

The Effects of Eight Weeks Interval Training and Curcumin Consumption on TNF- and BDNF Levels in Men with Metabolic Syndrome

Salimi Avansar M*

Department of Physical Education and Sport Sciences, Urmia University of Technology, Urmia, Iran

* *Corresponding author.* Tel: +984431980232, Fax: +984431980251, E-mail: m.salimi@uut.ac.ir

received: Jul 24, 2017 accepted: Apr 9, 2017

ABSTRACT

Background & Objectives: The reduction of Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) affects memory, learning and cognition, food intake and energy metabolism and causes behavioral disorders. Therefore, the aim of this study was to investigate the effects of eight weeks interval training and curcumin consumption on TNF- and BDNF levels in men with metabolic syndrome.

Methods: This study was performed on 40 men with metabolic syndrome who were randomly divided into four groups, including exercise +supplement, exercise, supplement and control groups (n=10). The experimental groups did the exercise protocol and consumed curcumin supplement for eight weeks. The blood samples were collected 24 hours before the start of exercise and 48 hours after the last training session. One-way ANOVA and paired t-test were used to analyze the data. The significance level was considered to be $p < 0.05$.

Results: In exercise +supplement and exercise groups, significant changes were observed in BDNF ($p=0.000$, $p=0.004$) and TNF- ($p=0.001$, $p=0.008$) levels compared to pre-test. Also, when analyzing changes between groups, TNF- ($p=0.004$) and BDNF ($p=0.000$) changes were statistically significant in exercise +supplement group compared to other groups.

Conclusion: Eight weeks moderate-intensity interval training combined with curcumin consumption significantly reduced inflammatory factors and increased BDNF expression.

Keywords: Interval Training; Curcumin; BDNF; TNF- α ; Metabolic Syndrome.

بررسی تاثیر هشت هفته تمرین تناوبی و مصرف کورکومین بر سطوح عامل نکروزی تومور آلفا و عامل نوروتروفیک مشتق از مغز در مردان مبتلا به سندروم متابولیک

مرتضی سلیمی آوانسر*

گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه صنعتی ارومیه، ارومیه، ایران

* نویسنده مسئول. تلفن: ۰۴۴ ۳۱۹۸۰۲۳۲ فاکس: ۰۴۴ ۳۱۹۸۰۲۵۱ پست الکترونیک: m.salimi@uut.ac.ir

چکیده

زمینه و هدف: کاهش عامل نوروتروفیک مشتق از مغز (BDNF) بر حافظه، یادگیری و شناخت، جذب غذا و متابولیسم انرژی تأثیر گذار بوده و سبب اختلال رفتاری می شود. از این رو هدف از تحقیق حاضر بررسی تاثیر هشت هفته تمرین تناوبی و مصرف کورکومین بر سطوح عامل نکروزی تومور آلفا و عامل نوروتروفیک مشتق از مغز در مردان مبتلا به سندروم متابولیک می باشد. **روش کار:** تحقیق حاضر بر روی ۴۰ مرد مبتلا به سندروم متابولیک انجام گرفت که بطور تصادفی در چهار گروه تمرین+مکمل، گروه تمرین، گروه مکمل و گروه کنترل (n=۱۰) تقسیم شدند. گروه های تجربی بمدت هشت هفته پروتکل تمرینی را انجام داده و مکمل کورکومین مصرف نمودند. نمونه گیری خونی ۲۴ ساعت پیش از شروع تمرینات و ۴۸ ساعت بعد از آخرین جلسه تمرین انجام شد. برای تجزیه و تحلیل داده ها از روش آماری تحلیل واریانس یک طرفه و تی جفتی استفاده گردید. سطح معنی داری (p < ۰/۰۵) در نظر گرفته شد.

یافته ها: در دو گروه تمرین+مکمل و تمرین تغییرات معنی دار سطوح BDNF به ترتیب $p=۰/۰۰۰$ و $p=۰/۰۰۴$ و عامل نکروزی تومور آلفا (TNF-) به ترتیب $p=۰/۰۰۱$ و $p=۰/۰۰۸$ نسبت به پیش آزمون مشاهده گردید. همچنین به هنگام بررسی تغییرات بین گروهی، تغییرات TNF- ($p=۰/۰۰۴$) و BDNF ($p=۰/۰۰۰$) گروه تمرین+مکمل نسبت به سایر گروه ها به لحاظ آماری معنی دار بود.

نتیجه گیری: انجام هشت هفته تمرین تناوبی با شدت متوسط به همراه مصرف کورکومین موجب کاهش معنی دار عوامل التهابی و افزایش بیان BDNF گردید.

واژه های کلیدی: تمرین تناوبی، کورکومین، عامل نکروزی تومور آلفا، عامل نوروتروفیک مشتق از مغز، سندروم متابولیک

پذیرش: ۱۳۹۶/۰۵/۰۲

دریافت: ۱۳۹۶/۰۱/۲۰

مقدمه

فاکتورهای رشد عصبی است که نقش تنظیمی در تفکیک نورون ها، شکل پذیری سیناپس ها و آپوپتوزیس دارد [۱]. BDNF برای اولین بار در سال ۱۹۸۲ از مغز جدا و در سال ۱۹۸۹ سنتز شد. شواهد متعددی نشان می دهند که BDNF نقش مهمی در حافظه، یادگیری، اختلال رفتاری، جذب غذا و متابولیسم انرژی دارد [۲]. BDNF توسط تعدادی از بافت های محیطی و همچنین دستگاه عصبی مرکزی (CNS) تولید شده

عملکرد شناختی با افزایش سن کاهش می یابد. یکی از دلایل این کاهش افزایش عوامل التهابی و کاهش بیان فاکتور نورون زایی مشتق شده از مغز (BDNF)^۱ می باشد. BDNF عامل نوروتروفیکی است که موجب افزایش نورونز و نورپلاستیسیته شده و یکی از

^۱ Brain-Derived Neurotrophic Factor

کنترل می‌کند. فعالیت ورزشی هم از جمله راه کارهایی است که می‌تواند موجب کاهش التهاب، افزایش BDNF و بهبودی سندروم متابولیک گردد [۸].

در سال‌های اخیر توجه محققان به بررسی تأثیر طب گیاهی در پیشگیری و درمان مشکلات مختلف معطوف شده است. مصرف آنتی‌اکسیدان‌ها و ضدالتهاب‌های موجود در طبیعت نمونه‌ای از این تدابیر است. از جمله مهمترین ضدالتهاب‌های موجود در طبیعت، کورکومینوئیدها هستند. زردچوبه حاوی گروهی از ترکیبات پلی‌فنولیک به نام کورکومینوئیدهاست و در بین کورکومینوئیدها، کورکومین رایج‌ترین و فراوانترین پلی‌فنول با خاصیت آنتی‌اکسیدانی و ضدالتهابی قوی است. بر اساس نتایج تحقیقات ماده مؤثر زردچوبه (کورکومین) قابلیت واکنشی بالا با مولکول‌های درگیر در التهاب دارد و پاسخ‌های التهابی را از طریق کاهش فعالیت آنزیم سیکلواکسیژناز^۲، لپوکسیژناز و آنزیم نیترواکساید سنتاز و کاهش تولید سایتوکاین‌های التهابی از جمله TNF- α ، اینترلوکین ۱-۲-۶-۸ و ۱۲ موجب می‌شود. کورکومین مانع از بیان فاکتور هسته‌ای NF- κ B (KB4) شده و فرایند التهاب و تومورزایی را مهار می‌کند [۹]. از این رو کورکومین علاوه بر فرایندهای التهابی، تولید سایتوکاین‌های پیش‌التهابی را نیز مهار می‌کند [۱۰]. برخی تحقیقات عدم فعالیت بدنی را- جدای از بحث اضافه وزن و چاقی- با اختلالات چربی‌های پلاسما و مقاومت به انسولین و افزایش سطوح شاخص‌های التهابی مرتبط می‌دانند. ورزش و فعالیت بدنی ابزار درمانی غیردارویی قدرتمندی برای کاهش چاقی و پیشگیری از اضافه وزن است که در تعدیل مقاومت به انسولین و کاهش پیشرفت عفونت‌ها و التهاب مزمن و بسیاری اختلالات متابولیکی مؤثر می‌باشد [۱۱]. لای^۲ و همکاران نیز به این نتیجه رسیدند که فعالیت بدنی و ورزش نقش بسیار مهمی

و در هیپوکامپ و قشر مخ به وفور یافت می‌شود. همچنین در گردش خون با مقادیر مختلف در سرم، پلاسما و پلاکت‌ها وجود دارد [۳]. اگرچه BDNF نقش حفاظتی عصبی واضحی دارد، ولی ممکن است در برخی از اختلالات غیرعصبی به عنوان تعدیل‌کننده عفونت و رگ‌زایی تومور به پاتوژنز کمک کند. سطوح بالای BDNF خون با افزایش بقای تومور و رشد آن در چندین بیماری نئوپلاستیک همراه است [۴]. افزایش سن همراه با التهاب خفیف بوده و سندروم متابولیک در افراد مسن مقدار و شدت این التهاب را افزایش می‌دهد. با افزایش التهاب میزان بیان BDNF کاهش و تخریب سلول‌های نرونی افزایش می‌یابد [۱]. لازم بذکر است که BDNF و عوامل التهابی مانند TNF- α قابلیت عبور از سد خونی-مغزی را دارند.

عامل نکروز توموری آلفا (TNF- α) هم یکی از سایتوکاین‌های پیش‌التهابی است که می‌تواند در فرآیند التهاب نقش داشته باشد و میزان افزایش یافته آن با حالت التهابی در افراد دارای سندروم متابولیک همراه است [۵]. بیان ژن این سایتوکاین عمدتاً در بافت چربی، لنفوسیت‌ها و فیبروبلاست‌ها مشاهده شده است. TNF- α موجب اختلال در مسیر پیام‌رسانی انسولین از جمله فسفوریلاسیون پروتئین سوپسترای گیرنده انسولین (IRS)^۱ می‌شود و در حالت‌های پاتولوژیک از قبیل التهاب مزمن و شروع واکنش‌های مرحله حاد بوسیله افزایش بقای سیگنالینگ التهابی و تحریک مرگ سلولی بویژه نکروز و آپوپتوز سلول‌های توموری نقش دارد [۶].

از طرفی سطوح گلوکز خون با سطوح BDNF در ارتباط می‌باشد، بطوریکه کاهش گلوکز خون موجب افزایش بیان BDNF می‌شود. همچنین با کاهش عوامل التهابی بیان NF- κ B کاهش می‌یابد که با کاهش بیان NF- κ B بیان BDNF افزایش می‌یابد [۷]. لازم به ذکر است NF- κ B ترکیب پروتئینی است که رونویسی DNA، تولید سیتوکین و بقای سلولی را

² Lavie

¹ Insulin Receptor Substrate

سالم، به این نتیجه دست یافتند که مصرف روزانه ۱۵۰ میلی گرم کورکومین همراه با فعالیت ورزشی هوازی ۳-۶ جلسه در هفته (هر جلسه به مدت ۴۰-۲۵ دقیقه) به مدت هشت هفته، شاخص توده بدن آزمودنی‌ها را به طور معناداری کاهش می‌دهد [۱۷]. در تحقیق چاندران^۳ و همکاران در زمینه بررسی تأثیر مصرف کورکومین بر بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید، نشان دادند مصرف روزانه ۵۰۰ میلی گرم کورکومین به کاهش شاخص‌های التهابی منجر شد [۱۸].

نظر به اینکه بیشتر تحقیقات به مطالعه اثر تمرینات هوازی یا مصرف کورکومین به تنهایی بر شاخص‌های التهابی یا BDNF پرداخته اند و مطالعه ای که ترکیبی از این روش‌ها را بر سطوح TNF- و BDNF در مردان مبتلا به سندروم متابولیک بررسی کرده باشد، مشاهده نشد. با توجه به نتایج پژوهش‌های انجام گرفته و تأکید بر این مسئله که تحقیقی در زمینه بررسی و مقایسه اثر مصرف کورکومین و تمرینات تناوبی با شدت متوسط توأم با هم بر روی نمونه انسانی وجود ندارد، این پژوهش بر آن شد تا تأثیر توأم کورکومین و تمرینات تناوبی با شدت متوسط را بر سطوح TNF- و BDNF در مردان مبتلا به سندروم متابولیک طی مدت هشت هفته بررسی نماید.

روش کار

تحقیق حاضر از نوع کاربردی و روش نیمه تجربی بوده که شامل پیش آزمون و پس آزمون با یک گروه کنترل و سه گروه تجربی می‌باشد. آزمودنی‌های پژوهش حاضر ۴۰ مرد مبتلا به سندروم متابولیک (با میانگین سنی $48 \pm 7/2$ سال) می‌باشند که توسط پزشک از لحاظ سوابق بیماری و ناراحتی‌های جسمانی، مشکلات روانشناختی، خواب و فشارخون معاینه شدند و در صورت نیاز از برخی از آنها تست سلامت قلب به

در کاهش التهاب و اکسیداسیون در بدن دارد، چرا که بدن‌بال فعالیت بدنی نوع سلول‌های سیستم ایمنی که عمدتاً در اطراف دستگاه گوارش بالغ می‌شوند تغییر می‌کند و در نتیجه بدن‌بال این مسئله از میزان التهاب در بدن کاسته می‌شود [۱۲]. کاظمی و همکاران نیز گزارش کردند که ۸ هفته تمرین تناوبی با شدت بالا توانسته سطوح TNF- و انسولین را در کودکان دارای اضافه وزن بطور معنی‌داری کاهش دهد [۱۳]. مطالب فوق الذکر نشان از تأثیر مثبت انجام فعالیت بدنی و مصرف کورکومین بر سطوح BDNF و اختلالات متابولیکی دارد، در حالی که تاکنون بسیار کم به تأثیر همزمان انجام تمرین ورزشی و مصرف کورکومین پرداخته شده است. تصور بر این است اعمال همزمان این دو مورد موجب بهبودی چشمگیر عملکرد شناختی شود. ابراهیمی و همکاران در تحقیق خود به تأثیر انجام هشت هفته تمرین مقاومتی بر سطوح BDNF و حافظه زنان میانسال مبتلا به سندروم متابولیک پرداختند و تغییر معنی‌داری در سطوح BDNF مشاهده نکردند [۱۴] در صورتی‌که بابایی و همکاران در تحقیق خود پس از انجام دو ماه تمرین هوازی با شدت ۶۰ تا ۷۰ درصد ضربان قلب ذخیره‌ای بر حافظه کوتاه مدت و میان مدت در مردان میانسال مبتلا به سندروم متابولیک، افزایش معنی‌دار سطوح BDNF را مشاهده نموده و اظهار کردند که بهبود حافظه با انجام تمرین ورزشی ممکن است از طریق مکانیسم‌های مرتبط با BDNF در افراد سالم روی داده باشد [۱۵]. همچنین بروکس^۱ و همکاران به بررسی تأثیر فعالیت هوازی با شدت متوسط با استفاده از دوچرخه کارسنج دستی پرداختند و تغییر معنی‌داری مبنی بر بهبود حافظه کوتاه مدت و بلند مدت مشاهده نکردند [۱۶]. سوگاوارا^۲ و همکاران در پژوهشی در زمینه بررسی برنامه تمرین استقامتی همراه با مصرف کورکومین در زنان یائسه

¹ Brooks

² Sugawara

³ Chandran

عمل آمد. هیچ یک از آزمودنی‌ها در طی یک سال گذشته، سابقه شرکت در فعالیت بدنی منظم نداشتند و پس از آگاهی کامل از روش اجرای تحقیق و پر کردن رضایت نامه مربوطه وارد تحقیق شدند. جهت غربالگری و شناسایی شاخص‌های خطر متابولیک از ملاک ATPIII¹ استفاده شد. افراد داوطلب در صورت دارا بودن سه و یا بیش از سه شاخص خطر متابولیک بر اساس ملاک ATPIII، به عنوان آزمودنی دارای سندروم متابولیک لحاظ شدند. شاخص‌های خطر عبارتند از: دور کمر بیش از ۹۴ سانتی‌متر، تری‌گلیسرید خون بیش از ۱۵۰ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر، HDL خون کمتر از ۴۰ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر، فشار خون بیش از ۱۳۰/۸۵ میلی‌مترجیوه و گلوکز خون ناشتای بالاتر از ۱۱۰ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر.

در این تحقیق برای ارزیابی ترکیبات بدن به ترتیب طول قد آزمودنی‌ها بوسیله قدسنج Seca217 (ساخت کشور آلمان) با حساسیت ۱ میلی‌متر، وزن بدن با ترازوی دیجیتالی Seca با دقت ۰/۱ کیلوگرم و درصد چربی و شاخص توده بدن توسط دستگاه Body Composition Analyzer (InBody-570) ساخت کره جنوبی) اندازه‌گیری شد. خاطر نشان می‌شود که تمامی اندازه‌گیری‌ها در حالی صورت گرفتند که آزمودنی‌ها از چهار ساعت قبل از آزمون از خوردن و آشامیدن خودداری کرده بودند و حتی‌الامکان مئانه، معده و روده آن‌ها تخلیه شده بود. ضربان قلب آزمودنی‌ها هم با استفاده از دستگاه ضربان سنج پلار (Polar ساخت فنلاند) اندازه‌گیری شد. ضربان قلب ذخیره نیز از طریق فرمول کاروون^۲ محاسبه گردید:

ضربان قلب استراحت + [(۶۰ تا ۷۰٪) × (ضربان قلب استراحت - حداکثر ضربان قلب)] = ۶۰ تا ۷۰٪ ضربان قلب ذخیره‌ای
ضربان قلب زمان بیدار شدن از خواب و قبل از برخاستن از رختخواب به حالت درازکشیده = ضربان قلب استراحت

ضمناً آزمودنی‌ها قبل از شروع پروتکل تمرینی (ابتدا، اواسط و انتهای هفته) مواد غذایی مصرفی روزانه خود را در برگه یادداشت ثبت نمودند و سپس کالری مواد غذایی مصرف شده در صبحانه، میان وعده‌ها، نهار و شام توسط نرم افزار N4 محاسبه گردید. نتایج نشان از عدم تفاوت معنی‌دار مقدار کالری دریافتی بین گروه‌ها بود [۱۹].

تردمیل)، سپس دویدن بصورت تناوبی در قالب سه ست با نسبت فعالیت به استراحت ۸ دقیقه به ۴ دقیقه و نهایتاً ۵ دقیقه سرد کردن بود. هر هفته ۱ دقیقه به تناوب‌های فعالیتی افزوده می‌شد [۲۰]، بطوری که در هفته آخر مدت زمان تناوب‌های فعالیتی به ۱۵ دقیقه رسید. لازم به ذکر است که ضربان قلب استراحتی، هر هفته چک شده و شدت برنامه تمرین از روی آن تنظیم می‌شد. گروه کنترل در این مدت هشت هفته‌ای، از انجام فعالیت بدنی غیرمعمول منظم اجتناب کردند. مصرف مکمل کورکومین (کپسول‌های سینا کورکومین، ساخت شرکت داروسازی مینو، تهران، ایران) گروه‌های مکمل و تمرین+مکمل هم روزانه ۲۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم از وزن بدن بود. لازم به ذکر است که مکمل همراه با وعده‌های اصلی غذایی دریافت می‌شد [۲۱].

آزمودنی‌ها بطور تصادفی در سه گروه تجربی تمرین+مکمل، گروه تمرین و گروه مکمل و یک گروه کنترل تقسیم شدند (n=۱۰). برنامه تمرینی که گروه‌های تمرین+مکمل و تمرین می‌بایست انجام می‌دادند شامل هشت هفته (هر هفته ۳ جلسه، بصورت یک روز در میان) دویدن به روش تناوبی بر روی تردمیل با شدت ۶۵ تا ۷۵ درصد از ضربان قلب ذخیره‌ای بود. هر جلسه تمرین هم شامل ۵ دقیقه گرم کردن (حرکات کششی و سپس راه رفتن روی

¹ Adult Treatment Panel iii

² Karvonen

پس از بررسی نرمال بودن توزیع داده‌های کسب شده توسط آزمون کولموگروف اسمیرنوف^۲، برای بررسی تغییرات بین گروهی از روش آماری تحلیل واریانس یک طرفه و برای مقایسه درون گروهی از آزمون آماری تی جفتی^۳ استفاده گردید. لازم بذکر است جهت مقایسه بین گروهی ابتدا اختلاف پیش آزمون و پس آزمون را محاسبه کرده و سپس توسط آزمون آماری تحلیل واریانس یک طرفه تجزیه و تحلیل شدند. سطح معنی‌داری ($p < 0.05$) در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

نتایج مقایسه درون گروهی شاخص‌های سندروم متابولیک و ترکیبات بدنی در جدول ۱ قابل مشاهده می‌باشد. نتایج آزمون آماری تی جفتی نشان داد (جدول ۱) که اعمال مداخله در هر سه گروه تجربی منجر به کاهش معنی‌دار فشارخون، تری‌گلیسرید، BMI^۴، وزن، دور کمر و درصد چربی بدن و افزایش معنی‌دار HDL می‌شود، البته تغییرات فشارخون در گروه مکمل معنی‌دار نبود ($p < 0.05$).

تغییرات TNF- (نمودار ۱) هنگام مقایسه درون گروهی در گروه‌های تمرین+مکمل ($p = 0.00$) و تمرین ($p = 0.00$) معنی‌دار بود. همچنین تغییرات BDNF (نمودار ۲) نیز به هنگام مقایسه درون گروهی در گروه‌های تمرین و مکمل ($p = 0.00$) و تمرین ($p = 0.00$) معنی‌دار مشاهده گردید. در صورتی که این تغییرات هم برای TNF- ($p = 0.19$) و هم BDNF ($p = 0.67$) در گروه مکمل معنی‌دار نبود ($p > 0.05$).

نتایج حاصل از آزمون آماری تحلیل واریانس یک طرفه به هنگام بررسی تغییرات بین گروهی نشان می‌دهد (جدول ۲) در گروه تمرین+مکمل نسبت به

تأثیرات حاد ورزش از جمله کوفتگی تاخیری و آسیب‌های احتمالی کوچک در ساختار عضله بر میزان TNF- و BDNF جمع‌آوری شد. خون‌گیری به صورت ناشتا و طی ساعات ۸ تا ۹ صبح در آزمایشگاه پزشکی به عمل آمد. در هر بار خونگیری، بخشی از نمونه‌های خونی سیاهرگ بازویی (۲ سی سی) در تیوب‌های حاوی ماده ضد انعقاد EDTA جمع‌آوری شدند و پس از سانتریفیوژ (۱۲ دقیقه با ۳۰۰۰ دور در هر دقیقه) و جداسازی پلاسما، مقدار گلوکز خون به روش گلوکز اکسیداز و نیمرخ چربی به روش آنزیماتیک استاندارد (کیت پارس آزمون، کرج، ایران) با استفاده از دستگاه اتوالایزر (Technicon, RA1000, USA) اندازه‌گیری شد. ضریب تغییرات این کیت در هر سنجش و بین سنجش‌های مختلف^۱ به ترتیب برای تری‌گلیسرید برابر با ۱/۸۲٪ و ۱/۶٪، برای قند خون برابر با ۱/۷۴٪ و ۱/۱۹٪ و برای HDL برابر با ۲/۱۵٪ و ۱/۲۸٪ بود (۸). بخش دیگری از نمونه‌های خونی (۴ سی سی) در تیوب‌های ویژه سرد شده (BD Vacutainer® SST II Advance) جمع‌آوری شدند و یک ساعت در دمای معمولی باقی ماندند تا لخته شوند و در ادامه پس از سانتریفیوژ (۱۲ دقیقه با دور ۳۰۰۰ در هر دقیقه) سرم به دست آمده در دمای ۸۰- درجه سلسیوس منجمد شد. سطوح پلاسمایی TNF- به روش الایزا توسط کیت انسانی ویژه سنجش مقدار TNF- شرکت Biosciences (دامنه ۵۰۰-۸ pg/ml) و حساسیت ۸ pg/ml) و مقادیر BDNF به روش الایزا با کیت ویژه (R&D BDNF ELISA kit, USA) با تکرار مضاعف با استفاده از دستگاه الایزا ریدر (Awareness: USA) اندازه‌گیری شد (با دامنه اندازه‌گیری ۷/۸ تا ۵۰۰ پیکوگرم بر میلی لیتر). لازم بذکر است که تحقیق حاضر دارای مجوز اخلاق به شناسه IR.umsu.rec.1396.54 از کمیته اخلاق پزشکی دانشگاه علوم پزشکی ارومیه می‌باشد.

¹ Inter-Assay Variation

² Kolmogorov-Smirnov Test

³ Paired Sample T Test

⁴ Body Mass Index

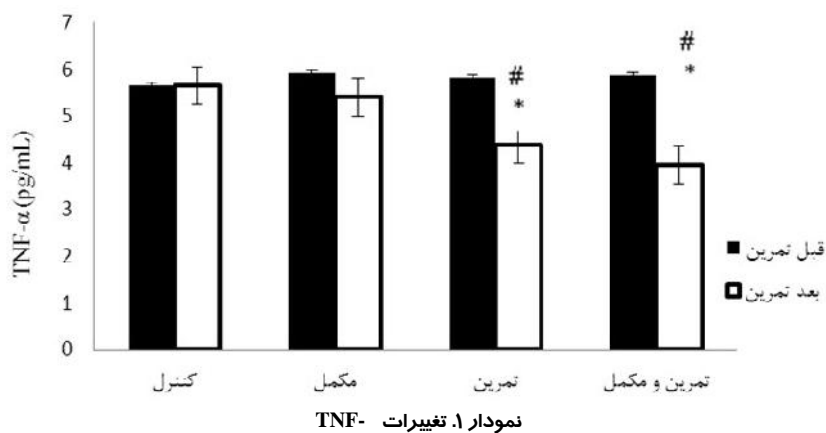
گروه تمرین و گروه مکمل میزان کاهش فشار خون (p=۰/۰۰۶ و p=۰/۰۰۱) و همچنین میزان افزایش HDL (p=۰/۰۰۸ و p=۰/۰۰۲) و BDNF (p=۰/۰۰۹) و معنی دار می باشد (p<۰/۰۰۵).

گروه تمرین و گروه مکمل میزان کاهش فشار خون (p=۰/۰۰۷ و p=۰/۰۰۱) و تری گلیسرید (p=۰/۰۰۰ و p=۰/۰۰۰) BMI، (p=۰/۰۰۰ و p=۰/۰۰۰) وزن (p=۰/۰۰۷ و p=۰/۰۰۰) و درصد چربی بدن (p=۰/۰۰۰ و p=۰/۰۰۰) و TNF-

جدول ۱. مقایسه درون گروهی (میانگین ± انحراف معیار) شاخص های سندروم متابولیک و ترکیب بدنی

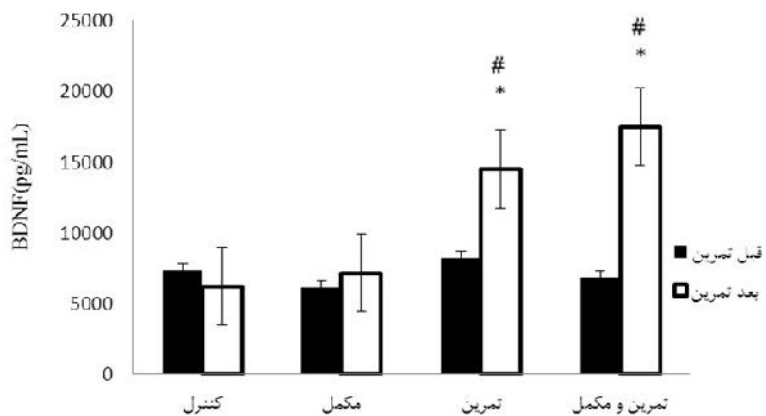
متغیر	زمان	گروه			
		تمرین+مکمل	Sig	تمرین	Sig
فشارخون (mmHg)	قبل تمرین	۱۴۴/۸۵±۱۲/۸۸	* / ۰۰	۱۴۴/۴۳±۱۵/۵۲	* / ۰۰
	بعد تمرین	۱۲۵/۵۲±۳/۷۲		۱۳۴/۲۷±۷/۰۷	
دور کمر (cm)	قبل تمرین	۱۰۶/۶۸±۷/۱۳	* / ۰۰	۱۰۶/۶۱±۶/۲۸	* / ۰۰
	بعد تمرین	۹۸/۱۱±۵/۳۵		۱۰۳/۱۱±۵/۶۱	
گلوکز (mg/dl)	قبل تمرین	۱۴۷/۸۵±۵۷/۵۹	* / ۰۱	۱۵۵/۰۲±۵۵/۸۹	* / ۰۲
	بعد تمرین	۱۰۶/۶۱±۹/۰۱		۱۳۷/۸۵±۵۴/۹۲	
تری گلیسرید (mg/dl)	قبل تمرین	۲۲۵/۲۷±۶۶/۷۵	* / ۰۰	۲۱۴/۱۱±۷۶/۹۴	* / ۰۰
	بعد تمرین	۱۵۸/۸۵±۴۲/۴۸		۲۰۱/۱۱±۷۱/۰۱	
HDL (mg/dl)	قبل تمرین	۴۹/۵۲±۷/۸۵	* / ۰۰	۴۸/۶۱±۷/۳۶	* / ۰۰
	بعد تمرین	۶۳/۱۸±۱۱/۷۴		۵۵/۶۸±۶/۹۷	
BMI (kg/m2)	قبل تمرین	۳۳/۰۹±۲/۷۵	* / ۰۰	۳۲/۷۳±۲/۱۰	* / ۰۰
	بعد تمرین	۳۰/۹۱±۲/۵۱		۳۱/۸۹±۲/۰۶	
وزن (Kg)	قبل تمرین	۹۱/۸۸±۵/۳۵	* / ۰۰	۹۱/۲۸±۵/۸۸	* / ۰۰
	بعد تمرین	۸۵/۸۰±۴/۸۳		۸۸/۹۰±۵/۵۲	
درصد چربی بدن	قبل تمرین	۳۷/۰۷±۴/۴۶	* / ۰۰	۳۶/۷۴±۵/۲۳	* / ۰۰
	بعد تمرین	۲۹/۶۸±۳/۵۷		۳۳/۷۳±۳/۹۵	

علامت * نشان دهنده معنی دار بودن تغییرات هنگام مقایسه درون گروهی می باشد. (p<۰/۰۰۵)



* نشان دهنده معنی دار بودن تغییرات درون گروهی (p<۰/۰۰۵)

نشان دهنده معنی دار بودن تغییرات بین گروهی نسبت به گروه های مکمل و کنترل (p<۰/۰۰۵)



نمودار ۲. تغییرات BDNF

* نشان دهنده معنی دار بودن تغییرات درون گروهی ($p < 0.05$)

نشان دهنده معنی دار بودن تغییرات بین گروهی نسبت به گروه های مکمل و کنترل ($p < 0.05$)

جدول ۲. مقایسه بین گروهی شاخص‌های سندروم متابولیک، BMI، وزن و درصد چربی بدن، TNF- و BDNF

متغیر	گروه	Sig	گروه	Sig	گروه	Sig
فشارخون	تمرین + مکمل	*0/01	تمرین	*0/00	مکمل	*0/00
	مکمل	*0/00	کنترل	*0/00	تمرین	*0/00
دور کمر	تمرین + مکمل	*0/00	تمرین	*0/00	مکمل	*0/00
	مکمل	*0/00	کنترل	*0/00	تمرین	*0/00
گلوکز	تمرین + مکمل	0/07	تمرین	0/49	مکمل	0/30
	مکمل	*0/00	کنترل	*0/00	تمرین	0/17
تری گلیسرید	تمرین + مکمل	*0/00	تمرین	*0/00	مکمل	0/09
	مکمل	*0/00	کنترل	*0/00	تمرین	0/44
HDL	تمرین + مکمل	*0/00	تمرین	*0/00	مکمل	0/95
	مکمل	*0/00	کنترل	*0/00	تمرین	*0/00
BMI (kg/m2)	تمرین + مکمل	*0/00	تمرین	*0/00	مکمل	0/06
	مکمل	*0/00	کنترل	*0/00	تمرین	*0/00
وزن (Kg)	تمرین + مکمل	*0/00	تمرین	*0/00	مکمل	0/08
	مکمل	*0/00	کنترل	*0/00	تمرین	*0/00
درصد چربی بدن	تمرین + مکمل	*0/00	تمرین	*0/00	مکمل	0/07
	مکمل	*0/00	کنترل	*0/00	تمرین	*0/00
TNF- (pg/mL)	تمرین + مکمل	*0/00	تمرین	*0/00	مکمل	*0/00
	مکمل	*0/00	کنترل	*0/00	تمرین	*0/00
BDNF (pg/mL)	تمرین + مکمل	*0/00	تمرین	*0/00	مکمل	*0/01
	مکمل	*0/00	کنترل	*0/00	تمرین	*0/00

بحث

از مهمترین یافته‌های تحقیق حاضر، تأثیر افزایشی معنی‌دار تمرینات تناوبی با شدت متوسط به تنهایی و در ترکیب با مکمل کورکومین بر سطوح سرمی BDNF می‌باشد. نتایج تحقیق حاضر همسو با نتایج سویجو^۱ و همکاران، اوصالی و همکاران، اریکسون^۲ و همکاران و چان^۳ و همکاران می‌باشد [۲۲-۲۵]. سویجو و همکاران، به بررسی تأثیر ۱۴ روز تمرینات اختیاری دویدن هوازی و مقاومتی روی چرخ گردان بر غلظت عامل نروتروفیک مشتق از مغز هیپوکمپ موش‌ها پرداختند. نتایج مطالعه آنها افزایش معنادار مقادیر عامل نروتروفیک مشتق از مغز را در پی ۱۴ روز دویدن هوازی و مقاومتی در مقایسه با گروه کنترل نشان داد. اما این افزایش در گروه تمرین هوازی نسبت به مقاومتی بیشتر بود. نکته جالب توجه این مطالعه این بود که محققان همبستگی مثبت معناداری را بین مقادیر BDNF و حجم کار در گروه هوازی مشاهده کردند، ولی هیچ همبستگی بین BDNF و تمرین مقاومتی فزاینده مشاهده نشد. نتایج این تحقیق حاکی از آن است که شکل‌پذیری عصبی ناشی از ورزش استقامتی به طور بالقوه ای افزایش می‌یابد. ممکن است آستانه‌ای از شدت و مدت فعالیت وجود داشته باشد که تا قبل از آن القای عامل نروتروفیک مشتق از مغز تحریک نشود. همچنین به نظر می‌رسد که سطحی از آستانه فعالیت وجود داشته باشد که فراتر از آن سطوح BDNF رو به کاهش می‌گذارد. این یافته نشان می‌دهد که هر نوع برنامه تمرینی ساز و کارهای مختلفی را در بر می‌گیرد. اوصالی و همکاران، تمرین هوازی بمدت سه ماه و شش ماه با شدت متوسط را موثر بر افزایش سطوح BDNF زنان ۶۵-۵۰ ساله مبتلا به سندروم متابولیک گزارش کردند. آنها علت بهبود عملکرد حافظه و افزایش

سطوح BDNF را کاهش درصد چربی، سایز دور کمر، BMI، گلوکز خون و افزایش HDL گزارش نمودند [۲۳]. اریکسون و همکاران یک سال تمرین هوازی با شدت متوسط را موثر بر افزایش سطوح BDNF و عملکرد شناختی گزارش کردند. اریکسون و همکاران علت بهبود حافظه را افزایش معنی‌دار حجم مغز و BDNF بیان نمودند [۲۲]. چان و همکاران با بررسی ارتباط بین BDNF و روش‌های سالم زندگی در ۸۵ آزمودنی انسانی سالم، گزارش کردند آزمودنی‌هایی که تواتر تناوب‌های فعالیت بدنی آنها در حد متوسط بود، سطح سرمی BDNF بالاتری نسبت به گروهی که بیش از ۳۰ بار در ماه به فعالیت می‌پرداختند، داشتند [۲۵]. از طرفی نتایج تحقیق حاضر همسو با نتایج جوائنکت^۴ و همکاران، ابراهیمی و همکاران و بابایی و همکاران نیست [۱۴، ۱۵، ۲۶]. جوائنکت و همکاران اثر ۱۰ هفته تمرین مقاومتی منظم روی غلظت سرمی BDNF را بررسی کردند که تغییر معناداری در غلظت سرمی آن مشاهده نشد [۲۶]. بابایی و همکاران شش هفته تمرین هوازی با شدت متوسط را موثر بر بهبود سطوح BDNF و حافظه گزارش نکردند. علت عدم تأثیر تمرین در تحقیق بابایی و همکاران شاید این باشد که در ابتدای تحقیق اثرات منفی سندروم متابولیک بر عملکرد حافظه آزمودنی‌ها هنوز به مرحله بحرانی نرسیده بود. شاید بالا بودن سطح BDNF در مرحله پیش آزمون تحقیق بابایی و همکاران به نوعی پاسخ جبرانی در راستای مقابله با کاهش ظرفیت شناختی پیش آزمون افراد مبتلا به سندروم متابولیک باشد. همچنین این احتمال وجود دارد که شش هفته تمرین هوازی برای بهبود معنی‌دار سطوح BDNF و عملکرد حافظه کم باشد [۱۵]. همچنین ابراهیمی و همکاران نیز هشت هفته تمرین مقاومتی را موثر بر افزایش BDNF گزارش نکردند. نوع و شدت تمرین و

¹ Suijo² Erickson³ Chan⁴ Goekint

پیشرفته نبودن عارضه سندروم متابولیک در آزمودنی‌های ابراهیمی و همکاران می‌تواند از علل عدم همخوانی نتایج باشد [۱۴]. در بافت مغزی، مکمل‌های آنتی‌اکسیدانی مانند کورکومین می‌توانند روی شکل‌پذیری سیناپسی و شناخت از طریق مکانیسم‌های دخیل در تعادل انرژی اثر گذارند. مکانیسم‌هایی که روی متابولیسم انرژی و انعطاف‌پذیری سیناپسی اثر می‌گذارند؛ به عنوان چارچوب تاثیر استرس سلولی روی عملکرد شناختی مطرح می‌باشند به خصوص، نوروتروفین‌ها به عنوان عوامل اصلی در این معادله محسوب می‌شوند که می‌توانند عوامل محیطی و سلامت روانی را نیز به هم مرتبط سازند [۱۵]. کورکومین موجب کاهش آسیب اکسایشی، التهاب و اختلالات شناختی می‌شود. اگرچه مکانیسم سلولی و مولکولی اثر حفاظت عصبی کورکومین هنوز شناخته نشده است؛ اما شواهد زیادی نشان دادند که نوروتروفین‌ها نقش مهمی در حفظ و بقای سلول‌های عصبی پستانداران ایفا می‌کنند [۱۸]. BDNF عضوی از خانواده نوروتروفین است که باعث رشد نورون‌های نابالغ و تنظیم بقاء و عملکرد نورون‌های بالغ می‌شود. کورکومین باعث تحریک سنتز BDNF و نوروترنژ می‌شود. زو^۱ و همکاران پیشنهاد کردند که اثر حفاظت عصبی کورکومین می‌تواند از طریق مسیر علامت دهی BDNF/TrkB صورت گیرد [۲۱].

همچنین نتایج پژوهش حاضر نشان داد که هشت هفته مداخله تمرینی و مکمل‌یاری کورکومین تأثیر معناداری بر کاهش سطوح سرمی TNF- داشته است. این نتایج با نتایج اسپوزیتو^۲ و همکاران، و گیلن^۳ و همکاران همسو می‌باشد که علت کاهش عوامل پیش‌التهابی را مربوط به تاثیر ورزش بر کاهش درصد چربی بدن، فشار خون، کاهش دور کمر، BMI

می‌دانند [۲۷، ۲۸]. از مکانیسم‌های مؤثر در کاهش التهاب به وسیله ورزش بهبود عملکرد سلول‌های آندوتلیال می‌باشد. تمرین ورزشی به طور مستقیم احتمالاً از طریق کاهش تولید سایتوکاین بافت آدیپوز، عضله، و سلول‌های تک هسته‌ای و به طور غیرمستقیم به وسیله افزایش حساسیت‌های انسولینی، افزایش عملکرد آندوتلیال و کاهش وزن بدن موجب کاهش عوامل پیش‌التهابی می‌گردد. استین اسوولد^۴، کریستینسن^۵ و همکاران، و لی^۶ و همکاران عدم تاثیر سه ماه تمرین استقامتی را بر میزان عوامل التهابی گزارش کردند که با نتایج تحقیق حاضر همخوانی ندارد [۳۱-۲۹]. علت عدم همخوانی نتایج را می‌توان مربوط به تفاوت مدت زمان تمرین در هر جلسه، تفاوت در زمان خونگیری و تفاوت سطوح عوامل پیش‌التهابی در پیش‌آزمون و بلا بودن فشار خون، تری‌گلیسرید، سایز دور کمر نسبت به تحقیق حاضر دانست.

نتایج حاصله و قرارگیری آن‌ها در کنار هم موجب روشن شدن مکانیسم‌های تاثیر ورزش و مصرف کورکومین بر عملکرد حافظه می‌شود. با این تفسیر که کاهش معنی‌دار گلوکز خون، تری‌گلیسرید، اندازه دور کمر، فشار خون و درصد چربی پس از هشت هفته مداخله موجب کاهش TNF- شد و کاهش عوامل التهابی در ارتباط با افزایش سطوح BDNF می‌باشد. کاهش عوامل التهابی با مهار NF- B موجب افزایش بیان BDNF می‌گردد. کاهش عوامل التهابی در سیتوپلاسم، فعالیت NF- B را در دو مرحله متوقف می‌کند؛ از طریق توقف فعالیت IKK و بوسیله جلوگیری از اتصال NF- B به DNA [۳۲]. لازم بذکر است مصرف کورکومین نیز موجب کاهش بیان عوامل التهابی و رونویسی NF- B می‌شود [۳۳].

⁴ Stensvold

⁵ Christiansen

⁶ Lee

¹ Xu

² Esposito

³ Gielen

نتیجه گیری

نهایتاً می‌توان نتیجه گیری کرد انجام هشت هفته تمرین تناوبی با شدت متوسط به همراه مصرف کورکومین موجب کاهش معنی‌دار درصد چربی، فشار خون، وزن، تری گلیسرید و BMI گردید که همین تغییرات از عوامل و دلایل کاهش TNF- در تحقیق حاضر می‌باشد. کاهش گلوکز و عوامل التهابی در اثر هشت هفته مداخلات فوق را نیز می‌توان از دلایل افزایش BDNF بیان کرد.

تشکر و قدر دانی

نویسنده مقاله بر خود لازم می‌داند مراتب تشکر و قدردانی خود را از معاونت محترم آموزشی و پژوهشی و همکاران محترم مدیریت امور پژوهشی دانشگاه صنعتی ارومیه و همچنین کلیه آزمودنی‌های شرکت کننده در تحقیق اعلام دارد. لازم به ذکر است که پژوهش حاضر بصورت مستقل و با هزینه شخصی انجام شده و مستخرج از پایان نامه یا طرح تحقیقاتی نمی‌باشد.

References

- 1- Patanella AK, Zinno M, Quaranta D, Nociti V, Frisullo G, Gainotti G, et al. Correlations between peripheral blood mononuclear cell production of bdnf, TNF-alpha, IL-6, IL-10 and cognitive performances in multiple sclerosis patients. *J Neurosci Res*. 2010 Apr;88(5):1106-12.
- 2- Marosi K, Mattson MP. BDNF mediates adaptive brain and body responses to energetic challenges. *Trends Endocrinol Metab*. 2014 Feb;25(2):89-98.
- 3- Mirisis AA, Alexandrescu A, Carew TJ, Kopec AM. The contribution of spatial and temporal molecular networks in the induction of long-term memory and its underlying synaptic plasticity. *AIMS neurosci*. 2016 Oct;3(3):356-384.
- 4- Tajbakhsh A, Mokhtari-Zaer A, Rezaee M, Afzaljavan F, Rivandi M, Hassanian SM, et al. Therapeutic potentials of BDNF/TrkB in breast cancer; current status and perspectives. *J Cell Biochem*. 2017 Sep;118(9):2502-2515.
- 5- Bennett G, Strissel KJ, DeFuria J, Wang J, Wu D, Burkly LC, et al. Deletion of TNF-like weak inducer of apoptosis (TWEAK) protects mice from adipose and systemic impacts of severe obesity. *Obesity (Silver Spring)*. 2014 Jun;22(6):1485-94.
- 6- An JN, Yoo KD, Hwang JH, Kim HL, Kim SH, Yang SH, et al. Circulating tumour necrosis factor receptors 1 and 2 predict contrast-induced nephropathy and progressive renal dysfunction: A prospective cohort study. *Nephrology (Carlton)*. 2015 Aug;20(8):552-9.
- 7- Meek TH, Wisse BE, Thaler JP, Guyenet SJ, Matsen ME, Fischer JD, et al. BDNF action in the brain attenuates diabetic hyperglycemia via insulin-independent inhibition of hepatic glucose production. *Diabetes*. 2013 May;62(5):1512-8.
- 8- Osali A, Choobineh S, Soori R, Ravasi AA, Mostafavi H. The effect of three months of aerobic exercise with moderate intensity on IL-6, IL-10, and cognitive performance in 50-65 year old women with metabolic syndrome. *ZUMS J*. 2016 Summer;25(110):1-12. [Full text in persian]
- 9- Cho YJ, Yi CO, Jeon BT, Jeong YY, Kang GM, Lee JE, et al. Curcumin attenuates radiation-induced inflammation and fibrosis in rat lungs. *Korean J Physiol Pharmacol*. 2013 Aug;17(4):267-74.
- 10- Aggarwal BB, Gupta SC, Sung B. Curcumin: an orally bioavailable blocker of TNF and other pro-inflammatory biomarkers. *Br J Pharmacol*. 2013 Aug;169(8):1672-92.
- 11- Eckardt K, Taube A, Eckel J. Obesity-associated insulin resistance in skeletal muscle: role of lipid accumulation and physical inactivity. *Rev Endocr Metab Disord*. 2011 Sep;12(3):163-72.
- 12- Lavie CJ, Church TS, Milani RV, Earnest CP. Impact of physical activity, cardiorespiratory fitness, and exercise training on markers of inflammation. *J Cardiopulm Rehabil Prev*. 2011 May-Jun;31(3):137-45.
- 13- Kazemi A, Rahmati M, Faryabi M. Effect of eight weeks High intensity Interval Training (HIT) on Body weight and serum levels of TNF- , insulin and lipid profile in obese children. *Razi J Med Sci*. 2016 Jan;22(139):1-7. [Full text in persian]

- 14- Ebrahimi M, Mirzaali P, Avandi M. Effect of 8 weeks resistance training on serum BDNF level and memory performance in middle-aged women with metabolic syndrome. *J Sports Physiol Exerc.* 2016 sep 20;17(1):1313-1324. [Full text in persian]
- 15- Babaei P, damirchi A, Azali Alamdari K. Effects of endurance training and detraining on serum BDNF and memory performance in middle aged males with metabolic syndrome. *Iran J Endocrinol Metab.* 2013 Aug;15(2):132-42. [Full text in persian]
- 16- Brooks H, Landry K, Malas K, Rihal N, Umhoefer H. The effects of moderate aerobic activity on short-term and long-term memory. *JASS.* 2015 Jul;20(1):1-16.
- 17- Sugawara J, Akazawa N, Miyaki A, Choi Y, Tanabe Y, Imai T, et al. Effect of endurance exercise training and curcumin intake on central arterial hemodynamics in postmenopausal women: pilot study. *J Am Soc Hypertens.* 2012 Jun;25(6):651.
- 18- Chandran B, Goel A. A randomized, pilot study to assess the efficacy and safety of curcumin in patients with active rheumatoid arthritis. *Phytother Res.* 2012 Nov;26(11):1719-25.
- 19- Osali A, Eskandari M. The Effect of three months aerobic exercise with moderate intensity on serum BDNF and TNF- in women with metabolic syndrome. *MJMS.* 2017 Sep;59(4):242-51. [Full text in persian]
- 20- Rognmo Q, Hetland E, Helgerud J, Hoff J, Slqrdahl SA. High intensity aerobic interval exercise is superior to moderate intensity exercise for increasing aerobic capacity in patients with coronary artery disease. *Eur J Prev Cardiol.* 2004 Jun;11(3):216-22.
- 21- Xu Y, Ku B, Cui L, Li X, Barish PA, Foster TC, et al. Curcumin reverses impaired hippocampal neurogenesis and increases serotonin receptor 1A mRNA and brain-derived neurotrophic factor expression in chronically stressed rats. *Brain Res.* 2007 Aug;1162:9-18.
- 22- Erickson KI, Voss MW, Prakash RS, Basak C, Szabo A, Chaddock L, et al. Exercise training increases size of hippocampus and improves memory. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2011 Feb 15;108(7):3017-22.
- 23- Osali A, Choobineh S, Soori R, Ravasi A. A, Mostafavi H. The effect of twelve weeks aerobic exercise with moderate intensity on BDNF, and Short-term memory in 50-65 years old women with syndrome metabolic. *J Sports Physiol Exerc.* 2016 Feb; 34(3):154-71. [Full text in persian]
- 24- Suijo K, Inoue S, Ohya Y, Odagiri Y, Takamiya T, Ishibashi H, et al. Resistance exercise enhances cognitive function in mouse. *Int J Sports Med.* 2013 Apr;34(4):368-75.
- 25- Chan KL, Tong KY, Yip SP. Relationship of serum brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and health-related lifestyle in healthy human subjects. *Neurosci lett.* 2008 Dec;447(2):124-8.
- 26- Goekint M, De Pauw K, Roelands B, Njemini R, Bautmans I, Mets T, et al. Strength training does not influence serum brain-derived neurotrophic factor. *Eur J Appl Physiol.* 2010 Sep;110(2):285-93.
- 27- Esposito K, Pontillo A, Di Palo C, Giugliano G, Masella M, Marfella R, et al. Effect of weight loss and lifestyle changes on vascular inflammatory markers in obese women: a randomized trial. *JAMA.* 2003 Apr;289(14):1799-804.
- 28- Gielen S, Adams V, Möbius-Winkler S, Linke A, Erbs S, Yu J, et al. Anti-inflammatory effects of exercise training in the skeletal muscle of patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2003 Sep 3;42(5):861-8
- 29- Stensvold D, Slqrdahl SA, Wislqff U. Effect of exercise training on inflammation status among people with metabolic syndrome. *Metab Syndr Relat Disord.* 2012 Aug;10(4):267-72.
- 30- Christiansen T, Paulsen SK, Bruun JM, Pedersen SB, Richelsen B. Exercise training versus diet-induced weight-loss on metabolic risk factors and inflammatory markers in obese subjects: a 1- week randomized intervention study. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2010 Apr;298(4):E824-E31.
- 31- Lee SS, Yoo JH, Kang S, Woo JH, Shin KO, Kim KB, et al. The effects of 12 weeks regular aerobic exercise on brain-derived neurotrophic factor and inflammatory factors in juvenile obesity and type 2 diabetes mellitus. *J Phys Ther Sci.* 2014 Aug;26(8):1199-204.
- 32- Schottelius AJ, Mayo MW, Sartor RB, Baldwin AS. Interleukin-10 signaling blocks inhibitor of kappaB kinase activity and nuclear factor kappaB DNA binding. *J Biol Chem.* 1999 Nov;274(45):31868-74.
- 33- Kulkarni S, Dhir A, Akula KK. Potentials of Curcumin as an antidepressant. *Sci World J.* 2009 Nov;9:1233-41.