



The Effect of Alpha Lipoic Acid and Curcumin on Disability Status and Walking Indicators of People with Multiple Sclerosis

Mehdi Hoseini¹ , Sasan Hoseini² , Neda Badr³ 

1. Department of Exercise Physiology, Faculty of Physical Education and Sport Sciences, Islamshahr Branch, Islamic Azad University, Islamshahr, Iran.

E-mail: Mehdi.Hoseini@gmail.com

2. **Corresponding Author**, Department of Exercise Physiology, Faculty of Physical Education and Sport Sciences, South Tehran Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran.

E-mail: sasan.hoseini1990f@gmail.com

3. Department of Exercise Physiology, Faculty of Sport Sciences and Health, University of Tehran.

E-mail: Nedabadr612@gmail.com

Article Info

Article type:

Research

Article history:

Received:

24 Jun 2024

Received in revised form:

05 Sep 2024

Accepted:

20 Sep 2024

Published online:

27 Oct 2024

Keywords:

Alpha lipoic acid, curcumin, disability, walking, multiple sclerosis.

ABSTRACT

Introduction: Multiple sclerosis (MS) is a chronic inflammatory disorder of the central nervous system (CNS) characterized by demyelination, neurodegeneration, and variable clinical manifestations. Among the physical functions impaired by multiple sclerosis (MS), the ability to walk is often considered the most important. Gait impairment is associated with greater use of health care resources and increased risk of falls. People with MS have greater postural sway and slower walking speed than age-matched people. The purpose of this study was to compare the effect of alpha lipoic acid with curcumin on oxidative stress indicators and clinical characteristics of people with multiple sclerosis.

Methods: The statistical sample of this study included 45 patients with relapsing-remitting RRMS MS who were homogenized into two experimental and control groups based on the type of treatment and disability status. The first experimental group took 2 300 mg ALA capsules, the second experimental group took 2 300 mg curcumin capsules, and the subjects of the control group took two placebo capsules (control group) for one month (every day at 10 am). One day before and after the course, the developed test of getting up and walking time was taken from the subjects. Also, the disability status of the subjects was measured by a neurologist. The data were examined and analyzed by correlational t-test and analysis of covariance.

Results: The results of the correlated t-test showed that in the experimental groups, after one week, there was a significant decrease in disability scores ($P < 0.05$) and time to get up and walk ($P < 0.05$); The results of covariance analysis showed that there is a significant difference between the three groups in all indicators ($P < 0.05$) and the curcumin experimental group had higher scores than the ALA group ($P < 0.05$).

Conclusion: ALA can improve walking performance due to increasing skeletal muscle performance instead of changing CNS performance. ALA supports mitochondrial function as an essential co-factor for pyruvate dehydrogenase during aerobic respiration and plays a role in mitochondrial nucleic acid synthesis in addition to CNS protection.

Cite this article: Hoseini M, Hoseini S, Badr N. The Effect of Alpha Lipoic Acid and Curcumin on Disability Status and Walking Indicators of People with Multiple Sclerosis. Journal of Modern Approaches in Education Management and Health Sciences. 2024; 01 (03): 34-45. [Doi: 10.22034/edus.2025.546836.1029](https://doi.org/10.22034/edus.2025.546836.1029)

Journal of Modern Approaches in Education Management and Health Sciences is licensed under CC BY-NC 4.0.

| Web site: <https://www.eduhealthsci.ir> | Email: eduhealthsci@gmail.com.

© The Author(s).

| Publisher: Academic Center for Education, Culture and Research (ACECR), Mazandaran Branch, Mazandaran, Iran.





Extended Abstract

Introduction

Multiple sclerosis (MS) is a chronic inflammatory disorder of the central nervous system (CNS) characterized by demyelination, neurodegeneration, and variable clinical manifestations. Among the physical functions impaired by multiple sclerosis (MS), the ability to walk is often considered the most important. Gait impairment is associated with greater use of health care resources and increased risk of falls. People with MS have greater postural sway and slower walking speed than age-matched people. Although the exact cause of MS is unclear, many evidences show that oxidative stress and disturbances in the prooxidant-antioxidant balance play a relevant role in the pathological mechanisms of this disease, especially with regard to its underlying neurodegenerative component. Most of the results obtained in relation to the effects of ALA have been done in animal models or healthy athletes and diabetic patients and on related indicators. Research shows that ALA is also an anti-inflammatory substance. This substance can play its anti-inflammatory role by reducing the expression of redox-sensitive inflammatory proteins such as TNF- α and inducible nitric oxide synthase. Curcumin is also one of the important candidates for the treatment of multiple sclerosis. Based on this and considering the antioxidant effects of ALA and curcumin on the one hand and the lack of sufficient information on the effect of these supplements on multiple sclerosis patients, the purpose of this study is to compare the effect of two months of ALA and curcumin supplementation on balance indicators and disability in patients with multiple sclerosis.

Methods

The current research design is semi-experimental with a pre-test and post-test design. The statistical population of the present study included all patients with multiple sclerosis in Tehran. The statistical sample of this study included 45 patients with MS of relapsing-remitting RRMS type, which was confirmed using McDonald's criteria for MS. All patients in the study were receiving treatment and attending regular follow-up appointments. Their medical records provided comprehensive documentation of their disease progression. Exclusion criteria from the study included primary or secondary progressive type MS, MS relapse in the past 3 months, having started or changed disease-modifying therapy (DMT) in the past 6 months, suffering from uncontrolled concomitant systemic diseases, or any addiction, such as smoking or alcohol abuse and implementing these exclusion criteria, the aim of the study was to focus on a well-defined and homogeneous group, reduce potential confounding factors and increase the validity of the findings. Duration of illness, degree of disability (expressed as Extended Disability Status Scale (EDSS)) and type of treatment were determined based on medical records, and the subjects were divided into three homogeneous groups of 15 people based on the type of treatment. Patients were measured by a neurologist. Then the subjects were divided into three homogenous groups based on the disability status scores and performed the extended Timed Up and Go (TUG) test in different conditions. The first experimental group took 2 300 mg ALA capsules, the second experimental group took 2 300 mg curcumin capsules, and the subjects of the control group took two placebo capsules (control group) for two months (every day at 10 am). Then, after two months, the disability status of the patients was measured again by the neurologist, and the subjects performed the developed Timed Up and Go (TUG) test in different conditions. SPSS software version 22 was used for data analysis through descriptive and inferential statistics. In order to check the normality of the data, the Shapirowilk test was used. To test the hypotheses, one-way ANOVA analysis was used for between-group comparisons, and Bonferroni's post-hoc test was used for pair-by-pair comparisons between groups, and correlated t-test was used for intra-group comparisons. Likewise, the level of significance in all statistical methods was done by considering less than 5%.

Results

The results of the analysis of covariance test for the analysis of the disability status scores showed that there is a significant difference between the disability status scores in the three groups ($P=0.013$, $\eta=0.718$, $F=86.562$). Bonferroni's post hoc test was used to find the place of differences. The results of Bonferroni's post hoc test showed that the control group had significantly higher scores than the ALA group ($P=0.0005$) and the curcumin group ($P=0.0005$) in disability status; However, there was no significant difference between ALA group and curcumin group in disability scores ($P=0.706$). Also, the results of analysis of covariance test showed that there is a significant difference between TUG-typical scores in three groups ($P=0.0005$, $\eta=0.0005$, $F=119/999$). The results of the Bonferroni post hoc test showed that the control group had significantly higher scores than the ALA group ($P=0.0005$) and the curcumin group ($P=0.0005$). Also, the ALA group had significantly lower scores in the regular TUG test than the curcumin group ($P=0.032$). In addition, the results of analysis of covariance test showed that there is a significant difference between the quick TUG scores in the three groups ($P=0.0005$, $\eta=0.0005$, $F=65.893$). Bonferroni's post hoc test was used to find the place of differences. The results of the Bonferroni post hoc test showed that the control group had significantly higher scores in the fast TUG than the ALA group



($P=0.0005$) and the curcumin group ($P=0.0005$). Also, the ALA group had significantly lower scores in the fast TUG compared to the curcumin group ($P=0.041$). The results of covariance analysis showed that there are significant differences between the two TUG scores in three categories ($P=0.805$, $\eta=0.0005$, $F=65.868$), Bonferroni's post hoc test was used to find the location of the differences. The results of the Bonferroni post hoc test showed that the control group had significantly higher scores in the double TUG than the ALA group ($P=0.0005$) and the curcumin group ($P=0.0005$). Also, the ALA group had significantly lower scores in double TUG than the curcumin group ($P=0.039$).

Conclusion

ALA can improve walking performance due to increasing skeletal muscle performance instead of changing CNS performance. ALA supports mitochondrial function as an essential co-factor for pyruvate dehydrogenase during aerobic respiration and plays a role in mitochondrial nucleic acid synthesis in addition to CNS protection.

Ethical Considerations

Funding

This research received no specific grant from any funding agency.

Authors' contribution

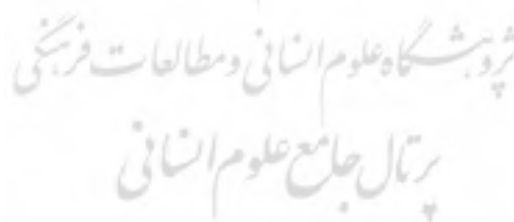
Conceptualization, Sasan Hoseini; Methodology, Mehdi Hoseini; Analysis, Mehdi Hoseini; Investigation, Mehdi Hoseini; Data Curation, Neda Badr; Writing - Original Draft Preparation, Neda Badr; Supervision, Mehdi Hoseini; Project Administration, Sasan Hoseini.

Conflict of interest

The authors declare that there is no conflict of interest regarding this article.

Acknowledgments

The authors express their appreciation and thanks to all the participants who participated in the exercises and cooperated with great patience in all stages of the study.





مقایسه تأثیر مصرف آلفا لیپوئیک اسید با کورکومین بر وضعیت ناتوانی و شاخص‌های راه رفتن افراد مبتلا به مالتیپل اسکلروزیس

مهدی حسینی^۱ ID، ساسان حسینی^۲ ID، ندا بدر^۳ ID

۱. گروه فیزیولوژی ورزشی، واحد اسلامشهر، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران. رایانامه: MehdiHoseini@gmail.com

۲. نویسنده مسئول، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، واحد تهران جنوب، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران. رایانامه: sasan.hoseini1990f@gmail.com

۳. گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم ورزشی و تندرستی، دانشگاه تهران. رایانامه: Nedabadr612@gmail.com

اطلاعات مقاله	چکیده
نوع مقاله: مقاله پژوهشی	مقدمه: مولتیپل اسکلروزیس (MS) یک اختلال التهابی مزمن در سیستم عصبی مرکزی (CNS) است که با دمیالیناسیون، تخریب عصبی و تظاهرات بالینی متغیر مشخص می‌شود. در میان عملکردهای فیزیکی که توسط مولتیپل اسکلروزیس (MS) مختل می‌شوند، توانایی راه رفتن اغلب مهم‌تر از همه در نظر گرفته می‌شود. افراد مبتلا به MS نسبت به افراد همتای سنی، نوسان وضعیتی بزرگتر و سرعت راه رفتن آهسته تری دارند. هدف از این مطالعه مقایسه تأثیر مصرف آلفا لیپوئیک اسید با کورکومین بر شاخص‌های استرس اکسیداتیو و مشخصات بالینی افراد مبتلا به مالتیپل اسکلروزیس بود.
تاریخ دریافت:	۱۴۰۳/۰۴/۰۳
تاریخ بازنگری:	۱۴۰۳/۰۵/۱۵
تاریخ پذیرش:	۱۴۰۳/۰۶/۳۰
تاریخ انتشار:	۱۴۰۳/۰۸/۰۶
کلیدواژه‌ها: آلفا لیپوئیک اسید، کورکومین، ناتوانی، راه رفتن مالتیپل اسکلروزیس.	روش پژوهش: نمونه آماری این مطالعه شامل ۴۵ بیمار مبتلا به MS از نوع عود کننده-فروکش کننده RRMS بودند که بر اساس نوع درمان و وضعیت ناتوانی به دو گروه تجربی و کنترل همگن شدند. گروه تجربی اول ۲ کپسول ۳۰۰ میلی گرمی ALA، گروه تجربی دوم ۲ کپسول ۳۰۰ میلی گرمی کورکومین و آزمودنی‌های گروه کنترل دو کپسول دارونما (گروه کنترل) به مدت دو ماه (هر روز ساعت ۱۰ صبح) مصرف کردند. یک روز قبل و بعد از دوره از از آزمودنی‌ها آزمون توسعه یافته زمان بلند شدن و راه رفتن گرفته شد.
	یافته‌ها: نتایج آزمون تی همبسته نشان داد در گروه‌های تجربی پس از یک هفته کاهش معنی‌داری در نمرات ناتوانی ($P < 0.05$) و زمان بلند شدن و راه رفتن مشاهده شد؛ نتایج تحلیل کوواریانس نشان داد بین سه گروه در تمامی شاخص‌ها تفاوت معنی‌داری وجود دارد ($P < 0.05$) و گروه تجربی کورکومین نمرات بیشتری نسبت به گروه ALA داشتند ($P < 0.05$).
	نتیجه‌گیری: ALA می‌تواند عملکرد راه رفتن را به دلیل افزایش عملکرد عضلات اسکلتی به جای تغییر عملکرد CNS بهبود بخشد. ALA از عملکرد میتوکندری به عنوان یک عامل مشترک ضروری برای پیروات دهیدروژناز در طول تنفس هوازی پشتیبانی می‌کند و علاوه بر محافظت CNS در سنتز اسیدهای نوکلئیک میتوکندریایی نقش دارد.

استناد: حسینی، مهدی؛ حسینی، ساسان؛ بدر، ندا. مقایسه تأثیر مصرف آلفا لیپوئیک اسید با کورکومین بر وضعیت ناتوانی و شاخص‌های راه رفتن افراد مبتلا به مالتیپل

اسکلروزیس. نشریه رویکردهای نوین در مدیریت آموزش و علوم سلامت. ۱۴۰۳؛ ۰۱ (۰۳): ۳۴-۴۵. Doi: 10.22034/edus.2025.546836.1029



دسترسی به این نشریه علمی، رایگان است و حق مالکیت فکری خود را بر اساس لایسنس کرییتیو کامنز (CC BY-NC 4.0) به نویسندگان واگذار کرده است.

| آدرس نشریه: <https://www.eduhealthsci.ir/> | ایمیل: eduhealthsci@gmail.com

ناشر: جهاد دانشگاهی واحد استان مازندران.

مقدمه

مولتیپل اسکلروزیس (MS) یک اختلال التهابی مزمن در سیستم عصبی مرکزی است که با دمیالیناسیون، تخریب عصبی و تظاهرات بالینی متغیر مشخص می‌شود. در میان عملکردهای فیزیکی که توسط مولتیپل اسکلروزیس مختل می‌شوند، توانایی راه رفتن اغلب مهم‌تر از همه در نظر گرفته می‌شود. اختلال راه رفتن با استفاده‌ی بیشتر از منابع مراقبت‌های بهداشتی و افزایش خطر سقوط مرتبط است. افراد مبتلا به MS نسبت به افراد همتای سنی، نوسان وضعیتی بزرگ‌تر و سرعت راه رفتن آهسته‌تری دارند (۱). اگرچه علت دقیق MS نامشخص است، شواهد زیادی نشان می‌دهد که استرس اکسیداتیو و اختلالات در تعادل پرواکسیدانت-آنتی‌اکسیدان نقش مرتبطی در مکانیسم‌های آسیب‌شناسی این بیماری، به‌ویژه با توجه به مؤلفه‌ی تخریب‌کننده‌ی عصبی پس‌زمینه‌ی آن دارد. سیستم عصبی مرکزی به‌دلیل استفاده‌ی زیاد از اکسیژن، محتوای لیپید فراوان و توانایی محدود در بازسازی، بسیار مستعد استرس اکسیداتیو است (۲). علاوه بر این، استرس اکسیداتیو نوروها و انواع سلول‌های گلیال را تحت تأثیر قرار می‌دهد، اما نوروها و الیگودندروسیت‌ها حساس‌ترین به تأثیر آن هستند. استرس اکسیداتیو زمانی اتفاق می‌افتد که بین تولید رادیکال‌های آزاد و سیستم دفاعی آنتی‌اکسیدانی بدن عدم تعادل وجود داشته باشد. این عدم تعادل ناشی از تولید بیش‌از حد گونه‌های فعال اکسیژن مانند آنیون سوپراکسید ($O_2^{\bullet-}$)، رادیکال‌های هیدروکسیل ($OH^{\bullet}$) و پراکسید هیدروژن (H_2O_2) است. آنیون سوپراکسید ($O_2^{\bullet-}$) یک گونه فعال اکسیژن اولیه‌ی تولیدشده از منابع مختلف است. در حالی که پراکسید هیدروژن یک رادیکال نیست، اما می‌تواند رادیکال‌های هیدروکسیل را از طریق واکنش فنتون در حضور Fe^{2+} که یکی از مضرترین رادیکال‌ها در بدن انسان است، تولید کند (۳). هر سلول دارای مکانیزمی است که شامل آنتی‌اکسیدان‌های غیرآنزیمی و آنزیمی است و قادر به خنثی کردن گونه‌های فعال اکسیژن اضافی و محافظت در برابر اثرات مضر استرس اکسیداتیو هستند (۴). نیاز به درمان‌هایی وجود دارد که بدترشدن راه رفتن و تعادل در بیماران مبتلا به MS را کند نماید. اسید لیپوئیک (LA) یک مکمل غذایی به‌راحتی در دسترس است که به‌عنوان یک آنتی‌اکسیدان عمل می‌کند، می‌تواند جذب گلوکز را تحریک کرده و از عملکرد میتوکندری پشتیبانی کند. در مدل حیوانی MS، LA منجر به کاهش وابسته به دوز در ناتوانی همراه با کاهش التهاب، دمیالینه‌شدن و ورود سلول‌های T به سیستم عصبی مرکزی می‌شود (۵). در افراد مبتلا به MS به‌خوبی تحمل می‌شود و سطح سرمی LA را با دوزهای خوراکی روزانه ۱۲۰۰ میلی‌گرم افزایش می‌دهد که به بهبود پیشنهادی در سرعت راه رفتن بیماران MS کمک می‌کند (۶). آلفا لیپوئیک‌اسید با نام‌های دیگر لیپوئیک‌اسید (LA)، تیوکتیک‌اسید با فرمول شیمیایی $C_2H_4O_2S_2$ ترکیبی با شناسه‌ی PubChem: 6112 است (۷). ALA یک آنتی‌اکسیدان قوی است که در بافت‌ها حضور دارد و به‌عنوان یک کوفاکتور در آنزیم‌های مربوط به کنترل اکسیداسیون گلوکز از قبیل پیرووات دهیدروژناز و آلفاکتوگلوکوتارات دهیدروژناز در میتوکندری عمل می‌کند. در صنعت داروسازی از این ترکیب برای بیمارانی نظیر افراد مبتلا به دیابت، آلزایمر، پارکینسون، ایدز، سرطان، اختلالات کبد، ناراحتی اعصاب و بیماران قلبی استفاده می‌شود. از سوی دیگر، استفاده‌ی بلندمدت ALA منجر به افزایش پراکسیداسیون چربی، آسیب میتوکندریایی و مهار سنتز گلیکوژن می‌گردد (۸). مدارک و شواهد موجود نشان می‌دهد که کورکومین، فعال‌ترین جزء زردچوبه، به‌شدت ضدالتهاب، آنتی‌اکسیدان، التیام‌بخش زخم و دارای فعالیت آنتی‌میکروبی است و پتانسیل درمانی فوق‌العاده‌ای علیه بیماری‌های عصبی، تورم مفاصل و غیره دارد. مهم‌ترین اثرات بیولوژیکی کورکومین خواص ضدالتهابی و کاهش تولید انواع رادیکال‌های آزاد است. به همین علت در طب چینی، زردچوبه به‌عنوان داروی موضعی و خوراکی برای درمان التهاب و آسیب به‌کار می‌رود. مهم‌ترین خاصیت کورکومین، خاصیت ضدالتهابی و ضداکسایشی آن می‌باشد. اثرات کورکومین به‌عنوان یک ترکیب آنتی‌اکسیدان، ضدالتهاب و ضدتکثیر سلولی باعث شده است تا به‌عنوان یک مکمل ارزشمند در پیشگیری و درمان طیف وسیعی از بیماری‌ها و یا عوارض ناشی از تمرین استفاده گردد. مصرف مکمل کورکومین پس از فعالیت مقاومتی حاد می‌تواند با خواص ضد درد،

ضدالتهابی و آنتی‌اکسیدانی خود موجب کاهش استرس اکسایشی، فاکتورهای آسیب عضلانی، درد و التهاب گردد (۹). اغلب نتایج به‌دست‌آمده در رابطه با آثار ALA در مدل‌های حیوانی، افراد ورزشکار سالم و بیماران دیابتی صورت گرفته است. تحقیقات نشان می‌دهند که ALA یک ماده‌ی ضدالتهابی نیز می‌باشد. این ماده از طریق کاهش بیان پروتئین‌های التهابی حساس به ردوکس مانند $TNF-\alpha$ و نیتریک‌اکساید سنتاز قابل‌القاء، نقش ضدالتهابی خود را ایفا می‌کند. کورکومین نیز یکی از کاندیداهای مهم درمان بیماری مولتیپل اسکلروزیس است. بر این اساس و با توجه به آثار آنتی‌اکسیدانی ALA و کورکومین از یک‌سو و عدم وجود اطلاعات کافی در زمینه‌ی تأثیر این مکمل‌ها بر بیماران مبتلا به مولتیپل اسکلروزیس، هدف از این مطالعه مقایسه‌ی تأثیر مصرف دوماه‌ه‌ی مکمل ALA و کورکومین بر شاخص‌های تعادلی و ناتوانی در بیماران مبتلا به مولتیپل اسکلروزیس بود.

روش‌شناسی

طرح پژوهش حاضر از نوع نیمه‌تجربی با طراحی پیش‌آزمون و پس‌آزمون می‌باشد. جامعه‌ی آماری تحقیق حاضر شامل تمام بیماران مبتلا به مولتیپل اسکلروزیس شهرستان تهران بودند. نمونه‌ی آماری این مطالعه شامل ۴۵ بیمار مبتلا به MS از نوع عودکننده - فروکش‌کننده (RRMS) بود که با استفاده از معیارهای مک‌دونالد برای MS تأیید شد. همه‌ی بیماران در مطالعه در حال درمان بودند و در قرارملاقات‌های پیگیری منظم شرکت می‌کردند. سوابق پزشکی آن‌ها مستندات جامعی از پیشرفت بیماری آن‌ها ارائه می‌کرد. معیارهای خروج از تحقیق شامل نوع پیش‌رونده‌ی اولیه یا ثانویه‌ی ام‌اس، عود MS در ۳ ماه گذشته، شروع یا تغییر درمان اصلاح‌کننده‌ی بیماری (DMT) در ۶ ماه گذشته، ابتلا به بیماری‌های سیستمیک کنترل‌نشده‌ی همراه یا هرگونه اعتیاد مانند سیگار کشیدن یا سوءمصرف الکل بود. اجرای این معیارهای خروج، هدف پژوهش را بر تمرکز روی یک گروه کاملاً تعریف‌شده و همگن، کاهش عوامل مخدوش‌کننده‌ی بالقوه و افزایش اعتبار یافته‌ها قرار می‌داد. مدت بیماری، درجه‌ی ناتوانی بیان‌شده به‌عنوان مقیاس وضعیت ناتوانی گسترده و نوع درمان بر اساس سوابق پزشکی تعیین شد و آزمودنی‌ها بر اساس نوع درمان به سه گروه همگن ۱۵ نفره تقسیم شدند.

ابزار پژوهش شامل موارد زیر بود:

مقیاس وضعیت ناتوانی جسمانی توسعه‌یافته‌ی بیماران با استفاده از ابزار EDSS و توسط نورولوژیست اندازه‌گیری شد. این پرسشنامه حالات و عملکردهای مختلف سیستم اعصاب مرکزی را می‌سنجد: عملکرد سیستم راه‌های هرمی، مخچه‌ای، ساقه‌ی مغز، حسی، روده و مثانه، بینایی و مغزی. این مقیاس نمره‌ای بین ۰ تا ۱۰ را برای بیماران (بسته به میزان آسیب وارده به سیستم اعصاب مرکزی) خواهد داد. هرچه آسیب بیشتر باشد، نمره‌ی کسب‌شده بالاتر است. شایان ذکر است کاهش EDSS به معنای بهبود بیماران ام‌اس است.

آزمون توسعه‌یافته‌ی (TUG: Timed Up and Go) تکلیفی است که برای ارزیابی عملکرد و پیشرفت توان‌بخشی در ام‌اس استفاده می‌شود و بسیار قابل‌اعتماد است. شرکت‌کنندگان روی صندلی می‌نشستند و سپس به آن‌ها گفته شد که بایستند، ۷ متر به جلو راه بروند تا به یک علامت نوار برسند و بر روی نوار قرار گیرند، روی زمین یک چرخش ۱۸۰ درجه انجام دهند، به سمت صندلی برگردند و بنشینند. شرکت‌کنندگان سه شرایط مختلف TUG را تکمیل کردند: ابتدا یک TUG با «سرعت راه‌رفتن معمولی» (TUG-normal)، سپس یک TUG راه‌رفتن با بیشترین سرعت ممکن (TUG-fast) و در نهایت یک TUG با یک کار دوگانه‌ی شناختی. TUG دوگانه شامل این بود که شرکت‌کنندگان ۳ را از یک عدد شروع (مثلاً ۱۳۹) کم کنند و به کم کردن ۳ از پاسخ ادامه دهند، در حالی که TUG را «در سریع‌ترین زمان ممکن» تکمیل کنند (تکلیف دوگانه). به

شرکت کنندگان دستور داده شد که به جای اولویت بندی یک کار، در هر دو کار (یعنی پیاده روی و کم کردن) بهترین عملکرد را داشته باشند. همچنین به آن ها اجازه داده شد که بین هر آزمایش ۳۰ ثانیه استراحت کنند. روش اجرا بدین گونه بود که در روز اول آزمون، ابتدا اطلاعات دموگرافیک شامل قد، وزن، دور کمر، لگن و فشارخون اندازه گیری شد و سپس وضعیت ناتوانی بیماران توسط نورولوژیست سنجیده شد. سپس آزمودنی ها بر اساس نمرات وضعیت ناتوانی در سه گروه همگن تقسیم شدند و آزمون توسعه یافته ی (TUG: Timed Up and Go) را در شرایط مختلف انجام دادند. گروه تجربی اول روزانه ۲ کپسول ۳۰۰ میلی گرمی ALA، گروه تجربی دوم ۲ کپسول ۳۰۰ میلی گرمی کورکومین و آزمودنی های گروه کنترل روزانه ۲ کپسول دارونما مصرف کردند. این روند به مدت دو ماه (هر روز ساعت ۱۰ صبح) ادامه داشت. سپس بعد از دو ماه، وضعیت ناتوانی بیماران دوباره توسط نورولوژیست اندازه گیری شد و آزمودنی ها آزمون توسعه یافته ی (TUG: Timed Up and Go) را در شرایط مختلف انجام دادند. برای تجزیه و تحلیل داده ها از آمار توصیفی و استنباطی با استفاده از نسخه ی ۲۲ نرم افزار SPSS استفاده شد. به منظور بررسی نرمال بودن داده ها از آزمون شاپیرو-ویلک استفاده شد.

یافته ها

میانگین و انحراف معیار متغیرهای کمی و زمینه ای در **جدول ۱** آمده است. نتایج آزمون تحلیل واریانس یک راهه نشان داد که بین سه گروه در متغیرهای زمینه ای سن، قد، وزن، شاخص توده بدنی و وضعیت ناتوانی (EDSS) تفاوت معنی داری وجود ندارد ($P > 0.05$). بنابراین متغیرهای زمینه ای نمی توانند به عنوان متغیر مخدوش کننده تاثیری بر نتایج مشاهده شده داشته باشند.

جدول ۱- میانگین و انحراف معیار مشخصات دموگرافیک گروه های مورد مطالعه و نیز ارزیابی متغیرهای زمینه ای

متغیر	ALA		کورکومین		کنترل		درجات آزادی	سطح معنی داری
	میانگین	SD	میانگین	SD	میانگین	SD		
سن (سال)	۳۳/۶	۳/۱	۳۴/۱	۲/۶۹	۳۳/۵	۲/۱۵	۴۲	۰/۹۲
قد (cm)	۱۶۶/۲	۶/۱	۱۶۸/۳	۵/۲۱	۱۶۵/۱	۵/۱۵	۴۲	۰/۶۸
وزن (kg)	۶۳/۶	۶/۰	۶۵/۰	۵/۱۰	۶۳/۲	۶/۷	۴۲	۰/۹۸
BMI	۲۳/۳	۱/۰۲	۲۳/۸	۰/۰۵	۲۳	۰/۰۸	۴۲	۰/۸۷
نمره آزمون EDSS	۲/۸	۰/۵۷	۲/۸	۰/۵۱	۲/۸	۰/۴۵	۴۲	۰/۵۷۸

مقادیر شاخص های تمایل مرکزی و پراکندگی برای شاخص های استرس اکسیداتیو و وضعیت ناتوانی آزمودنی ها قبل و بعد از یک هفته در **جدول ۲** نشان داده شده است.

جدول ۲- میانگین و انحراف معیار شاخص های راه رفتن و وضعیت ناتوانی آزمودنی ها قبل و بعد از یک هفته

گروه	متغیر	ALA		کورکومین		کنترل	
		میانگین	SD	میانگین	SD	میانگین	SD
TUG-معمولی	پیش آزمون	۲۵/۴	۶/۱۹	۲۹/۱	۹/۱۰	۲۲/۵۱	۱۰/۶۰
	پس آزمون	۲۱/۲	۸/۲	۲۲/۳	۸/۱۱	۲۳/۵	۹/۴۵
TUG-fast	پیش آزمون	۱۸/۳	۱۰/۶۳	۱۹/۵	۹/۱۷	۲۰/۲	۱۰/۲۰
	پس آزمون	۱۵/۶۵	۷/۲۹	۱۵/۰	۸/۲۳	۲۰/۵۵	۸/۱۸
TUG-دوگانه	پیش آزمون	۳۳/۸	۱۱/۸۵	۳۹/۳	۱۰/۱۲	۳۸/۵	۱۰/۵۰
	پس آزمون	۲۷/۴	۱۰/۸	۲۹/۲	۸/۹	۳۷/۱	۹/۵۶
وضعیت ناتوانی	پس آزمون	۳/۱	۰/۵۷	۳/۱	۰/۵۱	۳/۱	۰/۴۵

پیش آزمون	۲/۳۰	۰/۴۴	۲/۳۸	۰/۴۳	۳/۱	۰/۴۹
-----------	------	------	------	------	-----	------

در ابتدا نتایج آزمون تی همبسته نشان داد تفاوت معنی‌داری در نمرات وضعیت ناتوانی و شاخص‌های مختلف راه رفتن گروه‌های تجربی بین پیش آزمون با پس آزمون وجود دارد ($P \leq 0/05$)؛ در حالی که هیچ کدام از نمرات وضعیت ناتوانی و شاخص‌های مختلف راه رفتن گروه کنترل بین پیش آزمون با پس آزمون تفاوت معنی‌داری نداشت ($P \geq 0/05$). نتایج آزمون تحلیل کواریانس برای تحلیل نمرات وضعیت ناتوانی در **جدول ۳** نمایش داده شده است. همان‌طور که مشاهده می‌شود بین نمرات وضعیت ناتوانی در سه گروه تفاوت معنی‌داری وجود دارد ($F=86/562, P=0/013, \eta^2=0/718$). برای پیدا کردن محل تفاوت‌ها از آزمون تعقیبی بونفرونی استفاده شد. نتایج آزمون تعقیبی بونفرونی نشان داد که گروه کنترل به‌طور معنی‌داری نمرات بیشتری نسبت به گروه ALA ($P=0/0005$) و گروه کورکومین ($P=0/0005$) در وضعیت ناتوانی داشتند؛ اما بین گروه ALA و گروه کورکومین در نمرات ناتوانی تفاوت معنی‌داری وجود نداشت ($P=0/706$).

جدول ۳- نتایج آزمون تحلیل کواریانس برای مقایسه نمرات ناتوانی در گروه‌های تحقیق در مرحله پس آزمون

متغیر	تغییرات	مجموع مربعات	df	میانگین مربعات	F	Sig	ضریب اینتا
وضعیت ناتوانی	بین گروهی	۲۱۸/۴۵۷	۲	۸۶/۵۶۲	۳۲/۱۱۱	۰/۰۱۳*	۰/۷۱۸

* تفاوت معنی‌دار در سطح ۰/۰۵

نتایج آزمون تحلیل کواریانس برای بررسی اثرات بین گروهی در نمرات TUG معمولی در **جدول ۴** نمایش داده شده است. همان‌طور که مشاهده می‌شود بین نمرات TUG معمولی در سه گروه تفاوت معنی‌داری وجود دارد ($F=119/999, P=0/0005, \eta^2=0/882$). نتایج آزمون تعقیبی بونفرونی نشان داد که گروه کنترل به‌طور معنی‌داری نمرات بیشتری نسبت به گروه ALA ($P=0/0005$) و گروه کورکومین ($P=0/0005$) داشت. همچنین گروه ALA به‌طور معنی‌داری نمرات کمتری در آزمون TUG معمولی نسبت به گروه کورکومین داشت ($P=0/032$).

جدول ۴- نتایج آزمون تحلیل کواریانس برای مقایسه نمرات TUG معمولی گروه‌های تحقیق در مرحله پس آزمون

متغیر	تغییرات	مجموع مربعات	df	میانگین مربعات	F	Sig	ضریب اینتا
TUG معمولی	بین گروهی	۲۷۰۹/۲۵۷	۲	۱۸۵۴/۶۲۹	۱۱۹/۹۹۹	۰/۰۰۰۵*	۰/۸۸۲

نتایج آزمون تحلیل کواریانس برای تحلیل نمرات TUG سریع در **جدول ۵** نمایش داده شده است. همان‌طور که مشاهده می‌شود بین نمرات TUG سریع در سه گروه تفاوت معنی‌داری وجود دارد ($F=65/893, P=0/0005, \eta^2=0/820$). برای پیدا کردن محل تفاوت‌ها از آزمون تعقیبی بونفرونی استفاده شد. نتایج آزمون تعقیبی بونفرونی نشان داد که گروه کنترل به‌طور معنی‌داری نمرات بیشتری در TUG سریع نسبت به گروه ALA ($P=0/0005$) و گروه کورکومین ($P=0/0005$) داشت. همچنین گروه ALA به‌طور معنی‌داری نمرات کمتری در TUG سریع نسبت به گروه کورکومین داشت ($P=0/041$).

جدول ۵- نتایج آزمون تحلیل کواریانس برای مقایسه نمرات TUG سریع در گروه‌های تحقیق در مرحله پس آزمون

متغیر	تغییرات	مجموع مربعات	df	میانگین مربعات	F	Sig	ضریب اینتا
TUG سریع	بین گروهی	۳۴۰۱/۶۷۱	۲	۲۷۰۰/۸۳۵	۶۵/۸۹۳	۰/۰۰۰۵*	۰/۸۲۰

* تفاوت معنی‌دار در سطح ۰/۰۵

نتایج آزمون تحلیل کواریانس در **جدول ۶** نمایش داده شده است. همان‌طور که مشاهده می‌شود بین نمرات TUG دوگانه در سه تفاوت معنی‌داری وجود دارد ($F=65/868, P=0/0005, \eta^2=0/805$). برای پیدا کردن محل تفاوت‌ها از آزمون تعقیبی بونفرونی استفاده شد. نتایج آزمون تعقیبی بونفرونی نشان داد که گروه کنترل به‌طور معنی‌داری نمرات بیشتری در TUG

دوگانه نسبت به گروه ALA ($P = 0/0005$) و گروه کورکومین ($P = 0/0005$) داشت. همچنین گروه ALA به طور معنی داری نمرات کمتری در TUG دوگانه نسبت به گروه کورکومین داشت ($P = 0/039$).

جدول ۶- نتایج آزمون تحلیل کواریانس برای مقایسه نمرات TUG دوگانه در گروه‌های تحقیق در مرحله پس آزمون

متغیر	تغییرات	مجموع مربعات	df	میانگین مربعات	F	Sig	ضریب اینتا
TUG دوگانه	بین گروهی	۹۱۵/۶۷۶	۲	۴۵۷/۸۳۸	۶۵/۸۶۸	۰/۰۰۰۵*	۰/۸۰۵

* تفاوت معنی دار در سطح ۰/۰۵

بحث

در تحقیق حاضر به مقایسه‌ی تأثیر مصرف آلفالیپوئیک اسید با کورکومین بر وضعیت ناتوانی و شاخص‌های راه رفتن افراد مبتلا به مالتیپل اسکلروزیس پرداخته شد. نتایج این تحقیق نشان داد مصرف خوراکی روزانه‌ی ۶۰۰ میلی گرم ALA و کورکومین ممکن است توانایی راه رفتن را در افراد مبتلا به مالتیپل اسکلروزیس حفظ و یا حتی بهبود دهد، زیرا زمان تکمیل TUG-fast و TUG-dual کار نیز بهبود یافت. زمان‌های TUG معمولی، سریع و دوگانه برای ALA در مقایسه با کورکومین به طور قابل توجهی بهتر بود. یکی از دلایل این امر، چرخش سریع تر در میان کسانی که ALA و کورکومین مصرف می کردند است که ممکن است به حفظ زمان تکمیل TUG کمک کرده باشد. این نتایج با نتایج تحقیقات بوکوا (Boková) و همکاران (۲۰۲۱) (۸) و نجفی (Najafi) و همکاران (۲۰۲۲) (۴) همسو و همراستا بود. این یافته‌های اولیه با توجه به نیاز به درمان‌هایی که راه رفتن و تعادل را در افراد مبتلا به مالتیپل اسکلروزیس حفظ می کنند، مهم هستند. نتایج در این جا اطلاعات مهمی را برای طراحی آزمایش‌های بالینی بزرگ که به طور بهینه برای به حداکثر رساندن اثر درمان طراحی شده اند، ارائه می کند. چندین توضیح احتمالی وجود دارد که چرا ALA می تواند تأثیر مثبتی بر وضعیت ناتوانی و شاخص‌های راه رفتن داشته باشد. اول، ALA می تواند عملکرد راه رفتن را به دلیل افزایش عملکرد عضلات اسکلتی به جای تغییر عملکرد CNS بهبود بخشد. LA از عملکرد میتوکندری به عنوان یک عامل مشترک ضروری برای پیروات دهیدروژناز در طول تنفس هوازی پشتیبانی می کند و علاوه بر محافظت CNS در سنتز اسیدهای نوکلئیک میتوکندریایی نقش دارد. در واقع، افراد مبتلا به ام اس سنتز مجدد فسفوکراتین را کند کرده اند، که تحت تأثیر عملکرد میتوکندری است و نشان دهنده‌ی ظرفیت اکسیداتیو عضله‌ی اسکلتی است. لیپوئیک اسید در سال‌های اخیر به عنوان یک مکمل پروگلوکوتائون مورد توجه قرار گرفته است ALA. و شکل احیاء شده‌ی آن DHLA آنتی اکسیدان‌های قوی محسوب می شوند (۶). زوج ALA و DHLA توانایی واکنش با گونه‌های اکسیژن فعال همانند رادیکال هیدروکسیل و هیپوکلوروس اسید را داشته و باعث احیای گلوکوتائون دی سولفید، رادیکال‌های توکوفرول و اسکوربیت می شوند. در مجموع، ALA و DHLA به عنوان یک تنظیم کننده‌ی ردوکس میوگلوبین، پرولاکتین، تیوردوکسین، GLUT4 و فاکتور هسته‌ای Nf_Kb به شمار می روند. همچنین تحقیقات روی جانوران نشان داده است که سنتز گلوکوتائون و سطوح گلوکوتائون بافتی در حیوانات پیر به طور معناداری کمتر از حیوانات جوان است و این امر کاهش توانایی آن‌ها را در پاسخ به استرس اکسیداتیو و مقابله با سموم به دنبال دارد (۱۰). تحقیقات نشان داده اند که ALA می تواند سنتز گلوکوتائون را در موش‌های پیر به وسیله‌ی افزایش در گاماگلوکوتامیل سیستئین لیگاز (GCL)، سیستئین سلولی و اسید آمینه‌ی مورد نیاز برای سنتز گلوکوتائون فراهم سازد. چنان که در تحقیق حاضر نیز مشاهده می شود مصرف هشت روزه‌ی مکمل باعث افزایش TAC در گروه ALA شده است. تحقیقات اخیر نشان داده اند که مصرف آنتی اکسیدان‌ها احتمالاً با افزایش ظرفیت آنتی اکسیدانی بافت می تواند از تخریب ناشی از افزایش رادیکال‌های آزاد و پراکسیداسیون چربی جلوگیری نماید. مطابق تحقیقات، رادیکال‌های آزاد باعث تخریب غشای سلول عضلانی از طریق لیپید پراکسیداسیون و در نتیجه افزایش نشت آنزیم‌های درون سلولی مانند CK می شوند. تحقیقات قبلی نیز نشان می دهند که مصرف آنتی اکسیدان‌ها احتمالاً توانایی آن را دارند که

با افزایش ظرفیت آنتی اکسیدانی و کاهش استرس اکسیداتیو و لیپیدپراکسیداسیون باعث کاهش تخریب غشای سلول عضلانی و کاهش نشت شوند (۱۲). با توجه به سلول‌های T، سلول‌های TH17 به عنوان دودمان جدیدی از سلول‌های CD4+ T طبقه‌بندی شدند و نقش مهمی در پاتوژنز بسیاری از اختلالات خودایمنی ایفا کردند و به عنوان یک بازیگر کلیدی در سیستم ایمنی و دفاع در برابر باکتری‌ها و قارچ‌های خارج سلولی نقش دارد. کورکومین سنتی محلول در چربی است و به راحتی از تمام غشای سلولی و از سد خونی-مغزی عبور می‌کند. ترشح IL-23 از سلول‌های ارائه‌دهنده‌ی آنتی‌ژن مانند سلول‌های دندریتیک، که با جذب و پردازش پاتوژن‌ها فعال شده‌اند، به نوبه‌ی خود سلول‌های Th17 را فعال می‌کند. سلول‌های Th17 که گرانزیم B را به شدت بیان می‌کنند در سراسر BBCECS انتقال می‌یابند و باعث آپوپتوز نورون‌ها می‌شوند. کورکومین سنتی در مهار تمایز و توسعه‌ی سلول‌های Th17 و کاهش سلول‌های التهابی که ممکن است به طناب نخاعی حمله کنند، نشان داد که تأثیر کورکومین را بر روی سلول‌های عصبی و همچنین CNS نشان می‌دهد. سیدزاده و همکاران توانایی کورکومین سنتی را به عنوان یک عامل درمانی جدید با پتانسیل تنظیم بیماری‌های التهابی با واسطه‌ی آستروسیت در CNS با سرکوب فعال‌سازی آستروسیت‌های ناشی از LPS از طریق مهار فعالیت MMP-9، ترشح IL-6 و همچنین بیان MCP-1 نشان دادند. آستروسیت‌ها ممکن است توسط سایر سایتوکین‌های التهابی فعال شوند و باعث حرکت یا مهاجرت آن‌ها به محل‌های آسیب شوند. آستروسیت‌ها یک سد محکم به نام اسکار گلیال تشکیل می‌دهند که از محل آسیب از آسیب‌های دیگر محافظت می‌کند. این شواهد توانایی کورکومین را در تسهیل تکثیر سیتوکین‌ها، به ویژه سیتوکین‌های التهابی مؤثر بر ام‌اس نشان می‌دهد و همچنین نه تنها میلین‌سازی را منع نمی‌کند، بلکه میلین‌سازی را نیز بازسازی می‌کند. کورکومین با ریشه در طب آیورودا توانایی خود را به عنوان یک گیاه غذایی در اثر دارویی نشان داده است. با ظهور "مواد تشکیل‌دهنده‌ی کاربردی"، غذاهایی که توانایی پیشگیری از بیماری را دارند، کورکومین در حال حاضر برای فرمولاسیون مواد غذایی کاربردی استفاده می‌شود. کورکومین دارای بسیاری از توانایی‌ها از جمله ضدسرطان، ضدالتهاب، محافظت‌کننده‌ی عصبی، ضدویروسی، ضد میکروبی، آنتی اکسیدانی و توانایی التیام زخم است. این توانایی‌ها به تحقیقات بیشتر و درک بیشتر این گیاه دیدنی اجازه می‌دهد.

نتیجه‌گیری

اول ALA می‌تواند عملکرد راه رفتن را به دلیل افزایش عملکرد عضلات اسکلتی به جای تغییر عملکرد CNS بهبود بخشد. LA از عملکرد میتوکندری به عنوان یک عامل مشترک ضروری برای پیروات دهیدروژناز در طول تنفس هوازی پشتیبانی می‌کند و علاوه بر محافظت CNS در سنتز اسیدهای نوکلئیک میتوکندریایی نقش دارد. در واقع، افراد مبتلا به ام‌اس سنتز مجدد فسفوکراتین را کند کرده‌اند، که تحت تأثیر عملکرد میتوکندری است و نشان‌دهنده ظرفیت اکسیداتیو عضله اسکلتی است. لیپوئیک اسید در سال‌های اخیر به عنوان یک مکمل پروگلوتاتیون مورد توجه قرار گرفته است. ALA و شکل احیا شده‌ی آن DHLA آنتی اکسیدان‌های قوی محسوب می‌شوند. زوج ALA و DHLA توانایی واکنش با گونه‌های اکسیژن فعال همانند رادیکال هیدروکسیل و هیپوکلوروس اسید را داشته و باعث احیای گلوتاتیون دی‌سولفید، رادیکال‌های توکوفرول و اسکوربیت می‌شوند. در مجموع، ALA و DHLA به عنوان یک تنظیم‌کننده ردوکس میوگلوبین، پرولاکتین، تیوردوکسین، GLUT4 و فاکتور هسته‌ای Nf_Kb به شمار می‌روند.

از طرفی کورکومین نیز میلین را بازسازی می‌کند و همچنین روی سلول‌های B، سلول‌های T، آستروسیت‌ها و الیگودندروسیت‌ها تأثیر می‌گذارد. هم در مدل‌های حیوانی و هم در مدل‌های سلولی، کورکومین سنتی نشان داده شده است که شدت علائم EAE و همچنین مدت زمان فلج بالینی و التهاب عصبی را کاهش می‌دهد. با معرفی چند فرمول نانو و افزایش فراهمی زیستی، کورکومین در مطالعات حیوانی و انسانی مزایای قابل توجهی را در درمان التهاب عصبی در مولتیپل اسکلروزیس

نشان داده است. نشان داده شده است که کورکومین ایمن و قابل تحمل است. تحقیقات بیشتر برای ارزیابی پتانسیل کورکومین و فواید آن در درمان اثرات عصبی التهابی مولتیپل اسکلروزیس ضروری است.

ملاحظات اخلاقی

حامی مالی

این تحقیق هیچ بودجه‌ای دریافت نکرده است.

مشارکت نویسندگان

مفهوم سازی، ساسان حسینی؛ روش شناسی، مهدی حسینی؛ تحلیل، مهدی حسینی؛ تحقیق، مهدی حسینی؛ گردآوری داده‌ها، ندا بدر؛ نگارش - تهیه پیش نویس اصلی، ندا بدر؛ سرپرستی، مهدی حسینی؛ مدیریت پروژه، ساسان حسینی.

تعارض منافع

بنابر اظهار نویسندگان، این مقاله تعارض منافع ندارد.

تشکر و قدردانی

نویسندگان از تمام شرکت کنندگانی که در این تحقیق شرکت کرده و همچنین تمامی افرادی که در تمام مراحل مطالعه همکاری داشتند، تقدیر و تشکر می‌کنند.

References

1. Hsieh RY, Huang IC, Chen C, Sung JY. Effects of Oral Alpha-Lipoic Acid Treatment on Diabetic Polyneuropathy: A Meta-Analysis and Systematic Review. *Nutrients*. 2023;15(16):3634. doi: [10.3390/nu15163634](https://doi.org/10.3390/nu15163634)
2. Khan H, Singh TG, Dahiya RS, Abdel-Daim MM. α -Lipoic Acid, an Organosulfur Biomolecule a Novel Therapeutic Agent for Neurodegenerative Disorders: An Mechanistic Perspective. *Neurochem Res*. 2022;47(7):1853-1864. doi: [10.1007/s11064-022-03598-w](https://doi.org/10.1007/s11064-022-03598-w)
3. Kishi T, Sakuma K, Miura G, Ito Y, Yamamoto M, Hirabayashi Y, Iwata N. Alpha Lipoic Acid for Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Clin Psychopharmacol*. 2023 ;43(5):477-478. doi: [10.1097/JCP.0000000000001723](https://doi.org/10.1097/JCP.0000000000001723)
4. Najafi N, Mehri S, Ghasemzadeh Rahbardo M, Hosseinzadeh H. Effects of alpha lipoic acid on metabolic syndrome: A comprehensive review. *Phytother Res*. 2022;36(6):2300-2323. doi: [10.1002/ptr.7406](https://doi.org/10.1002/ptr.7406)
5. Hao Z, Zhang X, Chen P. Effects of Different Exercise Therapies on Balance Function and Functional Walking Ability in Multiple Sclerosis Disease Patients-A Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(12):7175. doi: [10.3390/ijerph19127175](https://doi.org/10.3390/ijerph19127175)
6. Lim KI, Nam HC, Jung KS. Effects on hamstring muscle extensibility, muscle activity, and balance of different stretching techniques. *J Phys Ther Sci*. 2014;26(2):209-13. doi: [10.1589/jpts.26.209](https://doi.org/10.1589/jpts.26.209)
7. Teixeira de Carvalho F, de Andrade Mesquita LS, Pereira R, Neto OP, Amaro Zangaro R. Pilates and Proprioceptive Neuromuscular Facilitation Methods Induce Similar Strength Gains but Different Neuromuscular Adaptations in Elderly Women. *Exp Aging Res*. 2017 Oct-Dec;43(5):440-452. doi: [10.1080/0361073X.2017.1369624](https://doi.org/10.1080/0361073X.2017.1369624)
8. Boková I, Gaemelke T, Novotná K, Hvid LG, Dalgas U. Effects of walking interventions in persons with multiple sclerosis-A systematic review. *Mult Scler Relat Disord*. 2021;84:105511. 2018;32(8):2199-2208. doi: [10.1016/j.msard.2024.105511](https://doi.org/10.1016/j.msard.2024.105511)
9. Antonio J, Ciccone V. The effects of pre versus post workout supplementation of creatine monohydrate on body composition and strength. *J Int Soc Sports Nutr*. 2013 ;10:36.. 2020;107:106429. doi: [10.1186/1550-2783-10-36](https://doi.org/10.1186/1550-2783-10-36)

10. Cutter GR, Koch MW. Multiple Sclerosis Diagnostic Criteria: Moving Ahead or Walking in Place? *Neurology*. 2022 Jan 4;98(1):12-13. doi: [10.1212/WNL.0000000000013014](https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000013014)
11. Massot C, Guyot MA, Donze C, Simoneau E, Gillet C, Leteneur S. Ankle dysfunction in multiple sclerosis and the effects on walking. *Disabil Rehabil*. 2021;43(17):2454-2463. doi: [10.1080/09638288.2019.1702726](https://doi.org/10.1080/09638288.2019.1702726)
12. Cederberg KLJ, Sikes EM, Bartolucci AA, Motl RW. Walking endurance in multiple sclerosis: Meta-analysis of six-minute walk test performance. *Gait Posture*. 2019;73:147-153. doi: [10.1016/j.gaitpost.2019.07.125](https://doi.org/10.1016/j.gaitpost.2019.07.125)

