντας την ανάγκη για περαιτέρω διερεύνηση της σχέσης των δυο από μελλοντικές μελέτες.

Συμπερασματικά, τα ευρήματα της παρούσας μελέτης υποδεικνύουν ότι τα ηλικιωμένα άτομα με ΧΣΦ χαρακτηρίζονται από μειωμένα επίπεδα ανηγμένης γλουταθειόνης στο μυ και είναι λιγότερο φυσικά δραστήρια συγκριτικά με αντίστοιχης ηλικίας άτομα που δεν χαρακτηρίζονται από ΧΣΦ. Η παρούσα μελέτη είναι η πρώτη που αναδεικνύει το γεγονός ότι η σχετιζόμενη με τη γήρανση ΧΣΦ συνοδεύεται από χαμηλά επίπεδα γλουταθειόνης και επιπλέον, παρουσιάζει μια πιθανή επίδραση της φυσικής δραστηριότητας στα επίπεδα γλουταθειόνης στο μυ, κάτι που θα πρέπει να διερευνηθεί περισσότερο στο άμεσο μέλλον.

## 5. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Ansar, W., & Ghosh, S. (2013). C-reactive protein and the biology of disease. *Immunol Res*, 56(1), 131-142. <https://doi.org/10.1007/s12026-013-8384-0>
2. Atkuri, K. R., Mantovani, J. J., Herzenberg, L. A., & Herzenberg, L. A. (2007). N-Acetylcysteine--a safe antidote for cysteine/glutathione deficiency. *Curr Opin Pharmacol*, 7(4), 355-359. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2007.04.005>
3. Baylis, D., Bartlett, D. B., Patel, H. P., & Roberts, H. C. (2013). Understanding how we age: insights into inflammaging. *Longev Healthspan*, 2(1), 8. <https://doi.org/10.1186/2046-2395-2-8>
4. Bullone, M., & Lavoie, J. P. (2017). The Contribution of Oxidative Stress and Inflamm-Aging in Human and Equine Asthma. *Int J Mol Sci*, 18(12). <https://doi.org/10.3390/ijms18122612>
5. Cannizzo, E. S., Clement, C. C., Sahu, R., Follo, C., & Santambrogio, L. (2011). Oxidative stress, inflamm-aging and immunosenescence. *J Proteomics*, 74(11), 2313-2323. <https://doi.org/10.1016/j.jprot.2011.06.005>
6. Carmona, J. J., & Michan, S. (2016). Biology of Healthy Aging and Longevity. *Rev Invest Clin*, 68(1), 7-16.
7. Cevenini, E., Monti, D., & Franceschi, C. (2013). Inflamm-ageing. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 16(1), 14-20. <https://doi.org/10.1097/MCO.0b013e32835ada13>
8. Choromańska, B., Myśliwiec, P., Dadan, J., Maleckas, A., Zalewska, A., & Maciejczyk, M. (2021). Effects of age and gender on the redox homeostasis of morbidly obese people. *Free Radic Biol Med*, 175, 108-120. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2021.08.009>
9. Colbert, L. H., Visser, M., Simonsick, E. M., Tracy, R. P., Newman, A. B., Kritchevsky, S. B., Pahor, M., Taaffe, D. R., Brach, J., Rubin, S., & Harris, T. B. (2004). Physical activity, exercise, and inflammatory markers in older adults: findings from the Health, Aging and Body Composition Study. *J Am Geriatr Soc*, 52(7), 1098-1104. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2004.52307.x>
10. Di Giosia, P., Stamerra, C. A., Giorgini, P., Jamialahamdi, T., Butler, A. E., & Sahebkar, A. (2022). The role of nutrition in inflammaging. *Ageing Res Rev*, 77, 101596. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2022.101596>
11. Draganidis, D., Chondrogianni, N., Chatzinikolaou, A., Terzis, G., Karagounis, L. G., Sovatzidis, A., Avloniti, A., Lefaki, M., Protopapa, M., Deli, C. K., Papanikolaou, K., Jamurtas, A. Z., & Fatouros, I. G. (2017). Protein ingestion preserves proteasome activity during intense aseptic inflammation and facilitates skeletal muscle recovery in humans. *Br J Nutr*, 118(3), 189-200. <https://doi.org/10.1017/s0007114517001829>
12. Draganidis, D., Jamurtas, A. Z., Stampoulis, T., Laschou, V. C., Deli, C. K., Georgakouli, K., Papanikolaou, K., Chatzinikolaou, A., Michalopoulou, M., Papadopoulos, C., Tsimeas, P., Chondrogianni, N., Koutedakis, Y., Karagounis, L. G., & Fatouros, I. G. (2018). Disparate Habitual Physical Activity and Dietary Intake Profiles of Elderly Men with Low and Elevated Systemic Inflammation. *Nutrients*, 10(5). <https://doi.org/10.3390/nu10050566>
13. Dziechciaż, M., & Filip, R. (2014). Biological psychological and social determinants of old age: bio-psycho-social aspects of human aging. *Ann Agric Environ Med*, 21(4), 835-838. <https://doi.org/10.5604/12321966.1129943>
14. Elosua, R., Bartali, B., Ordovas, J. M., Corsi, A. M., Lauretani, F., & Ferrucci, L. (2005). Association between physical activity, physical performance, and inflammatory biomarkers in an elderly population: the InCHIANTI study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 60(6), 760-767. [https://watermark.silverchair.com/760.pdf?token=AQECAHi208BE49Ooan9kkhW\\_Ercy7Dm3ZL\\_9Cf3qfKAc485ysgAAAb4wggG6BgkqhkiG9w0BBwagggGrMIIBpwIBADCCAaAGCSqGSIB3DQEHATAeBglghkgBZQMEAS4wEQQMvXiVTQfuZcGqFBkwAgEQgIIBcUaF\\_SAZHu6syC-51xaeqNveyjRBA-MZS6d7xUomVuc3M0HhaxofW9Enh0y0e6\\_0HBtC9ZD0vJNxG5SIIbS\\_DdihZs5QvSF](https://watermark.silverchair.com/760.pdf?token=AQECAHi208BE49Ooan9kkhW_Ercy7Dm3ZL_9Cf3qfKAc485ysgAAAb4wggG6BgkqhkiG9w0BBwagggGrMIIBpwIBADCCAaAGCSqGSIB3DQEHATAeBglghkgBZQMEAS4wEQQMvXiVTQfuZcGqFBkwAgEQgIIBcUaF_SAZHu6syC-51xaeqNveyjRBA-MZS6d7xUomVuc3M0HhaxofW9Enh0y0e6_0HBtC9ZD0vJNxG5SIIbS_DdihZs5QvSF)



- [UqOC7dK78Os3eCvILLBzIvl6Rarb4MPUr1--U7C7w1AYgBumo3Iw8O8Ima60tL1FtqJjayFZ5L0-bsTgggNw18jphy4KsKMxnWrIR4UTNa6dmq9sBZQnDQzUE\\_xkuVW\\_mTZoH9gxVhznFJ4BQBigKwW3ERn0IRUktxSKMw8DvP-KiN8Qbe1M0iBqU7N5SQyu3NDc3fKqajHPjTHkRrY1T\\_HUK079jYnAb0jct9QPSqe5lZld37a18YzjfdByWIdpn2swIo5qpuAHqmPOqqcZs7Q3N737U-ZditKtF97nEHOn1x7vX6cbsYFIY9D8cO1RgFg2cwSMAGOGT1DS5bsLSt7FPnbzmBZ61kYE19XvK9kMYg8P5j\\_rntCjyNZsJz0pFiafmlT-YKBaMA](#)
15. Fatouros, I. G., Douroudos, I., Panagoutsos, S., Pasadakis, P., Nikolaidis, M. G., Chatzinikolaou, A., Sovatzidis, A., Michailidis, Y., Jamurtas, A. Z., Mandalidis, D., Taxildaris, K., & Vargemezis, V. (2010). Effects of L-carnitine on oxidative stress responses in patients with renal disease. *Med Sci Sports Exerc*, 42(10), 1809-1818. <https://doi.org/10.1249/MSS.0b013e3181dbacab>
  16. Flynn, M. G., Markofski, M. M., & Carrillo, A. E. (2019). Elevated Inflammatory Status and Increased Risk of Chronic Disease in Chronological Aging: Inflamm-aging or Inflamm-inactivity? *Aging Dis*, 10(1), 147-156. <https://doi.org/10.14336/ad.2018.0326>
  17. Fraile-Bermúdez, A. B., Kortajarena, M., Zarrazquin, I., Maquibar, A., Yanguas, J. J., Sánchez-Fernández, C. E., Gil, J., Irazusta, A., & Ruiz-Litago, F. (2015). Relationship between physical activity and markers of oxidative stress in independent community-living elderly individuals. *Exp Gerontol*, 70, 26-31. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2015.07.005>
  18. Franceschi, C. (2007). Inflammaging as a major characteristic of old people: can it be prevented or cured? *Nutr Rev*, 65(12 Pt 2), S173-176.
  19. Franceschi, C., Bonafe, M., Valensin, S., Olivieri, F., De Luca, M., Ottaviani, E., & De Benedictis, G. (2000). Inflamm-aging. An evolutionary perspective on immunosenescence. *Ann N Y Acad Sci*, 908, 244-254. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1749-6632.2000.tb06651.x/abstract>
  20. <http://onlinelibrary.wiley.com/store/10.1111/j.1749-6632.2000.tb06651.x/asset/j.1749-6632.2000.tb06651.x.pdf?v=1&t=je2p4l8i&s=4535884e5a085df6e6563f37c884c48c8168ba04>
  21. Franceschi, C., & Campisi, J. (2014). Chronic inflammation (inflammaging) and its potential contribution to age-associated diseases. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 69 Suppl 1, S4-9. <https://doi.org/10.1093/gerona/glu057>
  22. Franceschi, C., Garagnani, P., Vitale, G., Capri, M., & Salvioli, S. (2017). Inflammaging and 'Garb-aging'. *Trends Endocrinol Metab*, 28(3), 199-212. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2016.09.005>
  23. Giunta, S. (2008). Exploring the complex relations between inflammation and aging (inflamm-aging): anti-inflamm-aging remodelling of inflamm-aging, from robustness to frailty. *Inflamm Res*, 57(12), 558-563. <https://doi.org/10.1007/s00011-008-7243-2>
  24. Giustarini, D., Colombo, G., Garavaglia, M. L., Astori, E., Portinaro, N. M., Reggiani, F., Badalamenti, S., Aloisi, A. M., Santucci, A., Rossi, R., Milzani, A., & Dalle-Donne, I. (2017). Assessment of glutathione/glutathione disulphide ratio and S-glutathionylated proteins in human blood, solid tissues, and cultured cells. *Free Radic Biol Med*, 112, 360-375. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2017.08.008>
  25. Giustarini, D., Milzani, A., Dalle-Donne, I., & Rossi, R. (2008). Red blood cells as a physiological source of glutathione for extracellular fluids. *Blood Cells Mol Dis*, 40(2), 174-179. <https://doi.org/10.1016/j.bcmd.2007.09.001>
  26. Goljanek-Whysall, K., Iwanejko, L. A., Vasilaki, A., Pekovic-Vaughan, V., & McDonagh, B. (2016). Ageing in relation to skeletal muscle dysfunction: redox homeostasis to regulation of gene expression. *Mamm Genome*, 27(7-8), 341-357. <https://doi.org/10.1007/s00335-016-9643-x>
  27. Gomes, M. J., Martinez, P. F., Pagan, L. U., Damatto, R. L., Cezar, M. D. M., Lima, A. R. R., Okoshi, K., & Okoshi, M. P. (2017). Skeletal muscle aging: influence of oxidative stress and physical exercise. *Oncotarget*, 8(12), 20428-20440. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.14670>

28. Hristov, B. D. (2022). The Role of Glutathione Metabolism in Chronic Illness Development and Its Potential Use as a Novel Therapeutic Target. *Cureus*, *14*(9), e29696. <https://doi.org/10.7759/cureus.29696>
29. Hubbard, R. E., O'Mahony, M. S., Savva, G. M., Calver, B. L., & Woodhouse, K. W. (2009). Inflammation and frailty measures in older people. *J Cell Mol Med*, *13*(9b), 3103-3109. <https://doi.org/10.1111/j.1582-4934.2009.00733.x>
30. Ji, L. L. (1999). Antioxidants and oxidative stress in exercise. *Proc Soc Exp Biol Med*, *222*(3), 283-292. <https://doi.org/10.1046/j.1525-1373.1999.d01-145.x>
31. Jones, D. P., Mody, V. C., Jr., Carlson, J. L., Lynn, M. J., & Sternberg, P., Jr. (2002). Redox analysis of human plasma allows separation of pro-oxidant events of aging from decline in antioxidant defenses. *Free Radic Biol Med*, *33*(9), 1290-1300. [https://doi.org/10.1016/s0891-5849\(02\)01040-7](https://doi.org/10.1016/s0891-5849(02)01040-7)
32. Kalinina, E. V., Chernov, N. N., & Novichkova, M. D. (2014). Role of glutathione, glutathione transferase, and glutaredoxin in regulation of redox-dependent processes. *Biochemistry (Mosc)*, *79*(13), 1562-1583. <https://doi.org/10.1134/s0006297914130082>
33. Kumar, P., Liu, C., Suliburk, J., Hsu, J. W., Muthupillai, R., Jahoor, F., Minard, C. G., Taffet, G. E., & Sekhar, R. V. (2023). Supplementing Glycine and N-Acetylcysteine (GlyNAC) in Older Adults Improves Glutathione Deficiency, Oxidative Stress, Mitochondrial Dysfunction, Inflammation, Physical Function, and Aging Hallmarks: A Randomized Clinical Trial. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, *78*(1), 75-89. <https://doi.org/10.1093/gerona/glac135>
34. Laaksonen, D. E., Atalay, M., Niskanen, L., Uusitupa, M., Hänninen, O., & Sen, C. K. (1999). Blood glutathione homeostasis as a determinant of resting and exercise-induced oxidative stress in young men. *Redox Rep*, *4*(1-2), 53-59. <https://doi.org/10.1179/135100099101534648>
35. Labonté, M., Cyr, A., Abdullah, M. M., Lépine, M. C., Vohl, M. C., Jones, P., Couture, P., & Lamarche, B. (2014). Dairy product consumption has no impact on biomarkers of inflammation among men and women with low-grade systemic inflammation. *J Nutr*, *144*(11), 1760-1767. <https://doi.org/10.3945/jn.114.200576>
36. Martínez de Toda, I., Ceprián, N., Díaz-Del Cerro, E., & De la Fuente, M. (2021). The Role of Immune Cells in Oxi-Inflamm-Aging. *Cells*, *10*(11). <https://doi.org/10.3390/cells10112974>
37. McFarlin, B. K., Flynn, M. G., Campbell, W. W., Craig, B. A., Robinson, J. P., Stewart, L. K., Timmerman, K. L., & Coen, P. M. (2006). Physical activity status, but not age, influences inflammatory biomarkers and toll-like receptor 4. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, *61*(4), 388-393. <https://doi.org/10.1093/gerona/61.4.388>
38. Meyer, A. J. (2008). The integration of glutathione homeostasis and redox signaling. *J Plant Physiol*, *165*(13), 1390-1403. <https://doi.org/10.1016/j.jplph.2007.10.015>
39. Mosoni, L., Breuille, D., Buffière, C., Obled, C., & Mirand, P. P. (2004). Age-related changes in glutathione availability and skeletal muscle carbonyl content in healthy rats. *Exp Gerontol*, *39*(2), 203-210. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2003.10.014>
40. Nicklas, B. J., Beavers, D. P., Mihalko, S. L., Miller, G. D., Loeser, R. F., & Messier, S. P. (2016). Relationship of Objectively-Measured Habitual Physical Activity to Chronic Inflammation and Fatigue in Middle-Aged and Older Adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, *71*(11), 1437-1443. <https://doi.org/10.1093/gerona/glw131>
41. Nien, H. C., Sheu, J. C., Chi, Y. C., Chen, C. L., Kao, J. H., & Yang, W. S. (2018). One-year weight management lowers lipopolysaccharide-binding protein and its implication in meta-inflammation and liver fibrosis. *PLoS One*, *13*(11), e0207882. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0207882>
42. Norman, K., Haß, U., & Pirlich, M. (2021). Malnutrition in Older Adults-Recent Advances and Remaining Challenges. *Nutrients*, *13*(8). <https://doi.org/10.3390/nu13082764>
43. Pansarasa, O., Castagna, L., Colombi, B., Vecchiet, J., Felzani, G., & Marzatico, F. (2000). Age and sex differences in human skeletal muscle: role of reactive oxygen species. *Free Radic Res*, *33*(3), 287-293. <https://doi.org/10.1080/10715760000301451>

44. Papanikolaou, K., Jamurtas, A. Z., Poulos, A., Tsimeas, P., Draganidis, D., Margaritelis, N. V., Baloyiannis, I., Papadopoulou, C., Sovatzidis, A., Deli, C. K., Rosvoglou, A., Georgakouli, K., Tzatzakis, T., Nikolaidis, M. G., & Fatouros, I. G. (2023). Skeletal muscle and erythrocyte redox status is associated with dietary cysteine intake and physical fitness in healthy young physically active men. *Eur J Nutr*. <https://doi.org/10.1007/s00394-023-03102-2>
45. Pennings, B., Koopman, R., Beelen, M., Senden, J. M., Saris, W. H., & van Loon, L. J. (2011). Exercising before protein intake allows for greater use of dietary protein-derived amino acids for de novo muscle protein synthesis in both young and elderly men. *Am J Clin Nutr*, 93(2), 322-331. <https://doi.org/10.3945/ajcn.2010.29649>
46. Reid, M., & Jahoor, F. (2001). Glutathione in disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 4(1), 65-71. <https://doi.org/10.1097/00075197-200101000-00012>
47. Reuben, D. B., Judd-Hamilton, L., Harris, T. B., & Seeman, T. E. (2003). The associations between physical activity and inflammatory markers in high-functioning older persons: MacArthur Studies of Successful Aging. *J Am Geriatr Soc*, 51(8), 1125-1130. <http://onlinelibrary.wiley.com/store/10.1046/j.1532-5415.2003.51380.x/asset/j.1532-5415.2003.51380.x.pdf?v=1&t=jdvucizh&s=629a58b52ad0fa83afd005c57a57373634edda d7>
48. Roberts, H. C., Denison, H. J., Martin, H. J., Patel, H. P., Syddall, H., Cooper, C., & Sayer, A. A. (2011). A review of the measurement of grip strength in clinical and epidemiological studies: towards a standardised approach. *Age Ageing*, 40(4), 423-429. <https://doi.org/10.1093/ageing/afr051>
49. Rudnicka, E., Napierała, P., Podfigurna, A., Męczekalski, B., Smolarczyk, R., & Grymowicz, M. (2020). The World Health Organization (WHO) approach to healthy ageing. *Maturitas*, 139, 6-11. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2020.05.018>
50. Rushworth, G. F., & Megson, I. L. (2014). Existing and potential therapeutic uses for N-acetylcysteine: the need for conversion to intracellular glutathione for antioxidant benefits. *Pharmacol Ther*, 141(2), 150-159. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2013.09.006>
51. Sanada, F., Taniyama, Y., Muratsu, J., Otsu, R., Shimizu, H., Rakugi, H., & Morishita, R. (2018). Source of Chronic Inflammation in Aging. *Front Cardiovasc Med*, 5, 12. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2018.00012>
52. Schaap, L. A., Pluijm, S. M., Deeg, D. J., Harris, T. B., Kritchevsky, S. B., Newman, A. B., Colbert, L. H., Pahor, M., Rubin, S. M., Tylavsky, F. A., & Visser, M. (2009). Higher inflammatory marker levels in older persons: associations with 5-year change in muscle mass and muscle strength. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 64(11), 1183-1189. <https://doi.org/10.1093/gerona/glp097>
53. Sekhar, R. V. (2021). GlyNAC Supplementation Improves Glutathione Deficiency, Oxidative Stress, Mitochondrial Dysfunction, Inflammation, Aging Hallmarks, Metabolic Defects, Muscle Strength, Cognitive Decline, and Body Composition: Implications for Healthy Aging. *J Nutr*, 151(12), 3606-3616. <https://doi.org/10.1093/jn/nxab309>
54. Sekhar, R. V., Patel, S. G., Guthikonda, A. P., Reid, M., Balasubramanyam, A., Taffet, G. E., & Jahoor, F. (2011). Deficient synthesis of glutathione underlies oxidative stress in aging and can be corrected by dietary cysteine and glycine supplementation. *Am J Clin Nutr*, 94(3), 847-853. <https://doi.org/10.3945/ajcn.110.003483>
55. Stewart, L. K., Flynn, M. G., Campbell, W. W., Craig, B. A., Robinson, J. P., McFarlin, B. K., Timmerman, K. L., Coen, P. M., Felker, J., & Talbert, E. (2005). Influence of exercise training and age on CD14+ cell-surface expression of toll-like receptor 2 and 4. *Brain Behav Immun*, 19(5), 389-397. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2005.04.003>
56. Teskey, G., Abraham, R., Cao, R., Gyurjian, K., Islamoglu, H., Lucero, M., Martinez, A., Paredes, E., Salaiz, O., Robinson, B., & Venketaraman, V. (2018). Glutathione as a Marker for Human Disease. *Adv Clin Chem*, 87, 141-159. <https://doi.org/10.1016/bs.acc.2018.07.004>
57. Theodorou, A. A., Nikolaidis, M. G., Paschalis, V., Sakellariou, G. K., Fatouros, I. G., Koutedakis, Y., & Jamurtas, A. Z. (2010). Comparison between glucose-6-phosphate

- dehydrogenase-deficient and normal individuals after eccentric exercise. *Med Sci Sports Exerc*, 42(6), 1113-1121. <https://doi.org/10.1249/MSS.0b013e3181c67ecd>
58. Townsend, D. M., Tew, K. D., & Tapiero, H. (2003). The importance of glutathione in human disease. *Biomed Pharmacother*, 57(3-4), 145-155. [https://doi.org/10.1016/s0753-3322\(03\)00043-x](https://doi.org/10.1016/s0753-3322(03)00043-x)
59. Urso, M. L., & Clarkson, P. M. (2003). Oxidative stress, exercise, and antioxidant supplementation. *Toxicology*, 189(1-2), 41-54. [https://doi.org/10.1016/s0300-483x\(03\)00151-3](https://doi.org/10.1016/s0300-483x(03)00151-3)
60. Visser, M., Pahor, M., Taaffe, D. R., Goodpaster, B. H., Simonsick, E. M., Newman, A. B., Nevitt, M., & Harris, T. B. (2002). Relationship of interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha with muscle mass and muscle strength in elderly men and women: the Health ABC Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 57(5), M326-332. <http://biomedgerontology.oxfordjournals.org/content/57/5/M326.full.pdf>
61. Wåhlin-Larsson, B., Carnac, G., & Kadi, F. (2014). The influence of systemic inflammation on skeletal muscle in physically active elderly women. *Age (Dordr)*, 36(5), 9718. <https://doi.org/10.1007/s11357-014-9718-0>
62. Weyh, C., Krüger, K., & Strasser, B. (2020). Physical Activity and Diet Shape the Immune System during Aging. *Nutrients*, 12(3). <https://doi.org/10.3390/nu12030622>