

## *The Effect of 4 Weeks of Flaxseed Extract Supplementation on Serum Concentration of Brain-Derived Neurotrophic Factor and C-Reactive Protein*

Hossein Nazari<sup>1\*</sup>, Eisa Tahmasbpour<sup>2</sup>, Ziya Fallah Mohammadi<sup>1</sup>, Ghasem Mohammadpour<sup>3</sup>, Shamseddin Rahimizadeh<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Department of Sport Physiology, Faculty of Physical Education & Sport Sciences, University of Mazandaran, Babolsar, Iran.

<sup>2</sup>Chemical Injuries Research Center, Baqiyatallah University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

<sup>3</sup>Department of Biology, Sari Branch, Islamic Azad University, Sari, Iran.

<sup>4</sup>Department of Sport Physiology, Shiraz University, Shiraz, Iran.

\*Corresponding Author: Hossein Nazari, Department of Sport Physiology, Faculty of Physical Education & Sport Sciences, University of Mazandaran, Babolsar, Iran.

Email: knazari66@yahoo.com

Received: 21 Dec, 2015

Accepted: 25 Jan, 2016

### **Abstract**

**Background and Objective:** Omega-3 Supplementation has different effects on the body. Therefore, this study was carried out with the aim of investigating the effect of 4 weeks of flaxseed extract supplementation on serum concentrations of Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and C-reactive protein (CRP).

**Methods:** In this double-blind study, 24 male students (mean age, 23.21±1.98) were randomly divided into two groups, including flaxseed extract (n=12) and placebo (n=12). After 4 weeks of supplementation with flaxseed extract, serum levels of BDNF and CRP was measured in fasting state. BDNF level was measured using an enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) kit, and CRP level was measured using an immunoturbidimetric assay kit. Data were analyzed using t-test. The level of significance was set at p<0.05.

**Results:** After four weeks of supplementation with flaxseed extract the mean serum level of BDNF significantly increased (p<0.001), but no significant change was observed in the serum level of CRP (p<0.591).

**Conclusion:** It seems that supplementation with flaxseed extract through increasing BDNF level is useful for the improvement of cognitive and functional benefits of the brain.

**Keywords:** Brain-derived neurotrophic factor; C-reactive protein; Flax; Omega-3.

## تأثیر ۴ هفته مصرف عصاره کتان بر غلظت سرمی فاکتور نوروتروفیک مشتق از مغز و پروتئین واکنشگر C-

حسین نظری<sup>۱\*</sup>، عیسی طهماسب پور<sup>۲</sup>، ضیاء فلاح محمدی<sup>۱</sup>، قاسم محمدپور<sup>۳</sup>، شمس الدین رحیمی زاده<sup>۴</sup>

### چکیده

**زمینه و هدف:** مصرف امگا-۳، تأثیرات گوناگونی بر بدن می‌گذارد. این پژوهش با هدف بررسی تأثیر ۴ هفته مصرف عصاره کتان بر غلظت سرمی فاکتور نوروتروفیک مشتق از مغز (BDNF) و پروتئین واکنشگر C- (CRP) انجام شد.

**روش بررسی:** در این مطالعه دو سویه کور، ۲۴ دانشجوی مرد (با میانگین سنی  $23/21 \pm 1/98$ ) به صورت تصادفی به دو گروه دریافت‌کننده عصاره کتان (۱۲ نفر) و دارونما (۱۲ نفر) تقسیم شدند. پس از ۴ هفته مصرف عصاره کتان، غلظت BDNF و CRP سرم در حالت ناشتا اندازه‌گیری شد. غلظت BDNF سرم با استفاده از کیت آزمایشگاهی، روش ELISA و غلظت CRP سرم با استفاده از کیت آزمایشگاهی و روش ایمونوتوریدیمتری اندازه‌گیری شد. داده‌ها به کمک آزمون تی تست آنالیز شدند. سطح معنی‌داری،  $p < 0/05$  در نظر گرفته شد.

**یافته‌ها:** سطوح سرمی BDNF، پس از ۴ هفته مصرف عصاره کتان در مقایسه با گروه کنترل، افزایش معنی‌داری داشت ( $p = 0/001$ )، اما تغییر معنی‌داری در غلظت سرمی CRP مشاهده نشد ( $p = 0/591$ ).

**نتیجه‌گیری:** به نظر می‌رسد مصرف عصاره کتان می‌تواند از طریق افزایش BDNF، برای گسترش فواید شناختی و عملکردی مغز مفید باشد.

**کلید واژه‌ها:** فاکتور نوروتروفیک مشتق از مغز؛ پروتئین واکنشگر - C؛ کتان؛ امگا-۳.

لطفاً به این مقاله به صورت زیر استناد نمایید:

Nazari H, Tahmasbpour E, Fallah Mohammadi Z, Mohammadpour Gh, Rahimizadeh Sh. The effect of 4 weeks of flaxseed extract supplementation on serum concentration of brain-derived neurotrophic factor and C-Reactive protein. Qom Univ Med Sci J 2017;10(11):9-16. [Full Text in Persian]

گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه مازندران، بابلسر، ایران.

مرکز آسیب‌های شیمیایی، دانشگاه علوم پزشکی بقیه‌اله، تهران، ایران.

گروه زیست‌شناسی، واحد ساری، دانشگاه آزاد اسلامی، ساری، ایران.

گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشگاه شیراز، شیراز، ایران.

\* نویسنده مسئول مکاتبات:

حسین نظری، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه مازندران، بابلسر، ایران؛

آدرس پست الکترونیکی:  
knazari66@yahoo.com

تاریخ دریافت: ۹۴/۱۰/۱

تاریخ پذیرش: ۹۴/۱۲/۶

## مقدمه

عامل نوروتروفیک مشتق از مغز (BDNF)، یکی از فاکتورهای رشد عصبی است که اولین بار در سال ۱۹۸۲ کشف شد (۱). این فاکتور در سراسر مغز به وفور یافت می‌شود و بیشترین بیان آن در هیپوکامپ، کورتکس مغز، مخچه، تالاموس، هیپوتالاموس و استریاتوم روی می‌دهد (۴-۲). همچنین این پروتئین قادر است اعمال متنوعی از جمله، بقای عصبی، نورونز، مرگ سلولی، رشد اکسونی، پیوستگی و شکل‌پذیری را میانجیگری کند. محرک‌های فیزیولوژیکی متعددی از جمله درونداد نوری در چشم و تحریکات سریع یا ورزش، سنتز BDNF را تحت تأثیر قرار می‌دهد (۵). این پروتئین نه تنها مانع از تحلیل عصبی می‌گردد؛ بلکه شکل‌گیری عصبی را به طور قابل ملاحظه‌ای تحت تأثیر قرار می‌دهد. مطالعات اخیر نشان داده‌اند کاهش غلظت این پروتئین می‌تواند منجر به اثرات پاتولوژیک نورونی از جمله افسردگی شدید و آلزایمر شود (۶، ۷). همچنین پروتئین BDNF قادر است از طریق تنظیم سطح سلولی سایتوکاین‌ها، مغز را در برابر التهاب‌های ایسکمیک در زمان سکنه مغزی محافظت کند (۸، ۹). یکی از شاخص‌های مهم التهابی، پروتئین واکنشی C (CRP) بوده که معمولاً در پاسخ به میانجیگرهای التهابی در کبد، تولید شده و به خون ریخته می‌شود (۱۰، ۱۱). از آنجایی که سطح CRP جریان خون سریعاً در پی آغاز ضایعه بافتی، افزایش و به محض بهبودی کاهش می‌یابد، اندازه‌گیری این پروتئین بهترین راه برای تشخیص ضایعات بافتی محسوب می‌شود (۱۲، ۱۳). البته علاوه بر نقش التهابی، CRP قادر است از طریق مکانیسم‌های مختلف از جمله کاهش تولید نیتریک اکساید (NO)، افزایش چسبندگی مولکول‌ها و تغییر جذب لیپوپروتئین با چگالی پایین (LDL) توسط ماکروفاژها باعث تخریب دیواره رگ‌ها گردد (۱۷-۱۴). مطالعات اخیر نشان داده‌اند یکی از انواع مکمل‌های غذایی که می‌تواند میزان فاکتورهای التهابی را کاهش و سطح BDNF را افزایش دهد، اسید چرب امگا-۳ می‌باشد (۲۰-۱۸). این مکمل غذایی نه تنها در عملکرد صحیح دستگاه‌های مختلف بدن نظیر دستگاه عصبی، تناسلی، ایمنی و قلب و عروق، نقش بسیار مهمی دارد؛ بلکه در برخی از فرآیندهای بیوشیمیایی همچون تقسیم سلولی، تنظیم فشار خون و گاهی بهبود التهاب نیز مشارکت

می‌کند (۲۴-۲۱). امگا-۳ در انواعی از ترکیبات غذایی، به ویژه ترکیبات گیاهی کتان یافت می‌شود. کتان یا بزرک، یک دانه روغنی است که تقریباً ۵۷٪ کل اسیدهای چرب آن از نوع امگا-۳ است. مطالعات انجام‌شده نشان می‌دهد امگا-۳ موجود در کتان سبب کاهش سرعت تشکیل کلون‌های سرطانی، جلوگیری از سرطان سینه، کاهش کلسترول، بهبود دیابت و مقاومت ایمنولوژیکی بدن در برابر عوامل خطرزا می‌شود (۲۵-۲۹). بنابراین، با توجه به نقش احتمالی BDNF در مقابله با التهاب، همچنین اثر ضدالتهابی احتمالی عصاره کتان به علت درصد بالای امگا-۳ آن، این مطالعه با هدف بررسی تغییرات CRP و BDNF در پی ۴ هفته مصرف عصاره کتان انجام گرفت.

## روش بررسی

این مطالعه دو سویه کور در سال ۱۳۹۱ در دانشگاه مازندران (بابلسر) انجام شد. قبل از شروع مطالعه، پرسشنامه‌ای شامل اطلاعاتی درباره رشته تحصیلی، مصرف سیگار، سابقه بیماری‌های خاص و مصرف مکمل‌های ضدالتهابی تهیه گردید. پس از بررسی‌های اولیه، تنها ۲۴ نفر از دانشجویان مرد رشته تربیت بدنی دانشگاه مازندران که از سلامت جسمانی برخوردار بودند، انتخاب و وارد مطالعه شدند. روش طرح مطالعاتی و خطرات احتمالی آن، قبل از شروع دوره پژوهش برای آزمودنی‌ها، تشریح شد و سپس فرم رضایت را آگاهانه تکمیل و امضا کردند. این تحقیق زیر نظر کمیته اخلاق دانشگاه مازندران انجام شد و یک هفته قبل از اجرای پژوهش، معاینات پزشکی جهت تعیین سلامت صورت گرفت. پس از آن اطلاعات عمومی و بدنی شرکت‌کنندگان شامل: سنجنش قد، وزن، توده چربی بدن با استفاده از کالیپر، اندازه‌گیری و ثبت گردید. پس از بررسی‌های انجام‌شده، متقاضیان به صورت تصادفی به دو گروه دریافت‌کننده عصاره کتان (۱۲ نفر) و گروه دارونما (۱۲ نفر) تقسیم شدند. کل مقدار روزانه مصرفی مکمل عصاره کتان (تولیدشده به روش کلدپرس یا فشردن دانه، در کارخانه باریج اسانس کاشان)، ۳۰۰۰ میلی‌گرم بود که در سه کپسول ژله‌ای، تهیه و ۳ بار در روز بعد از هر غذا توسط شرکت‌کنندگان مصرف شد. کپسول‌های ژله‌ای دارونما با همان مقدار شامل نشاسته همراه با زعفران طبیعی به مقدار خیلی کم

شرکت بیونیک (Bionic، ایران)، با دامنه تغییرات ۶-۲ میلی گرم برلیتر و حساسیت ۰/۰۱ میلی گرم برلیتر، اندازه گیری شد. در این مطالعه یافته‌ها به صورت میانگین  $\pm$  انحراف معیار ارائه شده‌اند. داده‌ها با استفاده از آزمون کلموگروف-اسمیرنوف (جهت بررسی توزیع طبیعی نرمال داده‌ها) و آزمون تی مستقل (برای مقایسه میانگین اختلاف بین گروه‌ها) آنالیز شدند. سطح معنی داری،  $p < 0/05$  در نظر گرفته شد.

### یافته‌ها

میانگین سنی گروه‌های مکمل و کنترل به ترتیب برابر با  $24/7 \pm 1/9$  و  $23/8 \pm 2/5$  سال و میانگین قد آنها نیز به ترتیب برابر با  $175/7 \pm 2/0$  و  $178/5 \pm 7/1$  سانتی متر بود. میانگین وزن، شاخص توده بدنی و درصد چربی، قبل و بعد از مصرف عصاره کتان بین دو گروه کنترل و مکمل، مقایسه گردید. بین دو گروه در میزان میانگین این پارامترها، قبل و بعد از دوره، هیچ گونه تفاوت معنی داری مشاهده نشد. از طرفی، میانگین این متغیرها در هر گروه قبل و بعد از دوره نیز معنی داری نبود (جدول).

جهت رنگ‌دهی ترکیب شد تا از نظر ظاهر و مزه با کپسول عصاره کتان مشابه باشد. سپس کپسول‌ها به وسیله دستیاران محقق و به شیوه دوسوکور هر هفته یک بار در جعبه‌های شبیه به هم، بین شرکت کنندگان توزیع گردید.

برای اندازه‌گیری غلظت BDNF و CRP سرم، نمونه‌های خون در مرحله پیش و پس از آزمون (به دنبال ۴ هفته تمرین) در پی ۱۲ ساعت ناشتایی شبانه از بخش ورید آنتی کوییتال، جمع‌آوری و به داخل لوله‌های سرمی از پیش سرد شده، اضافه گردید و اجازه داده شد تا به مدت یک ساعت در دمای اتاق لخته شود. سرم به دست آمده به لوله‌های مخصوص، منتقل و در دمای  $-80^{\circ}\text{C}$  درجه سانتیگراد نگهداری شد تا برای بررسی‌های بعدی مورد استفاده قرار گیرد. غلظت BDNF سرم آزمودنی‌ها به وسیله روش آنزیم لینک ایمنونواسی (ELISA) و با استفاده از دستورات شرکت سازنده کیت مخصوص آن (Boster Biological، چین)، با دامنه تغییرات ۲۰۰۰-۳۱/۲ پیکوگرم بر میلی‌لیتر و حساسیت روش  $< 2$  پیکوگرم بر میلی‌لیتر، اندازه‌گیری شد. غلظت پروتئین CRP سرم نیز با استفاده از روش ایمنونوتوربیدیمتری و کیت مخصوص

جدول: میانگین وزن، شاخص توده بدنی و درصد چربی گروه مکمل و کنترل، قبل و بعد از دوره

گروه‌ها	وزن		شاخص توده بدنی		درصد چربی	
	قبل	بعد	قبل	بعد	قبل	بعد
مکمل	۶۹/۴±۸/۵	۶۹/۳±۸/۳	۲۲/۹±۲/۱	۲۲/۸±۲/۱	۹/۵±۲/۹	۹/۳±۲/۸
کنترل	۷۱/۴±۴/۵	۷۱/۷±۴/۵	۲۲/۴±۱/۷	۲۲/۶±۱/۹	۹/۰±۲/۳	۹/۰±۲/۴

### بحث

پژوهش حاضر برای نخستین بار به بررسی تأثیر ۴ هفته‌ای مصرف عصاره کتان بر سطوح سرمی BDNF و CRP مردان پرداخته است. در این تحقیق، مصرف عصاره کتان سبب افزایش معنی داری در غلظت BDNF سرم گردید، ولی تغییر معنی داری در سطح سرمی CRP مشاهده نشد. مطالعات متعددی در رابطه با تأثیر مصرف امگا-۳ بر میزان غلظت سرمی BDNF انجام شده است (۳۰-۱۹). برای مثال، Matsuoka (سال ۲۰۱۱) در مطالعه‌ای، به بررسی تأثیر مصرف امگا-۳ بر غلظت سرمی BDNF پرداخت. در این تحقیق، چند بیمار حادثه دیده، روزانه ۷ کپسول امگا-۳ را به مدت ۱۲ هفته مصرف کردند. نتایج تحقیق آنها نشان داد مصرف روزانه امگا-۳ به طور قابل ملاحظه‌ای غلظت سرمی BDNF را افزایش می‌دهد (۳۱).

میانگین غلظت BDNF در گروه مکمل از  $11435 \pm 5065$  پیکوگرم بر میلی‌لیتر در مرحله پیش از شروع به  $16868 \pm 6458$  پیکوگرم بر میلی‌لیتر در پایان دوره افزایش یافت که این تغییر از لحاظ آماری معنی دار بود ( $p < 0/01$ ). همچنین بر اساس نتایج به دست آمده از آزمون تی مستقل، ۴ هفته مصرف عصاره کتان سبب افزایش معنی داری در میانگین غلظت BDNF سرم در گروه مکمل در مقایسه با گروه کنترل شد ( $p = 0/001$ ) (شکل شماره ۱). از سوی دیگر، میانگین مقدار CRP در گروه مکمل از  $4/7 \pm 0/4$  میلی‌گرم برلیتر در مرحله پیش از شروع تمرینات به  $3/6 \pm 0/9$  میلی‌گرم برلیتر در پایان دوره کاهش یافت، اما این کاهش معنی دار نبود ( $p = 0/591$ ).

در مطالعه حاضر نیز تغییرات معنی‌داری در غلظت سرمی CRP بعد از مصرف عصاره کتان مشاهده نشد. در مطالعه دیگری، Kelley (سال ۲۰۰۸) تأثیر امگا-۳ را بعد از ۸ روز مصرف روی میانگین غلظت فاکتورهای التهابی، به‌ویژه CRP و IL-6 در مردان بررسی کرد و در پایان نتایج نشان داد مصرف امگا-۳ به‌طور معنی‌داری سبب کاهش میزان CRP و IL-6 در گروه‌های مورد مطالعه شده است (۳۸). Ciubotaru (سال ۲۰۰۳) نیز به‌منظور تعیین اثر امگا-۳ بر روی غلظت سرمی CRP، ۳۰ نفر زن را به‌طور تصادفی به سه گروه تقسیم کرد که یک گروه روزانه ۱۴ گرم روغن کافیشه (گل رنگ)؛ گروه دیگر ۷ گرم ترکیب روغن کافیشه و روغن ماهی و گروه سوم روزانه ۱۴ گرم روغن ماهی را به مدت ۵ هفته مصرف کردند که در پایان مشاهده گردید میانگین غلظت سرمی CRP در گروهی که روغن ماهی مصرف کرده‌اند در مقایسه با گروه‌های دیگر، کاهش معنی‌داری داشته است (۳۹). از آنجایی که روغن ماهی دارای میزان بالایی از اسیدهای چرب امگا-۳ می‌باشد، لذا نتایج حاصل از تحقیق آنها قابل توجیه است. در مطالعه دیگری توسط Ohsawa (سال ۲۰۰۸) نشان داده شد مصرف اسیدهای چرب امگا-۳، به‌طور قابل ملاحظه‌ای سبب کاهش واکنش‌های التهابی، همچنین کاهش غلظت سرمی CRP می‌شوند (۴۰).

### نتیجه‌گیری

نتایج مطالعه حاضر، نشان‌دهنده تأثیر قابل توجه مصرف عصاره کتان بر روی افزایش سطوح سرمی BDNF بود که این افزایش می‌تواند به دلیل درصد بالای اسیدهای چرب غیراشباع امگا-۳ در عصاره کتان، قابل توجیه باشد. بنابراین، با توجه به نقش BDNF در سلامت توانایی‌های شناختی و حرکتی دستگاه عصبی و تأثیر مثبت مصرف مکمل امگا-۳ بر افزایش سطوح آن، مصرف عصاره کتان، راهکار مناسبی برای تحریک افزایش سطح آن می‌باشد.

### تشکر و قدردانی

بدین وسیله از تمامی عزیزانی که در انجام این تحقیق ما را یاری نمودند، تشکر و قدردانی می‌گردد.

در تحقیق دیگری، Wu (سال ۲۰۰۴) اثر مصرف روزانه امگا-۳ بر روی سطوح BDNF سرم را در موش پس از ترومای مغزی مورد بررسی قرار داد و نشان داد پس از ۴ هفته مصرف مکمل امگا-۳، سطوح BDNF به حالت طبیعی برمی‌گردد (۲۰). همچنین Rao (سال ۲۰۰۷) در مطالعه‌ای نشان داد کمبود اسید چرب امگا-۳ سبب کاهش بیان BDNF شده و مصرف امگا-۳ منجر به القای ترشح BDNF می‌شود (۳۲). تحقیقات نشان می‌دهند ارتباط معنی‌داری بین مصرف امگا-۳ و حجم ماده خاکستری آمیگدال، هیپوکامپ و شکنج قدامی مغز در حیوانات سالم بالغ وجود دارد و بیانگر این است که مصرف امگا-۳ حجم ماده خاکستری آمیگدال، هیپوکامپ و شکنج قدامی مغز را افزایش داده و کمبود آن نیز منجر به کاهش حجم آنها می‌شود (۳۳). بنابراین، به‌نظر می‌رسد افزایش حجم این ساختارها، به‌ویژه هیپوکامپ که بخش عمده‌ای از تولید BDNF را به خود اختصاص می‌دهد، عامل اصلی افزایش تولید BDNF در پی مصرف امگا-۳ است. کاهش غلظت اسیدهای چرب امگا-۳ در غشای پلاسمایی منجر به ایجاد سیگنال‌هایی می‌شود که گیرنده‌های موجود در غشای سلول از جمله گیرنده BDNF را مختل و سبب اختلال در فرآیندهای وابسته به BDNF نظیر تغییرپذیری سیناپسی، رشد و ترمیم نورونی و نوروزن می‌شود که همگی آنها در سلامت توانایی‌های شناختی و حرکتی دستگاه عصبی دارای اهمیت هستند (۳۴-۳۶). از آنجایی که عصاره کتان دارای غلظت بالایی از اسیدهای چرب امگا-۳ می‌باشد، به‌همین منظور در این تحقیق مصرف آن تأثیر قابل ملاحظه‌ای بر افزایش سطح BDNF در سرم افراد مصرف‌کننده داشته است. در رابطه با تأثیر مکمل امگا-۳ بر روی غلظت CRP نیز تحقیقات متعددی انجام گرفته که نتایج ضد و نقیضی را به همراه دارد. برای مثال در مطالعه‌ای، ملک‌شاهی و همکاران (سال ۱۳۹۰) به بررسی مکمل یاری امگا-۳ بر غلظت CRP در بیماران دیابتی پرداختند. این پژوهش بر روی ۵۷ بیمار دیابت نوع II انجام گرفت و افراد به‌صورت تصادفی به دو گروه دریافت‌کننده امگا-۳ (روزانه ۲۷۱۴ میلی‌گرم) و گروه کنترل تقسیم شده و به مدت ۸ هفته این مکمل را مصرف کردند. در پایان تحقیق، تغییری در میانگین غلظت سرمی CRP مشاهده نشد که با نتایج مطالعه حاضر همسو بود (۳۷).

## References:

1. Silva A, Naia L, Dominguez A, Ribeiro M, Rodrigues J, Vieira OV, et al. Overexpression of BDNF and full-length trkb receptor ameliorate striatal neural survival in huntington's disease. *Neurodegener Dis* 2015;15(4):207-18.
2. Ilchibaeva TV, Kondaurova EM, Tsybko AS, Kozhemyakina RV, Popova NK, Naumenko VS. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and its precursor (proBDNF) in genetically defined fear-induced aggression. *Behav Brain Res* 2015;290:45-50.
3. Bryn V, Halvorsen B, Ueland T, Isaksen J, Kolkova K, Ravn K, et al. Brain derived neurotrophic factor (BDNF) and autism spectrum disorders (ASD) in childhood. *Eur J Paediatr Neurol* 2015;19(4):411-4.
4. Corominas-Roso M, Roncero C, Daigre C, Grau-Lopez L, Ros-Cucurull E, Rodriguez-Cintas L, et al. Changes in brain-derived neurotrophic factor (BDNF) during abstinence could be associated with relapse in cocaine-dependent patients. *Psychiatry Res* 2015;225(3):309-14.
5. Nees F, Witt SH, Dinu-Biringer R, Lourdasamy A, Tzschoppe J, Vollstadt-Klein S, et al. BDNF Val66Met and reward-related brain function in adolescents: Role for early alcohol consumption. *Alcohol* 2015;49(2):103-10.
6. Psotta L, Rockahr C, Gruss M, Kirches E, Braun K, Lessmann V, et al. Impact of an additional chronic BDNF reduction on learning performance in an Alzheimer mouse model. *Front Behav Neurosci* 2015;9:58.
7. Lee J, Fukumoto H, Orne J, Klucken J, Raju S, Vanderburg CR, et al. Decreased levels of BDNF protein in Alzheimer temporal cortex are independent of BDNF polymorphisms. *Exp Neurol* 2005;194(1):91-6.
8. Bernardes D, Oliveira-Lima OC, Silva TV, Faraco CC, Leite HR, Juliano MA, et al. Differential brain and spinal cord cytokine and BDNF levels in experimental autoimmune encephalomyelitis are modulated by prior and regular exercise. *J Neuroimmunol* 2013;264(1-2):24-34.
9. Ricci S, Businaro R, Ippoliti F, Lo Vasco VR, Massoni F, Onofri E, et al. Altered cytokine and BDNF levels in autism spectrum disorder. *Neurotox Res* 2013;24(4):491-501.
10. Colak E, Majkic-Singh N, Zoric L, Radosavljevic A, Kosanovic-Jakovic N. The role of CRP and inflammation in the pathogenesis of age-related macular degeneration. *Biochem Med (Zagreb)* 2012;22(1):39-48.
11. Albert MA, Danielson E, Rifai N, Ridker PM, Investigators P. Effect of statin therapy on C-reactive protein levels: The pravastatin inflammation/CRP evaluation (PRINCE): A randomized trial and cohort study. *JAMA* 2001;286(1):64-70.
12. Potempa LA, Zeller JM, Fiedel BA, Kinoshita CM, Gewurz H. Stimulation of human neutrophils, monocytes, and platelets by modified C-reactive protein (CRP) expressing a neoantigenic specificity. *Inflammation* 1988;12(4):391-405.
13. Ozmen MM, Zulfikaroglu B, Col C, Cinel I, Isman FK, Cinel L, et al. Effect of increased abdominal pressure on cytokines (IL1 beta, IL6, TNFalpha), C-reactive protein (CRP), free radicals (NO, MDA), and histology. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2009;19(2):142-7.
14. Oroszlan M, Herczenik E, Rugonfalvi-Kiss S, Roos A, Nauta AJ, Daha MR, et al. Proinflammatory changes in human umbilical cord vein endothelial cells can be induced neither by native nor by modified CRP. *Int Immunol* 2006;18(6):871-8.
15. Morrison M, van der Heijden R, Heeringa P, Kaijzel E, Verschuren L, Blomhoff R, et al. Epicatechin attenuates atherosclerosis and exerts anti-inflammatory effects on diet-induced human-CRP and NFkappaB in vivo. *Atherosclerosis* 2014;233(1):149-56.
16. Bahramali E, Firouzabadi N, Jonaidi-Jafari N, Shafiei M. Renin-angiotensin system genetic polymorphisms: Lack of association with CRP levels in patients with coronary artery disease. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2014;15(4):559-65.

17. Alizadeh Dehnavi R, de Roos A, Rabelink TJ, van Pelt J, Wensink MJ, Romijn JA, et al. Elevated CRP levels are associated with increased carotid atherosclerosis independent of visceral obesity. *Atherosclerosis* 2008;200(2):417-23.
18. Hadjighassem M, Kamalidehghan B, Shekarriz N, Baseerat A, Molavi N, Mehrpour M, et al. Oral consumption of alpha-linolenic acid increases serum BDNF levels in healthy adult humans. *Nutr J* 2015;14(1):20.
19. Ferreira CF, Bernardi JR, Bosa VL, Schuch I, Goldani MZ, Kapczinski F, et al. Correlation between n-3 polyunsaturated fatty acids consumption and BDNF peripheral levels in adolescents. *Lipid Health Dis* 2014;13:44.
20. Wu A, Ying Z, Gomez-Pinilla F. Dietary omega-3 fatty acids normalize BDNF levels, reduce oxidative damage, and counteract learning disability after traumatic brain injury in rats. *J Neurotrauma* 2004;21(10):1457-67.
21. Firuzi O, Shakibzad N, Amoozgar H, Borzoe M, Abtahi S, Ajami G, et al. Effects of omega-3 polyunsaturated Fatty acids on heart function and oxidative stress biomarkers in pediatric patients with dilated cardiomyopathy. *Int Cardiovasc Res J* 2013;7(1):8-14.
22. McDonald C, Bauer J, Capra S, Waterhouse M. Muscle function and omega-3 fatty acids in the prediction of lean body mass after breast cancer treatment. *Springerplus* 2013;2:681.
23. McEwen BJ, Morel-Kopp MC, Chen W, Tofler GH, Ward CM. Effects of omega-3 polyunsaturated fatty acids on platelet function in healthy subjects and subjects with cardiovascular disease. *Semin Thromb Hemost* 2013;39(1):25-32.
24. Witte AV, Kerti L, Hermannstadter HM, Fiebach JB, Schreiber SJ, Schuchardt JP, et al. Long-chain omega-3 fatty acids improve brain function and structure in older adults. *Cereb Cortex* 2014;24(11):3059-68.
25. Denis L, Morton MS, Griffiths K. Diet and its preventive role in prostatic disease. *Eur Urol* 1999;35(5-6):377-87.
26. Lorigeril M, Salen P, Martin JL. Mediterranean dietary Pattern in a randomized trial: Prolonged survival and possible reduced cancer rate. *Arch Intern Med* 1998;158(11):1181-7.
27. Yan L, Yee JA, Li D. Dietary flaxseed supplementation and experimental metastasis of melanoma cells in mice. *Cancer Lett* 1998;124(2):181-6.
28. Thompson LU, Rickard SE, Orcheson LJ, Seidl MM. Flaxseed and its lignan and components mammary tumor growth at a rate stage of carcinogenesis. *Carcinogenesis* 1996;17(6):1373-6.
29. Cunnane SC, Ganguli S, Menard C, Lied AC, Hamadeh MJ, Wolever TM, et al. High a-linolenic acid Flaxseed (*Linum usitatissimum* L.): Some nutritional properties in humans. *Br J Nutr* 1993;69(2):443-53.
30. Vetrivel U, Ravichandran SB, Kuppan K, Mohanlal J, Das UN, Narayanasamy A. Agonistic effect of polyunsaturated fatty acids (PUFAs) and its metabolites on brain-derived neurotrophic factor (BDNF) through molecular docking simulation. *Lipids Health Dis* 2012;11:109.
31. Matsuoka Y. Clearance of fear memory from the hippocampus through neurogenesis by omega-3 fatty acids: A novel preventive strategy for posttraumatic stress disorder? *Biopsychosoc Med* 2011;5:3.
32. Rao JS, Ertley RN, Lee HJ, DeMar JC Jr, Arnold JT, Rapoport SI, et al. n-3 polyunsaturated fatty acid deprivation in rats decreases frontal cortex BDNF via a p38 MAPK-dependent mechanism. *Mol Psychiatry* 2007;12(1):36-46.
33. Conklin SM, Gianaros PJ, Brown SM, Yao JK, Hariri AR, Manuck SB, et al. Long-chain omega-3 fatty acid intake is associated positively with corticolimbic gray matter volume in healthy adults. *Neurosci Lett* 2007;421(3):209-12.
34. Lu B, Nagappan G, Guan X, Nathan PJ, Wren P. BDNF-based synaptic repair as a disease-modifying strategy for neurodegenerative diseases. *Nat Rev Neurosci* 2013;14(6):401-16.
35. Mattson MP, Maudsley S, Martin B. BDNF and 5-HT: A dynamic duo in age-related neuronal plasticity and neurodegenerative disorders. *Trends Neurosci* 2004;27(10):589-94.

36. Sohrabji F, Lewis DK. Estrogen-BDNF interactions: Implications for neurodegenerative diseases. *Front Neuroendocrinol* 2006;27(4):404-14.
37. Malekshahi MSA, Jalali M, Sejoodi F. The effect of dietary omega3 fatty acid supplementation on inflammatory biomarkers in type-2 diabetic patient. *J Sch Pub Health Instit Pub Health Res* 2012;9(3):73-81. [Full Text in Persian]
38. Kelley DS, Siegel D, Fedor DM, Adkins Y, Mackey BE. DHA supplementation decreases serum C-reactive protein and other markers of inflammation in hypertriglyceridemic men. *J Nutr* 2009;139(3):495-501.
39. Ciubotaru I, Lee YS, Wander RC. Dietary fish oil decreases C-reactive protein, interleukin-6, and triacylglycerol to HDL-cholesterol ratio in postmenopausal women on HRT. *J Nutr Biochem* 2003;14(9):513-21.
40. Ohsawa M, Itai K, Onoda T, Tanno K, Sasaki S, Nakamura M, et al. Dietary intake of n-3 polyunsaturated fatty acids is inversely associated with CRP levels, especially among male smokers. *Atherosclerosis* 2008;201(1):184-91.