Jundishapur
Scientific Medical Journal
Vol 24, No 4, 2025

## Research Paper

# Increasing the Expression of NLRP3 Gene in the Liver Tissue of Non-alcoholic Fatty Liver Disease Model Rats in the Interaction of Soy Supplementation and Aerobic Training During Fasting

**Elham Shojarazavi [1], Habib Asgharpour [2*], Neda Aghaii Bahmanbeghloo[2]**

1.PhD Student in Exercise Physiology, Department of Physical Education & Sports Sciences, AK.C., Islamic Azad University, Aliabad Katoul, Iran
2. Assistant Professor, Department of Physical Education & Sports Sciences, AK.C., Islamic Azad University, Aliabad Katoul, Iran

**Use your device to scan and read the article online**

**Citation** Shojarazavi E, Asgharpour H, Aghaii Bahmanbeghloo N. [Increasing the Expression of NLRP3 Gene in the Liver Tissue of Non-alcoholic Fatty Liver Disease Model Rats in the Interaction of Soy Supplementation and Aerobic Training During Fasting (Persian)]. Jundishapur Scientific Medical Journal. 2025; 24(4):313-324.

https://doi.org/10.22118/jsmj.2025.464741.3580

## ABSTRACT

**Background and Objectives** NOD-, LRR- and pyrin domain-containing protein 3 (NLRP3) is a cytosolic sensor that modulates inflammatory responses in nucleated cells by detecting various danger signals. The aim of the present study was to determine the effect of continuous aerobic exercise, starvation, and soy protein consumption on NLRP3 expression in liver tissue of a model of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD).

**Subjects and Methods** In the present experimental study, 60 NAFLD model rats were randomly divided into 12 groups of 5, including control, fasting, 3 days of exercise, 5 days of exercise, fasting + 3 days of exercise, fasting + 5 days of exercise, supplement, supplement + 3 days of exercise, supplement + fasting + 5 days of exercise, supplement + fasting + 3 days of exercise, supplement + fasting + 5 days of exercise, and supplement + fasting. The expression of the NLRP3 gene in liver tissue was measured by real-time method.

**Results** A significant decrease in NLRP3 expression was observed in the supplement + fasting + 5 days of exercise group compared to the control and 3 days of exercise groups ($P < 0.05$). Also, the reduction of NLRP3 expression in the supplement + fasting + 3 days of exercise group was significant compared to the control group ($P < 0.05$).

**Conclusion** Based on the findings of the present study, reducing NLRP3 expression requires a combination of interventions, especially exercise in fasting conditions along with soy consumption.

**Keywords** Non-alcoholic fatty liver disease, Fasting, Soy protein, NOD-, LRR- and pyrin domain-containing protein 3.

**Received:** 25 June 2024
**Revised:** 9 Jan 2025
**Accepted:** 25 Jan 2025

**** Corresponding Author:***
**Habib Asgharpour**
**Address:** Department of Physical Education & Sports Sciences, AK.C., Islamic Azad University, Aliabad Katoul, Iran
**Tel:** +989113922124
**E-Mail:** Habibasgharpour@iau.ac.ir

Jundishapur
Scientific Medical Journal
Vol 24, No 4, 2025

## Extended Abstract

### Introduction

Obesity, influenced by both genetic and epigenetic factors, is a major public health concern worldwide and is closely associated with multiple metabolic disorders. Among these, non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is particularly prevalent (1). NAFLD is characterized by excessive fat accumulation in the liver, primarily resulting from enhanced hepatic lipogenesis driven by insulin resistance. This pathological state not only disrupts normal liver metabolism but also promotes oxidative stress and triggers inflammatory responses, which collectively contribute to liver injury (2). If left unmanaged, NAFLD can progress from simple hepatic steatosis to more severe forms, including non-alcoholic steatohepatitis (NASH), liver fibrosis, cirrhosis, and even hepatocellular carcinoma. Moreover, patients with NAFLD are at a heightened risk of developing cardiovascular diseases and face increased mortality rates compared to the general population (2, 3). Epidemiological data indicate that the prevalence of NAFLD is rising globally, especially in obese and diabetic populations, with a pronounced increase observed in developing countries due to changes in lifestyle and dietary habits (4). Chronic systemic inflammation has been recognized as a central driver in the progression of NAFLD (5, 6). Among the inflammatory pathways involved, activation of the NLRP3 inflammasome has received significant attention; it stimulates caspase-1 activation and interleukin-1β release, leading to inflammatory cell death and contributing directly to liver tissue damage and immune cell activation (7, 8). Lifestyle interventions play a pivotal role in modulating NAFLD progression. Regular physical activity and aerobic exercise have been shown to improve insulin sensitivity, reduce hepatic fat accumulation, and attenuate systemic inflammation, whereas sedentary behavior and excessive caloric intake exacerbate disease development (9, 10, 11). Similarly, dietary strategies such as caloric restriction, intermittent fasting, and consumption of specific bioactive foods—including soy protein—can alleviate metabolic disturbances and inflammatory responses (12, 13, 16, 17). Evidence suggests that soy protein may exert protective effects through modulation or inhibition of NLRP3 activity, although the exact mechanisms remain incompletely understood (18). Given the potential synergistic benefits of exercise, fasting, and soy intake, the present study aims to explore their combined effects on NLRP3 expression in the liver tissue of NAFLD rat models, providing further insight into therapeutic strategies targeting liver inflammation.

### Methods

In this experimental study, 60 18-week-old male Wistar rats with NAFLD were obtained from the Pasteur Institute of Iran. After one week of acclimatization, the rats were randomly assigned into 12 groups of five: control, fasting, 3-day exercise, 5-day exercise, fasting + 3-day exercise, fasting + 5-day exercise, soy supplement, supplement + 3-day exercise, supplement + 5-day exercise, supplement + fasting + 3-day exercise, supplement + fasting + 5-day exercise, and supplement + fasting. The rats were housed in polycarbonate cages (43×27×25 cm), 2–3 per cage, under controlled conditions (22 ± 1.4°C, 55 ± 4% humidity, 12:12 h light-dark cycle). To induce NAFLD, the rats received a high-fat diet with sucrose supplementation: 30% vegetable oil and 10% sugar added to standard chow, provided at 10 g per 100 g body weight daily (19). The Rats in the fasting groups consumed the same amount of food (10 g per 100 g body weight) within 10 hours, following a fasting protocol of 14 hours daily for 4 weeks during the active phase (17:30–7:30) (17). Rats in the supplement groups received 18 g soy protein per 100 g of diet (20). All animals were acclimated to the treadmill for 15 minutes during the first week. Subsequently, aerobic exercise was performed for 4 weeks with 3- or 5-day-per-week frequency, 45–60 minutes per session at 0° incline. Treadmill speed increased from 14 m/min in Week 1 to 16–18 m/min in subsequent weeks (21). Liver tissue RNA was extracted using a commercial kit, and RNA quality was assessed via the 260/280 absorbance ratio. cDNA synthesis was performed using a dedicated kit and stored at −20°C. NLRP3 gene expression was quantified using real-time PCR. One-way Analysis of Variance (ANOVA) was used to compare variables between groups, followed by Tukey's post hoc test. Data were analyzed using SPSS version 26, with statistical significance set at $p < 0.05$.

### Results

Based on the results of the one-way ANOVA, there were significant differences in fasting glucose ($P < 0.001$) and NLRP3 ($P = 0.002$) among the study groups. According to the results of the Tukey post hoc test, changes in fasting glucose were significant in the fasting, 3-day exercise, 5-day exercise, fasting + 3-day exercise, fasting + 5-day exercise, supplement, supplement + 3-day exercise, supplement + 5-day exercise, supplement + fasting + 3-day exercise, supplement + fasting + 5-day exercise, and supplement + fasting groups compared to the control group ($P < 0.05$). Regarding NLRP3 expression, Tukey post hoc analysis showed significant changes in the supplement + fasting + 3-day exercise and supplement + fasting + 5-day exercise groups compared to the 3-day exercise group ($P < 0.05$). Additionally, changes in NLRP3 in the fasting + 5-day exercise group were significant compared to the supplement group ($P < 0.05$).

### Conclusion

The present study demonstrated that fasting significantly reduced fasting glucose levels in NAFLD rats, indicating its potential role in improving glycemic control in metabolic disorders. However, changes in NLRP3 expression were not

significantly observed in most groups, suggesting that fasting alone may not be sufficient to modulate inflammasome activity in the liver. These results are consistent with Liang et al., who reported that intermittent fasting effectively decreased hepatic fat accumulation, fasting glucose, and insulin resistance in diabetic rats, highlighting the metabolic benefits of dietary restriction. Complementary evidence from Torab et al. indicated that nutrient intake can influence NLRP3 activation through mitochondrial homeostasis and the SIRT3 signaling pathway, suggesting a mechanistic link between diet and inflammasome regulation. Additionally, Liu et al. reported that NLRP3 is suppressed during fasting and increases after refeeding, with its inhibition contributing to reduced lipid accumulation and liver injury. In the present investigation, fasting glucose decreased significantly across all intervention groups compared to controls, while NLRP3 expression showed a significant reduction only in the combined supplement + fasting + 5-day exercise group relative to both controls and the 3-day exercise group. This finding underscores the importance of adequate exercise volume and soy supplementation for effectively reducing NLRP3 activity in NAFLD. Previous studies have similarly demonstrated that aerobic exercise and soy isoflavones can suppress NLRP3 expression and decrease pro-inflammatory cytokine release, including IL-1β and IL-18, thereby improving hepatic inflammation. Overall, the results suggest that while fasting alone improves glycemic control, a combined approach involving aerobic exercise, soy supplementation, and sufficient intervention duration is more effective in modulating hepatic inflammatory responses. These findings emphasize that improving insulin resistance and liver inflammation in NAFLD likely requires an integrated nutritional and physical activity strategy. Since this study was conducted in animal models, further mechanistic research and well-designed human trials are necessary to confirm these observations and optimize intervention protocols for clinical application.

## Ethical Considerations

### Compliance with ethical guidelines

In the present study, all points related to the ethical principles of working with laboratory animals were observed and approved by the Research Ethics Committee of Aliabad Katul University. Also, the code of ethics of the present study has been approved by Sari Azad University, ID number IR.IAU.SARI.REC.1403.308.

### Funding

This article has not received any financial support from any organization and the cost of conducting the research plan and article was borne by the author.

### Author's contributions

Original idea and research design: Habib Asgharpour; Data collection: Elham Shoja Razavi, Habib Asgharpour, Neda Aghaei Bahman Begloo; Research supervision: Habib Asgharpour; Data analysis: Elham Shoja Razavi; Article revisions: Elham Shoja Razavi, Habib Asgharpour, Neda Aghaei Bahman Begloo.

### Conflicts of interest

The authors declare that they have no conflicts of interest.

### Acknowledgements

This article is taken from the doctoral dissertation of the first author, a student of Aliabad Katul University. The authors thank and appreciate all those who collaborated in conducting this research.

## مقاله پژوهشی

# افزایش بیان ژن NLRP3 در بافت کبدی موش‌های صحرایی مدل بیماری کبد چرب غیرالکلی در تعامل مکمل‌دهی سویا و تمرینات هوازی در روزه‌داری

**الهام شجاع رضوی[۱]، حبیب اصغرپور[۲*]، ندا آقایی بهمن بگلو[۲]**
**۱. دانشجوی دکتری فیزیولوژی ورزشی، گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، واحد علی‌آباد کتول، دانشگاه آزاد اسلامی، علی‌آباد کتول، ایران**
**۲. استادیار، گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، واحد علی‌آباد کتول، دانشگاه آزاد اسلامی، علی آباد کتول، ایران**

Use your device to scan and read the article online

**Citation** Shojarazavi E, Asgharpour H, Aghaii Bahmanbeghloo N. [Increasing the Expression of NLRP3 Gene in the Liver Tissue of Non-alcoholic Fatty Liver Disease Model Rats in the Interaction of Soy Supplementation and Aerobic Training During Fasting (Persian)]. Jundishapur Scientific Medical Journal. 2025; 24(4):313-324.

https://doi.org/10.22118/jsmj.2025.464741.3580

## چکیده

**زمینه و هدف:** پروتئین ۳، حاوی NOD، LRR و دامنهٔ پیرین (NLRP3)، نوعی حسگر سیتوزولی است که پاسخ‌های التهابی در سلول‌های هسته‌دار را با تشخیص سیگنال‌های خطر مختلف، تعدیل می‌کند. هدف تحقیق حاضر تعیین اثر تمرینات هوازی تداومی، گرسنگی و مصرف پروتئین سویا در NLRP3 بافت کبد مدل بیماری کبد چرب غیرالکلی (NAFLD) بود.

**روش بررسی:** در تحقیق تجربی حاضر، شصت سر موش صحرایی نر مدل NAFLD به‌طور تصادفی به دوازده گروه پنج تایی شامل کنترل؛ گرسنگی؛ سه روز ورزش؛ پنج روز ورزش؛ گرسنگی+سه روز ورزش؛ گرسنگی+پنج روز ورزش؛ مکمل؛ مکمل+ سه روز ورزش؛ مکمل+پنج روز ورزش؛ مکمل+گرسنگی+سه روز ورزش؛ مکمل+گرسنگی+ پنج روز ورزش؛ و مکمل+گرسنگی تقسیم شدند. بیان ژن NLRP3 بافت کبد به روش ریل تایم اندازه‌گیری شد.

**یافته‌ها:** کاهش معنی‌داری در NLRP3 در گروه مکمل+گرسنگی+ پنج روز ورزش در مقایسه با گروه‌های کنترل و سه روز ورزش مشاهده شد (P< ۰/۰۵). همچنین، کاهش NLRP3 در گروه مکمل+گرسنگی+ سه روز ورزش در مقایسه با گروه کنترل معنی‌دار بود (P< ۰/۰۵).

**نتیجه‌گیری:** براساس یافته‌های تحقیق حاضر، کاهش NLRP3 به ترکیبی از مداخلات، به‌خصوص ورزش در شرایط روزه‌داری به‌همراه مصرف سویا نیاز دارد.

کلیدواژه‌ها: بیماری کبد چرب غیرالکلی، روزه‌داری، پروتئین سویا، پروتئین ۳ حاوی NOD، LRR و دامنهٔ پیرین.

تاریخ دریافت: ۵ تیر ۱۴۰۳
دریافت اصلاحات: ۲۰ دی ۱۴۰۳
تاریخ پذیرش: ٦ بهمن ۱۴۰۳

* نویسندهٔ مسئول:
**حبیب اصغرپور**
**نشانی:** گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، واحد علی‌آباد کتول، دانشگاه آزاد اسلامی، علی‌آباد کتول، ایران
**تلفن:** ۰۹۱۱۳۹۲۲۱۲۴
**رایانامه:** Habibasgharpour@iau.ac.ir

## مقدمه

چاقی تحت تأثیر عوامل ژنتیکی و اپی‌ژنتیکی معمولاً با بسیاری از اختلالات متابولیک دیگر، ازجمله بیماری کبد چرب غیرالکلی (Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: NAFLD) مرتبط است (۱). NAFLD را می‌توان نوعی اختلال متابولیک توصیف کرد که از لیپوژنز کبدی ناشی از مقاومت به انسولین ناشی می‌شود. این لیپوژنز، استرس اکسیداتیو و التهاب کبدی را افزایش می‌دهد و اغلب با اختلال عملکرد ژنتیکی و میکروبیوم روده تقویت می‌شود. با پیشرفت NAFLD از استئاتوز ساده به استئاتوهپاتیت غیرالکلی و سیروز و کارسینوم سلولی کبدی، احتمال عوارضی ازجمله بیماری‌های قلبی‌عروقی، بیماری مزمن کلیوی و مرگ‌ومیر کلی افزایش می‌یابد (۲). تحقیقات اپیدمیولوژی نشان می‌دهد که NAFLD به‌سرعت به شایع‌ترین بیماری کبدی در سراسر جهان تبدیل شده است (۳). با تغییرات چشمگیر در ترکیب رژیم غذایی و شهرنشینی، در کنار رشد چاقی و دیابت نوع ۲ در جمعیت جهانی، به‌ویژه در کشورهای درحال‌توسعه، پیش‌بینی می‌شود که تعداد جهانی افراد مبتلابه NAFLD بیشتر افزایش یابد (۴).

التهابْ پاسخ فیزیولوژیکی به آسیب یا عفونت بافتی است که به آزادشدن واسطه‌های التهابی مختلف منجر می‌شود. هنگامی که التهاب در طول زمان ادامه یابد، می‌تواند به تغییرات التهابی سیستمیک مزمن منجر شود و آسیب بافت را بدتر کند (۵). وضعیت التهاب سیستمیک به‌طور گسترده‌ای به‌عنوان عامل بیماری‌زای اولیه در پیشرفت اختلالات مرتبط با بیماری کبد چرب شناخته شده است (۵، ۶). سیگنال‌های خطر مشخصهٔ بسیاری از بیماری‌های التهابی رایج‌اند و این محرک‌ها می‌توانند گیرندهٔ سیگنالینگ ایمنی ذاتی سیتوزولی پروتئین ۳ حاوی NOD، LRR و دامنهٔ پیرین (NLRP3: NOD-, LRR- and pyrin domain-containing protein 3) را فعال کنند (۷). فعال‌شدن NLRP3 به فعال‌سازی پروتئولیتیک با واسطهٔ کاسپاز ۱ خانوادهٔ سیتوکین‌های اینترلوکین-۱ بتا منجر و باعث مرگ سلولی التهابی و پیروپتوتیک می‌شود (۷). اگرچه انواع دیگر التهاب نیز به بیماری‌های کبدی مرتبط‌اند، دربارهٔ التهاب حاوی NLRP3 به‌طور گسترده مطالعه شده است و مطالعات متعدد نشان داده‌اند که التهاب NLRP3 عاملی کلیدی در تقویت التهاب کبدی، فعال‌سازی سلول‌های ایمنی و آسیب سلول‌های کبدی است (۸).

سبک زندگی فعال و تمرینات ورزشی یکی از مداخلات مرتبط با سبک زندگی‌اند که آثار مثبتی در سلامت عمومی و همچنین سلامت متابولیک دارند (۹، ۱۰). سبک زندگی غیرفعال مرتبط‌ترین عامل برای NAFLD ، به‌عنوان تظاهرات کبدی سندرم متابولیک است (۱۱). دریافت انرژی کافی در رژیم غذایی، که با تعادل بین مصرف انرژی و مصرف انرژی نشان داده می‌شود، به‌عنوان عامل محوری برای افزایش طول عمر و جلوگیری از توسعهٔ بیماری‌های مزمن پیشنهاد می‌شود (۱۲). رژیم‌های غذایی با محدودیت انرژی یا روزه‌داری به‌عنوان رویکردهای غذایی برای کاهش اختلالات متابولیک وضعیت التهابی ظاهر شده‌اند (۱۲، ۱۳). بااین حال، هیچ نتایج ثابتی دربارهٔ انسان وجود ندارد و همین نشان‌دهندهٔ نیاز به تحقیقات بیشتر دراین‌باره است.

همچنین، براساس شواهد علمی، تمرینات ورزشی رویکرد غیردارویی مفیدی برای بهبود NAFLD و التهاب معرفی شده است (۱۱، ۱۴). اگرچه مجموعهٔ عظیمی از داده‌های بالینی دربارهٔ اثربخشی مداخلات رژیم غذایی و سبک زندگی وجود دارد، پیچیدگی این موضوع توصیه‌های بالینی محکم و مبتنی‌بر شواهد را برای تغذیه و ورزش در NAFLD دشوار می‌کند (۱۱). براساس تحقیقات پیشین، تمرین در شرایط گرسنگی، مانند شرایط روزه‌داری، آثار مثبتی در بهبود NAFLD دارد (۱۵). همچنین، تحقیقات قبلی گزارش کرده‌اند که مصرف برخی مواد غذایی ازجمله سویا، آثار مثبتی در NAFLD دارد (۱۶، ۱۷). از طرف دیگر، گزارش شده است که آثار محافظتی مصرف سویا به فعال‌سازی NLRP3 بستگی دارد (۱۸).

با توجه به اینکه فعال‌شدن التهاب از طریق سیگنالینگ NLPR3، عامل کمک‌کننده‌ای در توسعهٔ NAFLD است، محرک‌های مختلفی که در NAFLD دخیل‌اند و بسته به تنش‌های سلولی متنوعی که ایجاد می‌کنند، می‌توانند التهاب NLRP3 را فعال کنند (۸). بااین‌حال، مکانیسم اثر تعامل ورزش و تمرینات ورزشی در شرایط گرسنگی و استفاده از مواد تغذیه‌ای، ازجمله سویا، بر درمان NAFLD به‌خوبی مستند نشده است. با توجه به محدودیت تحقیقات انجام‌شده دربارهٔ بررسی اثر مداخلات مرتبط با تغذیه (گرسنگی و مصرف سویا) و همچنین تمرینات ورزشی در عوامل ایجادکنندهٔ التهاب به‌خصوص NLRP3 در NAFLD، انجام تحقیق حاضر ضروری است. بنابراین، تحقیق حاضر با هدف تعیین اثر تمرینات هوازی تداومی، گرسنگی و مصرف پروتئین سویا در NLRP3 در بافت کبد موش‌های صحرایی مدل NAFLD طراحی شد.

## روش بررسی

در تحقیق تجربی حاضر، تعداد شصت سر موش صحرایی ویستار نر هجده هفته‌ای مدل NAFLD از انستیتو پاستور ایران به‌عنوان نمونهٔ پژوهش تهیه شدند. موش‌های صحرایی پس از یک هفته آشنایی با محیط آزمایشگاه، به‌طور تصادفی به دوازده گروه پنج‌تایی شامل کنترل؛ گرسنگی؛ سه روز ورزش؛ پنج روز ورزش؛ گرسنگی+سه روز ورزش؛ گرسنگی+پنج روز ورزش؛ مکمل؛ مکمل+ سه روز ورزش؛ مکمل+پنج روز ورزش؛ مکمل + گرسنگی + سه روز ورزش؛ مکمل+گرسنگی+پنج روز ورزش؛ و مکمل+ گرسنگی تقسیم شدند.

موش‌های صحرایی در محیطی با میانگین دمای ۱/۴ ± ۲۲ درجهٔ سانتی‌گراد، رطوبت ۴± ۵۵ درصد و چرخهٔ روشنایی ـ تاریکی ۱۲:۱۲ ساعت در قفس‌های مخصوص از جنس پلی‌کربنات به ارتفاع ۴۳ و طول ۲۷ و عرض

۲۵ سانتی‌متر و به تعداد دو تا سه سر موش صحرایی در هر قفس در مرکز علوم حیوانات دانشگاه علوم پزشکی گرگان نگهداری شدند.

### القای بیماری کبد چرب غیرالکلی در حیوانات

در تحقیق حاضر، برای ایجاد مدل NAFLD به موش‌های صحرایی ویستار از رژیم غذای پرچرب و مصرف ساکاروز استفاده شد (۱۹). به همین منظور، ۳۰ درصد چربی روغن نباتی و مخلوط شکر به میزان ۱۰ درصد به غذای استاندارد افزوده شد و روزانه، ۱۰ گرم غذا به‌ازای ۱۰۰ گرم وزن در اختیار موش‌های صحرایی گذاشته شد.

### مداخلهٔ گرسنگی

تمامی موش‌های صحرایی مدل NAFLD به آب‌وغذای پلت استاندارد (۱۰ گرم غذا به‌ازای هر ۱۰۰ گرم وزن بدن رت) دسترسی آزاد (در طول ۲۴ ساعت) داشتند و موش‌های صحرایی در گروه‌های گرسنگی، همان مقدار مواد غذایی را در طول ده ساعت دریافت می‌کردند. پروتکل ناشتایی به‌مدت چهار هفته بود و روزانه به‌مدت چهارده ساعت در زمان چرخهٔ بیداری (۱۷:۳۰ عصر تا ۷:۳۰ صبح) موش‌های صحرایی اعمال شد. به‌منظور القای ناشتایی، موش‌های صحرایی گروه‌های ناشتایی، همان مقدار معمول غذای نرمال (۱۰ گرم به‌ازای ۱۰۰ گرم وزن رت) را که بقیه گروه‌ها در طول ۲۴ ساعت دریافت می‌کردند، در طول ده ساعت مصرف کردند.

### مکمل سویا

مصرف مکمل سویا ۱۸ گرم به‌ازای هر ۱۰۰ گرم غذا در نظر گرفته شد (۲۰).

### پروتکل تمرین

به‌منظور آشناسازی و سازگاری با محیط، در هفتهٔ اول حیوانات به‌مدت پانزده دقیقه روی تریدمیل قرار گرفتند و پس از مرحلهٔ آشنایی، تمرین هوازی تداومی را به‌مدت چهار هفته با تواترهای سه و پنج روز در هفته به‌مدت ۴۵ تا ۶۰ دقیقه روی تردمیل انجام دادند. برنامهٔ تمرینی اصلی رت‌ها روی تردمیل با شیب صفر درجه با سرعت ۱۴ متر در دقیقه در هفتهٔ نخست، به سرعت ۱۶ و ۱۸ متر در دقیقه با شیب صفر درجه در هفته‌های بعد رسید (جدول ۱) (۲۱).

### روش سنجش بیان ژن

**استخراج RNA وسنتز cDNA:** استخراج RNA با کیت مخصوص از بافت براساس دستورالعمل شرکت انجام شد. سپس با دستگاه اسپکتروفوتومتر، غلظت RNA با اندازه‌گیری میزان جذب آن در طول موج ۲۶۰ نانومتر سنجیده شد و کیفیت RNA استخراج‌شده نیز با اندازه‌گیری نسبت جذب ۲۶۰/۲۸۰ سنجیده شد. سپس RNA تا زمان استفاده در فریزر ۷۰- درجهٔ سانتی‌گراد قرار داده شد. سنتز cDNA با کیت مخصوص و طبق دستورالعمل شرکت سازنده انجام شد. در نهایت، cDNA سنتزشده در دمای ۲۰- درجهٔ سانتی‌گراد ذخیره شد.

**واکنش Real Time-PCR کمی:** بعد از طراحی پرایمر مختص ژن و سفارش سنتز آن، مطالعهٔ میزان بیان ژن NLRP3 با استفاده از روش real-time PCR انجام شد.

### تجزیه و تحلیل آماری

برای مقایسه متغیرهای مورد بررسی در گروه‌های تحقیق، از روش آماری تحلیل واریانس یک‌طرفه استفاده شد و برای یافتن محل اختلاف، از آزمون تعقیبی توکی استفاده شد. تجزیه‌وتحلیل آماری با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخهٔ ۲۶ انجام شد و سطح معنی‌داری ($P<0/05$) در نظر گرفته شد.

**جدول ۱:** پروتکل تمرین هوازی تداومی

| هفته | مرحلهٔ ۱ | | مرحلهٔ ۲ | | مرحلهٔ ۳ | | مرحلهٔ ۴ | | مرحلهٔ ۵ | | مرحلهٔ ۶ | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| سرعت* و مدت# | سرعت | مدت | سرعت | مدت | سرعت | مدت | سرعت | مدت | سرعت | مدت | سرعت | مدت |
| سازگاری با محیط | – | – | – | – | – | – | – | – | – | – | – | – |
| آشنایی با تمرین) | ۸ | ۴ | ۱۰ | ۸ | ۵ | ۳ | – | – | – | – | – | – |
| هفتهٔ اول تمرین | ۷ | ۵ | ۱۰ | ۵ | ۱۴ | ۲۰ | ۷ | ۱۰ | ۴ | ۵ | – | – |
| هفتهٔ دوم تمرین | ۸ | ۷ | ۱۴ | ۷ | ۱۶ | ۲۵ | ۱۲ | ۶ | ۶ | ۶ | – | – |
| هفتهٔ سوم تمرین | ۸ | ۵ | ۱۴ | ۱۰ | ۱۸ | ۲۰ | ۱۴ | ۱۰ | ۱۰ | ۱۰ | ۵ | ۵ |
| هفتهٔ چهارم تمرین | ۸ | ۵ | ۱۴ | ۱۰ | ۱۸ | ۲۰ | ۱۴ | ۱۰ | ۱۰ | ۱۰ | ۵ | ۵ |

*: سرعت برحسب متر در دقیقه؛ مدت برحسب دقیقه

## یافته‌ها

در جدول ۲، نتایج مربوط به گلوکز سرمی و سطح NLRP3 به‌تفکیک گروه‌های تحقیق ارائه شده است.

با توجه به نتایج آزمون تحلیل واریانس یک‌طرفه (جدول ۳) تفاوت معنی‌داری در گلوکز ناشتا (P<۰/۰۰۱) و NLRP3 (P= ۰/۰۰۲) بین گروه‌های تحقیق وجود داشت. با توجه به سطح معنی‌داری، برای یافتن محل اختلاف از آزمون تعقیبی توکی استفاده شد که نتایج آن در جدول‌های ۴ و ۵ ارائه شده است.

با توجه به نتایج به‌دست‌آمده از آزمون تعقیبی توکی (جدول ۴)، تغییرات گلوکز ناشتا در گروه‌های گرسنگی؛ سه روز ورزش؛ پنج روز ورزش؛ گرسنگی+سه روز ورزش؛ گرسنگی+پنج روز ورزش؛ مکمل؛ مکمل+سه روز ورزش؛ مکمل+پنج روز ورزش؛ مکمل+گرسنگی+ سه روز ورزش؛ مکمل+گرسنگی+ پنج روز ورزش؛ و مکمل+گرسنگی در مقایسه با گروه کنترل معنی‌دار بود (P<۰/۰۵).

با توجه به نتایج به‌دست‌آمده از آزمون تعقیبی توکی (جدول ۵)، تغییرات NLRP3 در گروه مکمل+ گرسنگی+ سه روز ورزش و مکمل+ گرسنگی+ پنج روز ورزش در مقایسه با گروه سه روز ورزش معنی‌دار بود (P<۰/۰۵). همچنین تغییرات NLRP3 در گروه گرسنگی+پنج روز ورزش در مقایسه با گروه مکمل معنی‌دار بود (P<۰/۰۵).

**جدول ۲:** نتایج توصیفی متغیرهای گلوکز ناشتا و بیان ژن NLRP3

| گروه‌ها | گلوکز ناشتا | NLRP3 |
|---|---|---|
| کنترل | ۱۹۲/۸۰±۳۰/۳۷ | ۱/۰۰±۰/۰۰ |
| گرسنگی | ۸۹/۴۰±۱۴/۰۵ | ۰/۶۷±۰/۵۵ |
| ۳ روز ورزش | ۱۱۷/۲۰±۴۵/۳۱ | ۱/۲۵±۰/۶۶ |
| ۵ روز ورزش | ۷۴/۸۰±۲۰/۷۳ | ۰/۷۹±۰/۴۱ |
| گرسنگی+۳ روز ورزش | ۷۴/۸۰±۲۰/۷۳ | ۰/۵۲±۰/۳۵ |
| گرسنگی+۵ روز ورزش | ۵۶/۸۰±۳۸/۰۳ | ۰/۳۰±۰/۳۷ |
| مکمل | ۹۵/۸۰±۱۰/۹۹ | ۰/۸۰±۰/۴۸ |
| مکمل+۳ روز ورزش | ۸۷/۲۰±۵۱/۷۸ | ۰/۹۰±۰/۳۳ |
| مکمل+۵ روز ورزش | ۷۶/۰۰±۶۵/۴۴ | ۰/۴۲±۰/۳۸ |
| مکمل+گرسنگی+۵ روز ورزش | ۷۳/۶۰±۲۸/۴۰ | ۰/۲۹±۰/۵۱ |
| مکمل+گرسنگی+۵ روز ورزش | ۵۰/۶۰±۱۷/۰۱ | ۰/۰۷±۰/۰۱ |
| مکمل+گرسنگی | ۸۴/۸۰±۲۱/۷۴ | ۰/۵۶±۰/۴۶ |

* سطح معناداری کمتر ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

**جدول ۳:** نتایج تحلیل واریانس یک‌طرفه برای مقایسهٔ بین‌گروهی گلوکز ناشتا و NLRP3

| متغیرها | منبع | مجموع مربع‌ها | Df | میانگین مربع | F | P |
|---|---|---|---|---|---|---|
| گلوکز ناشتا | بین گروه‌ها | ۷۴۷۴۴/۹۸۳ | ۱۱ | ۶۷۹۷/۷۲۶ | ۵/۷۶۰ | <۰/۰۰۱* |
| | درون گروه‌ها | ۵۶۶۴۴/۰۰ | ۴۸ | ۱۱۸۰/۰۲۳ | | |
| | کل | ۱۳۱۴۱۸/۹۸۳ | ۵۹ | | | |
| NLRP3 | بین گروه‌ها | ۶/۲۴۵ | ۱۱ | ۰/۵۶۸ | ۳/۲۲۳ | ۰/۰۰۲* |
| | درون گروه‌ها | ۸/۴۵۴ | ۴۸ | ۰/۱۷۶ | | |
| | کل | ۱۴/۶۹۹ | ۵۹ | | | |

* سطح معناداری کمتر ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

**جدول ٤.** نتایج آزمون توکی برای مقایسهٔ گلوکز ناشتا بین گروه‌های تحقیق

| گروه ها | گرسنگی | ۳ روز ورزش | ۵ روز ورزش | گرسنگی + ۳ روز ورزش | گرسنگی +۵ روز ورزش | مکمل | مکمل + ۳ روز ورزش | مکمل + ۵ روز ورزش | مکمل +گرسنگی +۳ روز ورزش | مکمل +گرسنگی + ۵ روز ورزش | مکمل +گرسنگی |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| کنترل | ۰/۰۰۱* | ۰/۰۴۴* | ۰/۰۰۱* < | ۰/۰۰۱* < | <۰/۰۰۱* | ۰/۰۰۳* | ۰/۰۰۱* | <۰/۰۰۱* | <۰/۰۰۱* | <۰/۰۰۱* | ۰/۰۰۱* |
| گرسنگی | | ۰/۹۷۸ | ۱/۰۰ | ۱/۰۰ | ۰/۹۳۳ | ۱/۰۰ | ۱/۰۰ | ۱/۰۰ | ۱/۰۰ | ۰/۸۱۷ | ۱/۰۰ |
| ۳ روز ورزش | | | ۰/۷۲۲ | ۰/۷۲۲ | ۰/۲۲۱ | ۰/۹۹۷ | ۰/۹۶۲ | ۰/۷۵۵ | ۰/۶۸۷ | ۰/۱۲۱ | ۰/۹۳۶ |
| ۵ روز ورزش | | | | ۱/۰۰ | ۰/۹۹۹ | ۰/۹۹۸ | ۱/۰۰ | ۱/۰۰ | ۱/۰۰ | ۰/۹۹۳ | ۱/۰۰ |
| گرسنگی+ ۳ روز ورزش | | | | | ۰/۴۸۰ | ۱/۰۰ | ۰/۹۹۹ | ۰/۹۵۶ | ۰/۹۹۸ | ۰/۴۴۴ | ۰/۹۹۹ |
| گرسنگی+۵ روز ورزش | | | | | | ۰/۹۹۸ | ۱/۰۰ | ۱/۰۰ | ۱/۰۰ | ۰/۹۹۳ | ۱/۰۰ |
| مکمل | | | | | | | ۰/۹۵۸ | ۰/۹۹۹ | ۱/۰۰ | ۱/۰۰ | ۰/۹۷۷ |
| مکمل+ سه روز ورزش | | | | | | | | ۰/۹۹۹ | ۰/۹۹۶ | ۰/۶۳۸ | ۱/۰۰ |
| مکمل+ ۵ روز ورزش | | | | | | | | | ۱/۰۰ | ۰/۸۶۶ | ۱/۰۰ |
| مکمل+گرسنگی+ ۳ روز ورزش | | | | | | | | | | ۰/۹۸۹ | ۱/۰۰ |
| مکمل+گرسنگی+ ۵ روز ورزش | | | | | | | | | | | ۱/۰۰ |

*سطح معنی‌داری (P<۰/۰۵)

**جدول ۵.** نتایج آزمون توکی برای مقایسه NLRP3 بین گروه‌های تحقیق

| گروه ها | گرسنگی | ۳ روز ورزش | ۵ روز ورزش | گرسنگی + ۳ روز ورزش | گرسنگی +۵ روز ورزش | مکمل | مکمل + ۳ روز ورزش | مکمل + ۵ روز ورزش | مکمل +گرسنگی +۳ روز ورزش | مکمل +گرسنگی + ۵ روز ورزش | مکمل +گرسنگی |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| کنترل | ۰/۹۸۴ | ۰/۹۹۱ | ۱/۰۰ | ۰/۸۰۱ | ۰/۲۸۵ | ۱/۰۰ | ۱/۰۰ | ۰/۵۷۸ | ۰/۲۷۳ | ۰/۰۴۲* | ۰/۸۸۱ |
| گرسنگی | | ۰/۵۷۸ | ۱/۰۰ | ۱/۰۰ | ۰/۹۵۴ | ۱/۰۰ | ۰/۹۹۹ | ۰/۹۹۸ | ۰/۹۴۹ | ۰/۵۰۷ | ۱/۰۰ |
| ۳ روز ورزش | | | ۰/۸۴۰ | ۰/۲۳۱ | ۰/۰۳۴ | ۰/۸۶۸ | ۰/۹۷۲ | ۰/۱۰۹ | ۰/۰۳۲* | ۰/۰۰۳* | ۰/۳۱۲ |
| ۵ روز ورزش | | | | ۰/۹۹۷ | ۰/۷۸۵ | ۱/۰۰ | ۱/۰۰ | ۰/۹۶۴ | ۰/۷۷۲ | ۰/۲۵۵ | ۰/۹۹۹ |
| گرسنگی+ ۳ روز ورزش | | | | | ۰/۹۹۹ | ۰/۹۹۴ | ۰/۹۴۹ | ۱/۰۰ | ۰/۹۹۹ | ۰/۸۶۵ | ۱/۰۰ |
| گرسنگی+۵ روز ورزش | | | | | | ۰/۹۹۹ | ۰/۷۴۹ | ۰/۵۱۲ | ۱/۰۰ | ۱/۰۰ | ۰/۹۹۹ |
| مکمل | | | | | | | ۱/۰۰ | ۰/۹۵۱ | ۰/۷۳۶ | ۰/۲۲۷ | ۰/۹۹۹ |
| مکمل+ ۳ روز ورزش | | | | | | | | ۰/۸۱۳ | ۰/۴۹۷ | ۰/۱۰۶ | ۰/۹۷۹ |
| مکمل+ ۵ روز ورزش | | | | | | | | | ۱/۰۰ | ۰/۹۷۰ | ۱/۰۰ |
| مکمل+گرسنگی+ ۳ روز ورزش | | | | | | | | | | ۰/۹۹۹ | ۰/۹۹۷ |
| مکمل+گرسنگی+ ۵ روز ورزش | | | | | | | | | | | ۰/۷۸۰ |

*سطح معنی‌داری (P<۰/۰۵)

## بحث

با توجه به یافته‌های تحقیق حاضر، شرایط گرسنگی موجب کاهش گلوکز ناشتا در مقایسه با گروه کنترل شد، ولی تغییرات NLRP3 معنی‌دار نبود. لیانگ و همکاران نیز در تحقیقشان گزارش دادند که شرایط روزه‌داری متناوب موجب کاهش معنی‌دار تجمع چربی کبدی گلوکز ناشتا و کاهش مقاومت به انسولین در موش‌های صحرایی دیابتی می‌شود. همچنین، آگونیست التهابی اثر روزه‌داری را در مقاومت به انسولین در سلول‌های چربی IR 3T3-L1 تضعیف کرد (۲۲) که با تغییرات قند خون در تحقیق حاضر هم‌خوانی دارد. داده‌های تحقیق ترابا و همکاران روی افراد سالم نیز نشان می‌دهد که سطوح مواد مغذی التهاب NLRP3 را تا حدی از طریق کنترل هموستاتیک میتوکندری با واسطهٔ SIRT3 تنظیم می‌کند (۲۳).

لیو و همکاران نیز گزارش کردند که NLRP3-inflammasome در طول گرسنگی سرکوب شد، اما پس از تغذیهٔ مجدد، همراه با فعال‌شدن کاسپاز ۱ و افزایش IL1β، بیشتر شد. در واقع، مهار NLRP3 می‌تواند تجمع لیپید، آسیب کبدی و دیس لیپیدمی را بهبود بخشد که ممکن است اهمیت آن را در تنظیم پاسخ‌های تطبیقی کبد در هنگام استرس گرسنگی نشان دهد و ارزش درمانی ارائه دهد (۲۴). این نتایج نشان‌دهندهٔ نقش مثبت شرایط روزه‌داری در کاهش NLRP3 به‌عنوان عامل فعال‌کنندهٔ التهاب در کبد چرب است. بااین‌حال، اگرچه در تحقیق حاضر تغییرات NLRP3 در گروه گرسنگی به‌صورت تنظیم کاهشی بود، در مقایسه با گروه کنترل معنی‌دار نبود.

کبد به‌عنوان ارگان مرکزی در تنظیم متابولیسم، نقش بی‌بدیلی در حفظ ثبات مواد مغذی در هنگام گرسنگی و تغذیهٔ مجدد ایفا می‌کند و در معرض استرس‌های مختلف مواد مغذی مانند شرایط لیپوتوکسیک و التهاب قرار می‌گیرد. فعال‌سازی NLRP3 باعث افزایش فعال‌شدن کاسپاز ۱ و تولید IL1β می‌شود که نشان می‌دهد NLRP3 تنظیم‌کنندهٔ مهم پاسخ التهابی است. فعال شدن NLRP3 با اختلال عملکرد متابولیک مرتبط است (۲۴). NLRP3 در التهاب متابولیک مزمن با درجهٔ پایین نقش کلیدی دارد و فعال‌شدن بیش‌ازحد آن ممکن است در شروع و پیشرفت چندین بیماری، ازجمله مقاومت به انسولین کبدی، نقش داشته باشد (۲۵).

همان‌طور که نتایج تحقیق حاضر نشان داد، در همهٔ گروه‌ها کاهش گلوکز ناشتا در مقایسه با گروه کنترل معنی‌دار بود. نتایج تحقیقات قبلی نیز آثار مثبت تمرینات ورزشی، شرایط روزه‌داری و همچنین مکمل سویا در کنترل مقاومت به انسولین مرتبط با کبد چرب را نشان داده‌اند. سارجنت و همکاران در تحقیقی که انجام دادند، شش مطالعه (۹۴ شرکت‌کننده) را بررسی کردند. نتایج این مرور نشان داد که تمرین ورزشی حساسیت به انسولین پایهٔ کبدی را نیز بهبود می‌بخشد (۲۶). نتایج تحقیق پاسوس و همکاران نیز نشان داد که ورزش جسمانی بیان واسطه‌های پیش‌التهابی را کاهش می‌دهد و به‌طور مثبت سیگنالینگ انسولین را در استئاتوز کبدی تعدیل می‌کند (۲۷).

همچنین یافته‌های تحقیق حاضر نشان داد که انجام مداخلات تمرین هوازی تداومی با تواتر سه و شش جلسه تمرین در هفته، موجب کاهش گلوکز ناشتا در مقایسه با گروه کنترل شد. بااین‌حال، تفاوت معنی‌داری در سطح NLRP3 در این دو گروه در مقایسه با گروه کنترل مشاهده نشد. ژانگ و همکاران در تحقیقشان گزارش کردند که تمرین ورزشی راهبرد مؤثری برای کاهش مقاومت به انسولین و آسیب کبدی در افراد مسن مبتلابه پیش‌دیابت است که احتمالاً با مهار فعالیت التهابی NLRP3 مرتبط است (۲۸)؛ این نتیجه با نتایج تحقیق حاضر در تغییرات NLRP3 پس از تمرینات ورزشی هم‌خوانی نداشت. بااین‌حال، در گروه مکمل +گرسنگی+پنج روز ورزش در مقایسه با گروه کنترل و گروه سه روز ورزش در هفته، کاهش معنی‌داری در NLRP3 مشاهده شد. این نتایج نشان‌دهندهٔ نیاز به حجم تمرین بیشتر (حداقل پنج جلسه تمرین در هفته) در حالت گرسنگی و همچنین نیاز به مصرف مکمل سویا برای کاهش NLRP3 ناشی از NAFLD است.

از نظر کمی نیز کاهش NLRP3 مشابه با کاهش گلوکز ناشتا در گروه مکمل+گرسنگی+ پنج روز ورزش در مقایسه با دیگر گروه‌ها کمتر بود، بااین‌حال تفاوت معنی‌داری در مقادیر گلوکز ناشتا در گروه مکمل+گرسنگی+پنج روز ورزش در مقایسه با دیگر گروه‌های مداخله مشاهده نشد. گائو و همکاران نیز در تحقیقشان گزارش کردند که مصرف ایزوفلاون‌های سویا علاوه‌بر کاهش بیان NLRP3، به‌طور معنی‌داری انتشار IL-1β و IL-18 را سرکوب کرد (۱۸). همچنین شبیهی و همکاران نیز در تحقیقشان گزارش کردند که تمرین هوازی در حالت ناشتا، باعث افزایش لیپوفاژی کبد می‌شود و بیان ژن‌های دخیل در لیپوفاژی به تواتر و حجم فعالیت هفتگی بستگی دارد (۱۳).

با توجه به نقش NLRP3 در NAFLD و عوارض آن، به نظر می‌رسد برای بهبود نتایج درخصوص درمان NAFLD، به مداخلات تغذیه‌ای، همچون مکمل‌دهی، شرایط روزه‌داری و همچنین تمرینات ورزشی در شرایط روزه‌داری نیاز است. با توجه به اینکه تحقیق حاضر روی حیوانات آزمایشگاهی انجام شده است، برای بررسی مکانیسم‌های مرتبط، به تحقیقات بیشتر و همچنین برای بررسی نتایج بالینی ترکیب مداخلات مرتبط با تغذیه و فعالیت بدنی در درمان NAFLD، به تحقیقات انسانی نیاز است.

## نتیجه‌گیری

بر اساس نتایج تحقیق حاضر، مداخلات روزه‌داری، تمرینات هوازی و مکمل سویا آثار مثبتی در کنترل گلیسمی موش‌های صحرایی مدل NAFLD دارد، اما این مداخلات به‌تنهایی اثر معنی‌داری در بیان NLRP3 به‌عنوان متغیر مرتبط با التهاب و مقاومت به انسولین کبدی

ندارد. با توجه به نقش NLRP3 به‌عنوان متغیر مرتبط با پیشرفت NAFLD، به نظر می‌رسد به ترکیبی از مداخلات مبتنی‌بر سبک زندگی، ازجمله مصرف سویا و تمرین با حجم مناسب در شرایط روزه‌داری، نیاز است.

## ملاحظات اخلاقی

### پیروی از اصول اخلاق پژوهش

در تحقیق حاضر، تمامی نکات مرتبط با اصول اخلاقی کار با حیوانات آزمایشگاهی رعایت شد و کمیتهٔ اخلاق در پژوهش دانشگاه علی‌آباد کتول آن را تأیید کرد. همچنین کد اخلاق تحقیق حاضر به شناسهٔ IR.IAU.SARI.REC.1403.308 به تصویب دانشگاه آزاد واحد ساری رسیده است.

### حامی مالی

این مقاله از هیچ سازمانی هیچ‌گونه حمایت مالی دریافت نکرده است و هزینهٔ انجام طرح تحقیق و مقاله بر عهدهٔ نویسنده بوده است.

### مشارکت نویسندگان

ایده اصلی و طرح پژوهش: حبیب اصغرپور؛ جمع‌آوری داده‌ها: الهام شجاع رضوی، حبیب اصغرپور، ندا آقایی بهمن بگلو؛ نظارت بر اجرای تحقیق: حبیب اصغرپور؛ تجزیه‌و تحلیل داده‌ها: الهام شجاع رضوی؛ اصلاحات مقاله: الهام شجاع رضوی، حبیب اصغرپور، ندا آقایی بهمن بگلو.

### تعارض منافع

نویسندگان اعلام می‌کنند که هیچ‌گونه تعارض منافعی ندارند.

### تشکر و قدردانی

مقالهٔ حاضر بر گرفته از رسالهٔ دکتری نویسندهٔ اول، دانشجوی دانشگاه علی‌آباد کتول است. نویسندگان از تمامی کسانی که در انجام این تحقیق همکاری کرده‌اند، تشکر و قدردانی می‌کنند.

**References**

1.Yang M, Liu S, Zhang C. The related metabolic diseases and treatments of obesity. InHealthcare 2022 Aug 25 (Vol. 10, No. 9, p. 1616). MDPI.[ 10.3390/healthcare10091616 ][PMID]

2.Zarghamravanbakhsh P, Frenkel M, Poretsky L. Metabolic causes and consequences of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). Metabolism open. 2021 Dec 1;12:100149.[ 10.1016/j.metop.2021.100149 ][PMID]

3.Mohammadi F, Ghalavand A, Delaramnasab M. Effect of circuit resistance training and L-carnitine supplementation on body composition and liver function in men with non-alcoholic fatty liver disease. Jundishapur J Chronic Dis Care. 2019 Jan 1;8(4):e90213.

4.Wong VW, Ekstedt M, Wong GL, Hagström H. Changing epidemiology, global trends and implications for outcomes of NAFLD. Journal of hepatology. 2023 Sep 1;79(3):842-52. [10.1016/j.jhep.2023.04.036 ][PMID]

5.Liu Q, Han M, Li M, Huang X, Feng R, Li W, Chen J, He H, Zheng W, Hu Z, Du S. Shift in prevalence and systemic inflammation levels from NAFLD to MAFLD: a population-based cross-sectional study. Lipids in health and disease. 2023 Oct 28;22(1):185. [10.1186/s 12944-023-01947-4 ][PMID]

6.Vonderlin J, Chavakis T, Sieweke M, Tacke F. The multifaceted roles of macrophages in NAFLD pathogenesis. Cellular and Molecular Gastroenterology and Hepatology. 2023 Jan 1;15(6):1311-24. [10.1016/j.jcmgh.2023.03.002 ][PMID]

7.Mangan MS, Olhava EJ, Roush WR, Seidel HM, Glick GD, Latz E. Targeting the NLRP3 inflammasome in inflammatory diseases. Nature reviews Drug discovery. 2018 Aug;17(8):588-606.[10.1038/nrd.2018.97] [PMID]

8.Yu L, Hong W, Lu S, Li Y, Guan Y, Weng X, Feng Z. The NLRP3 inflammasome in non-alcoholic fatty liver disease and steatohepatitis: therapeutic targets and treatment. Frontiers in Pharmacology. 2022 Mar 8;13:780496. [10.3389/fphar.2022.780496 ][PMID]

9.Gholabi A, Ghalavand A, Barmala A, Sadegh Joola M, Gholami A. Effect of exercise training on obesity-related insulin resistance across the lifespan. Razi Journal of Medical Sciences. 2024;31(2):1-10.

10.Ghalavand A, Fathi K, Ghobadi MR, Jafari M, Moslehi M, Mafakher L, Zeighami F. The role of physical activity in modulating COVID-19 neuropsychological complications: a narrative review. RJMS 2022;29 (10):181-92.

11.Semmler G, Datz C, Reiberger T, Trauner M. Diet and exercise in NAFLD/NASH: beyond the obvious. Liver International. 2021 Oct;41(10):2249-68. [10.1111/liv.15024 ][PMID]

12.Wang X, Yang Q, Liao Q, Li M, Zhang P, Santos HO, Kord-Varkaneh H, Abshirini M. Effects of intermittent fasting diets on plasma concentrations of inflammatory biomarkers: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Nutrition. 2020 Nov 1;79:110974. [10.1016/j.nut. 2020. 1109 74 ][PMID]

13.Shabihi M, Asgharpour H, Askari A. Effect of Aerobic Physical Activity While Fasting on Liver Lipophagy-Related Factors (ULK1 and LC3-II) in Male Wistar Rats. Jundishapur Scientific Medical Journal. 2024 Jan 21;22(6):745-55.

14.Zhu W, Sahar NE, Javaid HM, Pak ES, Liang G, Wang Y, Ha H, Huh JY. Exercise-induced irisin decreases inflammation and improves NAFLD by competitive binding with MD2. Cells. 2021 Nov 25;10(12):3306. [10.3390/cells10123306 ][PMID]

15.Shabihi M, Asgharpour H, Askari A. Effect of Aerobic Physical Activity While Fasting on Liver Lipophagy-Related Factors (ULK1 and LC3-II) in Male Wistar Rats. Jundishapur Scientific Medical Journal. 2024 Jan 21;22(6):745-55.

16.DiStefano JK. The role of choline, soy isoflavones, and probiotics as adjuvant treatments in the prevention and management of NAFLD in postmenopausal women. Nutrients. 2023 Jun 8;15(12):2670. [10.3390/nu15122670 ][PMID]

17.Oliveira LP, De Jesús RP, Freire TO, Oliveira CP, Lyra AC, Lyra LG. Possible molecular mechanisms soy-mediated in preventing and treating nonalcoholic fatty liver disease. Nutricion Hospitalaria. 2012. [10.3305/nh. 2012.27.4.5833 ][PMID]

18.Gao X, Fan W, Tan L, Shi Y, Ding C, Liu S, Miao Y, Luo Y, Shi X, DeSaeger S, Song S. Soy isoflavones ameliorate experimental colitis by targeting ERα/NLRP3 inflammasome pathways. The Journal of nutritional biochemistry. 2020 Sep 1;83:108438. [10. 1016/j.jnutbio.2020.108438 ][PMID]

19.Eng JM, Estall JL. Diet-induced models of non-alcoholic fatty liver disease: food for thought on sugar, fat, and cholesterol. Cells. 2021 Jul 16;10(7):1805. [10.3390/cells 10071805 ][PMID]

20.Ascencio C, Torres N, Isoard-Acosta F, Tovar AR, Gómez-Pérez FJ, Hernández-Pando R. Soy protein affects serum insulin and hepatic SREBP-1 mRNA and reduces fatty liver in rats. The Journal of nutrition. 2004 Mar 1;134(3):522-9.[10.1093/jn/134.3.522] [PMID]

21.Alex S, Boss A, Heerschap A, Kersten S. Exercise training improves liver steatosis in mice. Nutrition & metabolism. 2015 Aug 7;12(1):29. [10.1186/s12986-015-0026-1 ][PMID]

22.Liang BJ, Liao SR, Huang WX, Huang C, Liu HS, Shen WZ. Intermittent fasting therapy promotes insulin sensitivity by inhibiting NLRP3 inflammasome in rat model. Annals of Palliative Medicine. 2021 May;10(5): 5299309-5309. [10.21037/apm-20- 2410 ][PMID]

23.Traba J, Kwarteng-Siaw M, Okoli TC, Li J, Huffstutler RD, Bray A, Waclawiw MA, Han K, Pelletier M, Sauve AA, Siegel RM. Fasting and refeeding differentially regulate NLRP3 inflammasome activation in human subjects. The Journal of clinical investigation. 2015 Dec 1;125(12):4592-600. [10.1172/JCI83260 ] [PMID]

24.Liu B, Mao X, Huang D, Li F, Dong N. Novel role of NLRP3-inflammasome in regulation of lipogenesis in fasting-induced hepatic steatosis. Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy. 2019 May 27:801-11. [10.2147/DMSO.S206558 ][PMID]

25.De Deus IJ, Martins-Silva AF, Fagundes MM, Paula-Gomes S, Silva FG, Da Cruz LL, Abreu AR, De Queiroz KB. Role of NLRP3 inflammasome and oxidative stress in hepatic insulin resistance and the ameliorative effect of

phytochemical intervention. Frontiers in pharmacology. 2023 Jun 30;14:1188829. [10.3389/fphar.2023.1188829 ][PMID]
26.Sargeant JA, Gray LJ, Bodicoat DH, Willis SA, Stensel DJ, Nimmo MA, Aithal GP, King JA. The effect of exercise training on intrahepatic triglyceride and hepatic insulin sensitivity: a systematic review and meta-analysis. Obesity reviews. 2018 Oct;19(10):1446-59. [10.1111/obr.12719 ][PMID]
27.Passos E, Pereira CD, Gonçalves IO, Rocha-Rodrigues S, Silva N, Guimarães JT, Neves D, Ascensão A, Magalhães J, Martins MJ. Role of physical exercise on hepatic insulin, glucocorticoid and inflammatory signaling pathways in an animal model of non-alcoholic steatohepatitis. Life sciences. 2015 Feb 15;123:51-60. [10.1016/j.lfs.2014.12.013 ][PMID]
28.Zhang T, Tian J, Fan J, Liu X, Wang R. Exercise training-attenuated insulin resistance and liver injury in elderly pre-diabetic patients correlates with NLRP3 inflammasome. Frontiers in Immunology. 2023 Feb 1;14:1082050. [10.3389/fimmu. 2023. 108 20 50 ][PMID]

Authors retain the copyright and full publishing rights.
Published by Ahvaz Jundishapur University of Medical Science.
This article is an open access article licensed under the Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 (https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/).