



Original Article

Effect of Aerobic Exercise and Resveratrol on the Expression of *Fibrillin-1* and Asprosin in Adipose Tissue of NAFLD Rats

Mohsen Mousavi Amin¹, Saqqa Farajtabar Behrestaq^{1*}, Amir Taghipoor¹,
Babasan Askari¹, Fatemeh Zahra Janbarari¹

1. Department of Physical Education and Sport Sciences, QaS.C., Islamic Azad University, Qaemshahr, Iran

* **Corresponding author:** Saqqa Farajtabar Behrestaq, Department of Physical Education and Sport Sciences, QaS.C., Islamic Azad University, Qaemshahr, Iran. Email: s.faraj.b@iau.ac.ir

DOI: [10.22034/cmja.15.3.182](https://doi.org/10.22034/cmja.15.3.182)

How to Cite this Article:

Mousavi Amin M, Farajtabar Behrestaq S, Taghipoor A, Askari B, Janbarari FZ. Effect of Aerobic Exercise and Resveratrol on the Expression of *Fibrillin-1* and Asprosin in Adipose Tissue of NAFLD Rats. *Complement Med J*. 2025;15(3): 182-191. DOI: 10.22034/cmja.15.3.182

Received: 12 July 2025

Accepted: 13 August 2025

Keywords:

Aerobic exercise
Asprosin
Fatty liver
Fibrillin-1
Resveratrol

© 2025 Arak University of Medical Sciences

Abstract

Introduction: Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is associated with increased production/deposition of collagen and extracellular matrix. The present study aimed to investigate the effect of aerobic exercise and resveratrol on the expression of *Fibrillin-1* and Asprosin in adipose tissue of NAFLD rats.

Methods: This experimental study involved 35 Wistar male rats, divided into two groups: NAFLD (n=28) and Control-Normal (n=7). The NAFLD was induced in rats with a high-fat diet, and then the rats were subdivided into four subgroups: NAFLD, TRNAF, SUPNAF, and TRSUPNAF. Training groups have performed a running program on a motor-driven treadmill for eight weeks. Resveratrol (20 mg/kg) was injected into the SUPNAF and TRSUPNAF groups. Then, 48 hours after the last training session, the rats were anesthetized; their hearts were excised and immediately frozen in liquid nitrogen, then stored at -80°C for measurement of the indices. In addition, statistical analysis was performed using a one-way analysis of variance, and significance was accepted at $p \leq 0.05$. **Results:** Induction of NAFLD was associated with increased expression of *Fibrillin-1* and Asprosin. Significant reductions of these genes in NAFLDT ($p = 0.037$, $p = 0.047$, respectively) and NAFLDTRSV ($p = 0.0001$; both) groups compared to the NAFLD. Furthermore, the NAFLDTRSV showed significantly lower expression compared to the NAFLDT ($p = 0.037$, $p = 0.047$) and NAFLDRSV ($p = 0.007$, $p = 0.026$) ($p \leq 0.05$).

Conclusion: Exercise training along with resveratrol could improve adipose tissue disorders caused by NAFLD by significantly reducing the expression of *Fibrillin-1* and Asprosin. However, the effect of resveratrol alone is not effective and more research is needed.

INTRODUCTION

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is a common chronic liver disorder affecting 10–24% of the global population (1–4) and is strongly associated with obesity, diabetes, and metabolic syndrome (4,7). Approximately 10–20% of patients progress to non-alcoholic steatohepatitis (NASH), leading to fibrosis and excessive extracellular matrix (ECM) deposition (1,8). *Fibrillin-1*, a structural ECM protein, and its cleavage product Asprosin, derived from white adipose tissue, are implicated in glucose metabolism and fibrotic mechanisms (9–14). Current treatments primarily target components of metabolic syndrome (6,15); however, lifestyle interventions, particularly aerobic exercise, remain central (13,16). Additionally, resveratrol, a natural polyphenol, has shown anti-fibrotic, antioxidant, and anti-inflammatory effects (17–20). Given the strong relationship between NAFLD and adipose tissue dysfunction, the present study aimed to evaluate the effects of eight weeks of aerobic exercise combined with resveratrol supplementation on the expression of *Fibrillin-1* and Asprosin in the adipose tissue of NAFLD-induced rats.

METHODS

In this experimental study, 35 eight-week-old male Wistar rats were randomly assigned to two groups: NAFLD ($n = 28$) and healthy control (CN; $n = 7$). NAFLD was induced in rats by feeding them a high-fat diet (22% fat, 50% carbohydrate, 24% protein) for six weeks, while controls received a standard diet (12% fat, 57% carbohydrate, 28% protein) (21). The NAFLD group was further divided into four subgroups: NAFLD, exercise (NAFLDT), resveratrol supplementation (NAFLDRSV), and combined exercise-resveratrol (NAFLDTRSV). Exercise involved an eight-week aerobic treadmill program (5 days/week) with gradually increasing speed (15 to 20 m/min) and duration (5 to 60 min) (22). Resveratrol (20 mg/kg) was administered intraperitoneally daily for eight weeks in relevant groups (23).

After 12 hours of fasting and 48 hours after the last exercise session, rats were anesthetized, and visceral adipose tissue was collected for RNA extraction. Real-time PCR was used to evaluate the expression of *Fibrillin-1* and Asprosin genes with specifically designed primers. Statistical analysis was performed by one-way ANOVA followed by Tukey's post hoc test, with significance set at $p \leq 0.05$.

RESULTS

Data analysis revealed a significant difference in the expression level of *Fibrillin-1* in adipose tissue among the different groups ($F = 18.832$, $p = 0.0001$). Tukey post hoc test

revealed a significant increase in *Fibrillin-1* expression in the NAFLD, NAFLD-Exercise, and NAFLD-Resveratrol groups compared to the control ($p = 0.0001$ for all). Additionally, a significant decrease was observed in the NAFLD-Exercise ($p = 0.037$) and NAFLD-Exercise-Resveratrol ($p = 0.0001$) groups compared to the NAFLD group. Furthermore, the NAFLD-Exercise-Resveratrol group showed a significant reduction compared to both NAFLD-Exercise ($p = 0.037$) and NAFLD-Resveratrol ($p = 0.007$) groups.

Analysis of Asprosin expression also revealed significant differences between groups ($F = 15.751$, $p = 0.0001$). Asprosin expression was significantly higher in NAFLD, NAFLD-Exercise, and NAFLD-Resveratrol groups compared to Control ($p = 0.0001$, $p = 0.001$, and $p = 0.001$, respectively). Moreover, a significant decrease was observed in the NAFLD-Exercise ($p = 0.047$) and NAFLD-Exercise-Resveratrol ($p = 0.0001$) groups compared to the NAFLD group. The NAFLD-Exercise-Resveratrol group also had significantly lower Asprosin expression compared to NAFLD-Exercise ($p = 0.047$) and NAFLD-Resveratrol ($p = 0.026$) groups.

CONCLUSION

NAFLD increased *Fibrillin-1* and Asprosin expression in adipose tissue, while exercise reversed this effect. Resveratrol alone had no significant impact, but its combination with exercise significantly reduced these markers. Further studies, especially in humans, are needed to confirm the mechanisms and clinical relevance.

Ethical Considerations

Compliance with ethical guidelines

This study was derived from a Master's thesis in Exercise Physiology at Islamic Azad University, Qaemshahr Branch, Iran, and has been approved by the Ethics Committee with the code REC.SARI.IAU.IR.1404.154.

Funding

There is no funding support.

Authors' Contributions

The authors contributed equally to the conceptualization and writing of the article. All of the authors approved the content of the manuscript and agreed on all aspects of the work.

Conflict of Interest

The authors declared that there is no conflict of interest.

Acknowledgments

We are grateful to all the individuals who provided scientific consulting for this paper.



اثر هشت هفته تمرین هوازی همراه با مصرف رزوراترول بر بیان Fibrillin-1 و Asprosin بافت چربی در موش‌های صحرایی کبد چرب غیرالکلی

محسن موسوی امین^۱، سقا فرج‌تبار بهرستاق^{۱*}، امیر تقی‌پور^۱، بابی‌سان عسکری^۱، فاطمه زهرا جانبراری^۱

۱. گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، واحد قائم‌شهر، دانشگاه آزاد اسلامی، قائم‌شهر، ایران

* نویسنده مسئول: سقا فرج‌تبار بهرستاق، گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، واحد قائم‌شهر، دانشگاه آزاد اسلامی، قائم‌شهر، ایران. ایمیل: s.faraj.b@iaau.ac.ir

چکیده

تاریخ دریافت: ۱۴۰۴/۰۴/۲۱

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۴/۰۵/۲۲

واژگان کلیدی:

فعالیت هوازی

رزوراترول

Fibrillin-1

Asprosin

کبد چرب

تمامی حقوق نشر برای دانشگاه علوم پزشکی اراک محفوظ است.

مقدمه: کبد چرب غیرالکلی مهم‌ترین اختلال مزمن کبدی است که با افزایش تولید/رسوب کلاژن و ماتریکس خارج سلولی همراه است. هدف از پژوهش حاضر، بررسی اثر تمرین هوازی همراه با مصرف رزوراترول بر بیان Fibrillin-1 و Asprosin بافت چربی موش‌های صحرایی مبتلا به کبد چرب غیرالکلی نر است.

روش‌ها: در این مطالعه تجربی، ۳۵ سر موش صحرایی نر به دو گروه کبد چرب غیرالکلی (n=۲۸) و کنترل - سالم (n=۷) تقسیم شدند. کبد چرب غیرالکلی با رژیم غذایی پرچرب در موش‌ها القا و سپس به چهار زیرگروه تجربی بیمار، تمرین - بیمار، مکمل - بیمار، و تمرین - مکمل - بیمار تقسیم شدند. گروه‌های تمرینی به مدت هشت هفته برنامه تمرینی دویدن را روی تردمیل انجام دادند. به گروه‌های مکمل - بیمار و تمرین - مکمل - بیمار (۲۰ میلی گرم/کیلوگرم) رزوراترول تزریق شد. ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرینی، موش‌های صحرایی تشریح شدند، بافت چربی برداشته و بلافاصله در محلول نیتروژن فریز و در دمای ۸۰- درجه سانتی‌گراد برای اندازه‌گیری شاخص‌ها نگهداری شد. برای تجزیه و تحلیل آماری از تحلیل واریانس یک‌طرفه و آزمون تعقیبی توکی در سطح معنی‌داری $p \leq 0.05$ استفاده شد.

یافته‌ها: القای کبد چرب غیرالکلی با افزایش بیان Fibrillin-1 و Asprosin همراه بود. کاهش معنی‌داری در بیان Fibrillin-1 و Asprosin گروه‌های بیمار - تمرین (به ترتیب $p = 0.037$ و $p = 0.047$) و تمرین - مکمل - بیمار (به ترتیب $p = 0.001$ و $p = 0.001$) نسبت به بیمار؛ و تمرین - مکمل - بیمار نسبت به گروه بیمار - تمرین (به ترتیب $p = 0.037$ و $p = 0.047$) و بیمار - مکمل (به ترتیب $p = 0.007$ و $p = 0.026$) مشاهده شد ($p \leq 0.05$).

نتیجه‌گیری: تمرین ورزشی همراه با رزوراترول توانست با کاهش معنی‌دار در بیان فیبریلین-۱ و آسپروسین اختلالات بافت چربی ناشی از کبد چرب غیرالکلی را بهبود ببخشد، هرچند اثر رزوراترول به‌تنهایی مؤثر نبوده و نیاز به پژوهش‌های بیشتری است.

بیماری کبد چرب غیرالکلی (Non-alcoholic Fatty Liver Disease/NAFLD) یک بیماری مزمن کبدی شایع است و ۱۰ تا ۲۰ درصد از بیماران به سمت استئاتوهپاتیت غیرالکلی (Steatohepatitis/NAFLD) پیشرفت می‌کنند (۱). NAFLD شایع‌ترین بیماری کبدی در آمریکا است و حدود ۱۱ درصد از بیمارانی که در بخش گوارش بیمارستان‌های آمریکا بستری می‌شوند مبتلا به NAFLD هستند و شیوع این بیماری در بین جمعیت آمریکا حدود ۲۰ درصد تخمین زده می‌شود (۲،۳). شیوع NAFLD در کشورهای مختلف بین ۱۰ تا ۲۴ درصد متفاوت است و روزبه‌روز در حال گسترش در سراسر جهان به‌ویژه در کشورهای توسعه‌یافته است که شاید بتوان دلیل آن را در افزایش چاقی و دیابت جست‌وجو کرد (۴). میزان دقیق شیوع این بیماری در ایران مشخص نیست، ولی طی تحقیقی که در جنوب ایران (شیراز) انجام شد، شیوع این بیماری ۵/۲۱ درصد گزارش شده است (۵).

درمان NAFLD بیشتر عناصر سندرم متابولیک شامل چاقی، دیابت، پرفشاری خون، و اختلالات لیپیدی را هدف قرار می‌دهد. رویکردهای دیگر در این زمینه بر مقاومت به انسولین، استرس اکسیداتیو، التهاب، آپوپتوز، رشد بیش‌ازحد باکتریایی، و مسیر سنتز آنژیوتانسین تمرکز دارد (۶). NAFLD/NAFLD اغلب با اختلالات متابولیک مانند چاقی، دیابت، و دیس‌لیپیدمی همراه است که متقابلاً بر یکدیگر تأثیر می‌گذارند (۷). این آسیب‌های کبدی در نهایت منجر به افزایش تولید رسوب کلاژن و ماتریکس خارج سلولی (extra cellular matrix/ECM) می‌شود (۸). اجزای اصلی ماتریکس خارج سلولی در بافت چربی شامل فیبرونکتین، فیبریلین-۱ (FBN-1)، الاستین، کلاژن I، III، IV، V، و VI است (۹). فیبریلین-۱ یک پروتئین ماتریکس برون‌سلولی است و آسپروسین پرودامین ترمینال فیبریلین-۱ است (۱۰). فیبریلین‌ها علاوه بر نقش ساختاری خود، فاکتورهای رشد را هدف قرار می‌دهند (۱۱). فیبریلین‌ها حاوی چندین دامنه مشترک با LTBPها (Latent TGF-Beta Binding Protein) هستند که TGF β را در ECM غیرفعال می‌کنند. اگرچه فیبریلین-۱ به TGF β متصل نمی‌شود، اما با LTBPها تعامل دارد (۱۲). بافت چربی سفید منبع اولیه آسپروسین بوده و کبد اندام هدف آسپروسین است (۱۳). در مطالعه‌ای نشان داده شده تزریق آسپروسین نو ترکیب که به‌صورت زیرجلدی در موش‌ها به‌طور قابل توجهی سطح گلوکز خون

را با فعال کردن تولید گلوکز کبدی افزایش داد (۱۴). مطالعات *in vitro* و *in vivo* مشخص کرده که آسپروسین از طریق محور سیگنالینگ پروتئین G-cAMP-پروتئین کیناز A اثر خود را اعمال می‌کند (۱۴). در حال حاضر، هیچ درمان ضد فیبروتیک تأیید شده‌ای را سازمان غذا و دارو (FDA) یا آژانس دارویی اروپا (EMA) برای توسعه داروهای ضد NASH و فیبروز کبدی اعلام نکرده‌اند (۸). با این وجود، رویکردهای درمانی موجود نباید جایگزینی برای اصلاح سبک زندگی در نظر گرفته شوند، بلکه استراتژی‌های مکملی هستند که باید هم‌زمان با درمان اجرا شوند (۱۵). درمان برای NAFLD/NAFLD باید یک برنامه مدیریت جامع را اتخاذ کند که شامل یک رویکرد جامع و یکپارچه برای کنترل و رسیدگی مؤثر به وضعیت و در نهایت بهبود بیمار است (۱۵). یکی از این برنامه‌های جامع، فعالیت ورزشی منظم است. فعالیت ورزشی نقش مهمی در بهبود عملکرد متابولیکی بافت چربی دارد. همچنین، در پژوهشی نشان داده شد تمرین هوازی باعث کاهش غلظت آسپروسین در موش‌های مبتلا به دیابت نوع ۱ می‌شود. کاهش آسپروسین نیز باعث مهار تولید گلوکز، سطوح TGF- β و پروتئین کیناز A در کبد شد (۱۳). در موش‌های چاق نیز مشاهده شد تمرینات تداومی و تناوبی، با تأثیر بر سطوح فیبریلین-۱ و آسپروسین، روشی مؤثر برای کاهش وزن در چاقی است (۱۶). علاوه بر فعالیت ورزشی، برخی مواد طبیعی در کنترل بیماری‌های کبدی از طریق بهبود در عملکرد ماتریکس خارج سلولی نقش دارند. مطالعات نشان داده که رزوراترول قادر به کاهش فیبروز کبدی (Liver fibrosis/LF)، ضخیم‌شدن، و رسوب الیاف کلاژن در مدل‌های حیوانی مختلف است (۱۷). همچنین، پژوهش دیگری نشان داد مکمل رزوراترول پیش از القای دی متیل نیتروزامین (dimethylnitrosamine/DMN) می‌تواند به‌طور قابل توجهی فیبروز، اتساع عروق، احتقان، ضخیم‌شدن دیواره، تکثیر مجرا، و نکروز را بهبود دهد (۱۸). همچنین، گزارش شده رزوراترول از طریق کاهش سطح MDA (malondialdehyde) و مقدار گلوکاتانیون کاهش‌یافته (GSH)، افزایش سطوح GPx و SOD، و مهار بیان mRNA واسطه‌های التهابی، از جمله NO القایی، TNF- α ، IL-1 β ، و عامل HIF-1 α این اثر را اعمال کند (۱۹). مطالعه دیگری نشان داد رزوراترول از طریق مسیرهای متعدد سیگنالی در کنترل فیبروز کبدی اثرگذار است (۲۰). با توجه به اینکه میان بیماری NAFLD و اختلالات متابولیکی بافت چربی و استفاده از روش غیردارویی مناسب برای درمان این بیماری ارتباط دوطرفه قوی وجود دارد، این پژوهش انجام شد تا تأثیر فعالیت ورزشی هوازی و مصرف عصاره رزوراترول بر بیان Fibrillin-1 و Asprosin

بافت چربی موش‌های صحرایی NAFLD را بررسی کند.

روش کار

در این مطالعه تجربی، ۳۵ سر موش صحرایی نر هشت‌هفته‌ای از نژاد ویستار به‌عنوان نمونه انتخاب و به مرکز پژوهش منتقل شدند. حجم نمونه مطالعه حاضر براساس نتایج تحقیقات پیشین، در سطح معنی‌داری ۵ درصد (خطای نوع اول) و توان آماری ۸۰ درصد (خطای نوع دوم) و با نرم‌افزار Medcalc 18.2.1 (۷ سر موش در هر گروه) تعیین شد. معیار ورود به مطالعه حاضر عبارت بود از نبودن موش‌ها، سلامت کامل موش‌ها، و استفاده‌نکردن از هرگونه دارو. معیار خروج از مطالعه نیز اجرائنکردن پروتکل تمرینی، مصرف‌نکردن مکمل، مؤثربودن، و آسیب هنگام تمرین بود. حیوانات در شرایط استاندارد نگهداری شدند. در تمام مدت آب و غذا (به‌صورت پلت) به‌اندازه کافی و آزادانه دریافت کردند. موازین اخلاقی کار با حیوانات براساس دستورالعمل کمیته اخلاقی دانشگاه آزاد اسلامی، واحد قائم‌شهر، با کد اخلاق REC.SARI.IAU.IR.1404.154 رعایت و تأیید شد.

شیوه نگهداری موش‌های صحرایی

دمای مطلوب سالن نگهداری حیوانات ۲۰ تا ۲۴ درجه سانتی‌گراد و رطوبت نسبی حدود ۵۵ تا ۶۵ درصد کنترل و ثبت شد. چرخه روشنایی - تاریکی نیز هر ۱۲ ساعت یک‌بار به‌طور دقیق توسط تنظیم‌کننده الکترونیکی نور سالن نگهداری حیوانات آزمایشگاهی رعایت شد.

تغذیه آزمودنی‌ها و القای کبد چرب

پس از انتقال موش‌های صحرایی به آزمایشگاه، القای کبد چرب غیرالکلی و آشنایی با فعالیت ورزشی روی تردمیل مخصوص جوندگان، به‌طور تصادفی به دو گروه بیمار NAFLD ($n=28$) و کنترل - سالم ($n=7$) (CN) تقسیم شدند. موش‌های صحرایی در گروه کنترل به مدت ۶ هفته تحت رژیم غذایی استاندارد (شامل ۱۲٪ چربی، ۵۷٪ کربوهیدرات، ۲۸٪ پروتئین، و ۳٪ سایر موارد) قرار گرفتند، درحالی‌که جهت القای NAFLD در موش‌ها، حیوانات به مدت ۶ هفته رژیم غذایی پرچرب (شامل ۲۲٪ چربی، ۵۰٪ کربوهیدرات، ۲۴٪ پروتئین، و ۴٪ سایر موارد) دریافت کردند (۲۱) (جدول ۱). موش‌های صحرایی گروه بیمار دوباره به ۴ زیرگروه تجربی تقسیم شدند که عبارت‌اند از کبد چرب غیرالکلی (NAFLD)، کبد چرب

غیرالکلی - تمرین (NAFLDT)، کبد چرب غیرالکلی - روزراترول (NAFLDRSV)، کبد چرب غیرالکلی - تمرین - روزراترول (NAFLDTRSV). موش‌های صحرایی گروه تمرین، یک برنامه هشت‌هفته‌ای (۵ روز در هفته) تمرین تناوبی هوازی را اجرا کردند، درحالی‌که دیگر موش‌های صحرایی در هیچ برنامه تمرینی‌ای شرکت داده نشدند.

جدول ۱. ترکیبات سازنده رژیم غذایی پرچرب و رژیم استاندارد

گروه	رژیم استاندارد	رژیم پرچرب
متغیر	(درصد)	(درصد)
چربی	۱۲	۲۲
کربوهیدرات	۵۷	۵۰
پروتئین	۲۸	۲۴
سایر مواد	۳	۴

پروتکل تمرین

پیش از شروع تمرین اصلی و برای آشنایی با چگونگی فعالیت با تردمیل، موش‌های گروه‌های تمرین و گروه مکمل - تمرین در یک هفته طی پنج جلسه، پنج دقیقه با سرعت ۱۰-۸ متر بر دقیقه با شیب صفر فعالیت داشتند. برنامه تمرین اصلی به مدت هشت هفته بدین صورت انجام شد که در هفته آغازین با سرعت ۱۵ متر بر دقیقه، زمان ۵ دقیقه شروع و هر هفته به سرعت، ۱-۲ متر بر دقیقه و به زمان نیز ۲-۱ دقیقه افزوده شد، به‌طوری‌که در هفته چهارم سرعت به ۲۰ متر بر دقیقه و زمان به ۶۰ دقیقه رسید. شدت و زمان تمرین تا هفته آخر ثابت ماند (۲۲). همچنین، پنج دقیقه پیش و پس از تمرین برای گرم و سردکردن حیوانات در نظر گرفته شد (جدول ۲).

جدول ۲. پروتکل تمرینی هوازی برای موش‌های صحرایی مبتلا به کبد چرب غیرالکلی

هفته	اول	دوم	سوم	چهارم	پنجم	ششم	هفتم	هشتم
مدت (دقیقه)	۵	۲۰	۴۰	۶۰	۶۰	۶۰	۶۰	۶۰
شدت (متر بر دقیقه)	۱۵	۱۷	۱۹	۲۰	۲۰	۲۰	۲۰	۲۰

نحوه مصرف روزراترول

یک گرم پودر روزراترول (شرکت Nutrabio آمریکا، با درجه فارماکولوژی و خلوص ۹۹/۸۷ درصد) با غلظت ۱۰ میلی‌گرم در میلی‌لیتر به‌عنوان استوک ساخته شد. برای هر بار تجویز روزراترول، ۱۰۰ میکرولیتر اتانول ۷ درصد یا DMSO ۱۰ درصد در آب به‌ازای هر موش صحرایی تهیه شد و روزراترول را در آن حل و تجویز کردیم. این محلول در گروه‌های SUPNAF و TRSUPNAF با دوز ۲۰ میلی‌گرم به‌ازای هر کیلوگرم وزن بدن (رأس ساعت ۹ صبح) به‌صورت درون‌صفاقی به مدت ۸ هفته تزریق شد (۲۳).

نرمال سازی بیان ژن از فرمول کنترل (ct) - هدف (ct) استفاده کردیم. پس از محاسبه تغییرات بیان ژن ها با Δct ، برای کمی کردن نتیجه حاصل از تغییرات ct نمونه ها، این عدد در فرمول $2^{-\Delta ct}$ وارد و نتایج بین گروه ها مقایسه شد.

تجزیه و تحلیل آماری

پس از تأیید توزیع نرمال داده ها با آزمون شاپیرو ویلک و همگنی واریانس ها با آزمون لون، برای تجزیه و تحلیل آماری از آزمون آنالیز واریانس یک طرفه و آزمون تعقیبی توکی استفاده شد. تمام داده ها به صورت میانگین $\pm$ انحراف معیار ارائه شد. محاسبات با نرم افزار آماری SPSS نسخه ۲۶ انجام شد و سطح معنی داری آزمون ها $p \leq 0.05$ در نظر گرفته شد.

یافته ها

تغییرات بیان Fibrillin-1

تجزیه و تحلیل داده ها نشان داد تفاوت معنی داری در میزان تغییرات بیان Fibrillin-1 ($F=18/832$, $p=0/0001$) بافت چربی بین گروه های مختلف وجود دارد که افزایش معنی داری در میزان تغییرات بیان Fibrillin-1 در گروه های کبد چرب غیرالکلی ($p=0/0001$)، کبد چرب غیرالکلی - تمرین ($p=0/0001$) و کبد چرب غیرالکلی - رزوراترول ($p=0/0001$) نسبت به سالم وجود دارد. همچنین، کاهش معنی داری در گروه های کبد چرب غیرالکلی - تمرین ($p=0/037$) و کبد چرب غیرالکلی - تمرین - رزوراترول ($p=0/0001$) نسبت به بیمار، و نیز کبد چرب غیرالکلی - تمرین - رزوراترول نسبت به گروه کبد چرب غیرالکلی - تمرین ($p=0/037$) و کبد چرب غیرالکلی - رزوراترول ($p=0/007$) مشاهده شد. نتایج آزمون تعقیبی نشان داد افزایش معنی داری در میزان تغییرات بیان Fibrillin-1 در گروه های بیمار ($p=0/0001$)، کبد چرب غیرالکلی - تمرین ($p=0/0001$) و کبد چرب غیرالکلی - رزوراترول ($p=0/0001$) نسبت به سالم وجود دارد. همچنین، کاهش معنی داری در گروه های کبد چرب غیرالکلی - تمرین ($p=0/037$) و کبد چرب غیرالکلی - رزوراترول ($p=0/0001$) نسبت به کبد چرب غیرالکلی؛ و کبد چرب غیرالکلی - تمرین - رزوراترول نسبت به گروه کبد چرب غیرالکلی - تمرین ($p=0/037$) و کبد چرب غیرالکلی - رزوراترول ($p=0/007$) مشاهده شد (نمودار ۱).

تغییرات بیان Asprosin

تجزیه و تحلیل داده ها نشان داد تفاوت معنی داری در میزان تغییرات بیان Asprosin ($F=15/751$, $p=0/0001$) بافت

روش نمونه گیری از بافت چربی و اندازه گیری متغیرها

پس از ۱۰ تا ۱۲ ساعت ناشتایی و ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرین، با تزریق درون صفاقی ترکیبی از کتامین (۳۰-۵۰ میلی گرم/کیلوگرم وزن بدن) و زایلازین (۳-۵ میلی گرم/کیلوگرم وزن بدن) همه حیوانات بی هوش شدند (۲۳). بافت مورد نظر بلافاصله پس از جداسازی و شست و شو با سالین فوراً در تیوب های حاوی RNA later برای جلوگیری از تخریب RNA قرار داده شده و به نیتروژن مایع منتقل و سپس در یخچال در دمای ۸۰- درجه سانتی گراد تا زمان اندازه گیری نگهداری شد. برای جلوگیری از تأثیر آهنگ شبانه روزی، نمونه گیری از ساعت ۸ آغاز شد و ۱۱:۳۰ پایان یافت. برای بررسی بیان ژن ها در هر گروه از تکنیک Real Time PCR استفاده شد. ابتدا طراحی پرایمر انجام شد (جدول ۳) و سپس RNA کل از بافت ها استخراج و به cDNA تبدیل شد. سپس cDNA به روش PCR تکثیر شد و از نظر بیان ژن های ذکر شده بررسی شد.

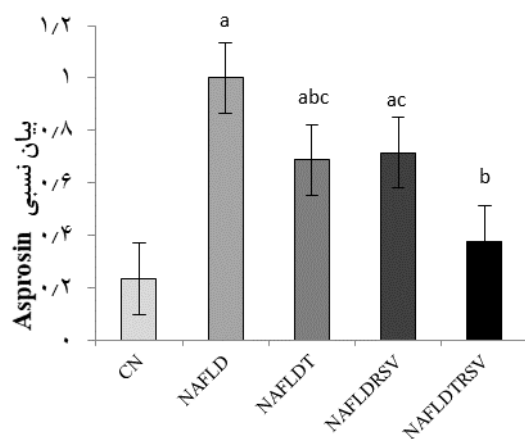
جدول ۳. الگوی پرایمر Asprosin و Fibrillin-1

Genes	Sequence (5' → 3')
F Fibrillin-1	5'-AGCCTTCCTTCCTGGGCATGG-3'
R Fibrillin-1	5'-AGCACTGTGTGGCGTACAGGTC-3'
F Asprosin	5'-ATGGCTCGTGTAGGACGCTA-3'
R Asprosin	5'-GCCTCGGGGATTGTCTCTG-3'
F GAPDH	5'-GGTGTGAACCATGAGAAGTATGA-3'
R GAPDH	5'-GAGTCCTTCCACGATACCAAAG-3'

روش اندازه گیری بیان ژن Asprosin و Fibrillin-1

در ادامه، RNA سلول براساس پروتکل شرکت کیژن - آلمان و با کیت RNeasy، از بافت چربی احشایی استخراج و کیفیت آن با دستگاه نانودراپ ارزیابی شد. پس از استخراج RNA، مراحل سنتز cDNA طبق پروتکل شرکت سازنده انجام گرفت و سپس Cdna سنتز شد و برای انجام واکنش رونویسی معکوس استفاده شد.

Real-time PCR با دستگاه Roche LightCycler 480 Real-Time-PCR Detection System انجام شد. برای اندازه گیری mRNA، یک میکروگرم از کل RNA بافتی با آنزیم (Promega) RQ1 retro-transcribed (RT) و RNase-free DNase-I تیمار شد. پروتکل چرخه حرارتی مورد استفاده Real-time-PCR شامل: ۹۵° به مدت ۱۰ دقیقه و به دنبال آن ۴۰ سیکل ۲۰ ثانیه ای در حرارت ۹۵°، ۳۰ ثانیه در ۶۰° و ۵۰ ثانیه در دمای ۷۲° بود. نسبت بیان ژن های بررسی شده در این مطالعه، با روش مقایسه ای چرخه آستانه (Threshold Cycle/CT) شدند. برای



نمودار ۲. تغییرات بیان Asprosin بافت چربی در گروه‌های مختلف با

آزمون آنالیز واریانس یک‌طرفه (در سطح $p < 0.05$)

a تفاوت با گروه CN، b تفاوت با گروه NAFLD، c تفاوت با

NAFLDTRSV

CN: نرمال، NAFLD: کبد چرب غیرالکلی، NAFLDT: کبد چرب

غیرالکلی - تمرین، NAFLDRSV: کبد چرب غیرالکلی - رزوراترول،

NAFLDTRSV: کبد چرب غیرالکلی - تمرین - رزوراترول.

بحث

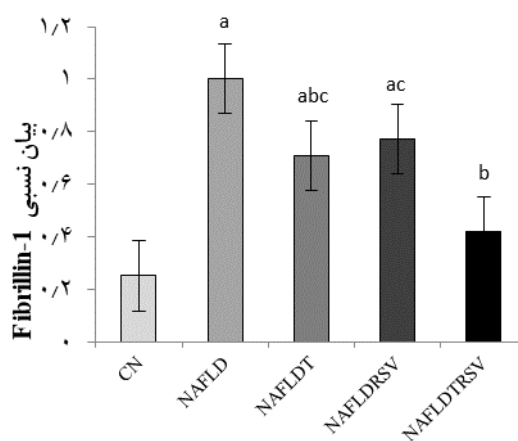
نتایج پژوهش حاضر نشان داد القای NAFLD باعث افزایش در بیان میزان فیبریلین-۱ و آسپروسین بافت چربی می‌شود. لیو و همکاران (۲۰۲۱) گزارش دادند سطح آسپروسین سرم در کودکان چاق، به‌ویژه در کودکان مبتلا به NAFLD، به‌طور قابل توجهی بیشتر است و با BMI، FBG، سطح فاکتور نکرور تومور آلفا، و آلانین آمینوترانسفراز همبستگی مثبت دارد (۲۴).

آسپروسین و فیبریلین-۱ هورمون‌های مهمی هستند که از سد خونی مغزی عبور و اشتها را تحریک می‌کنند. بنابراین، سطوح بالاتر آسپروسین می‌تواند احساس گرسنگی را تقویت کند و باعث مصرف بیشتر غذا شود؛ در نتیجه، چاقی حاصل از این وضعیت، زمینه‌ساز پیشرفت NAFLD خواهد بود (۲۵). آسپروسین از سلول‌های چربی ترشح می‌شود و از طریق مسیر سیگنالینگ cAMP بر کبد اثر می‌گذارد و گلوکز را به جریان خون آزاد می‌کند (۹). بنابراین اختلالات ناشی از NAFLD می‌تواند متابولیسم چربی را مختل کند و سبب افزایش فیبریلین-۱ و آسپروسین شود. مطالعات پیشین نیز نشان داده‌اند چاقی می‌تواند باعث افزایش میزان فیبریلین-۱ و آسپروسین شود (۱۶).

یافته‌های این مطالعه نشان داد فعالیت ورزشی، این روند افزایشی را معکوس می‌کند. هم‌جهت با پژوهش حاضر، پیرانی و همکاران (۲۰۲۴) نشان دادند تمرینات تداومی و تناوبی باعث کاهش مقاومت به انسولین، گلوکز، فیبریلین-۱، و آسپروسین

چربی بین گروه‌های مختلف وجود دارد. افزایش معنی‌داری در میزان تغییرات بیان Asprosin در گروه‌های کبد چرب غیرالکلی ($p=0.001$)، کبد چرب غیرالکلی - تمرین ($p=0.001$) و کبد چرب غیرالکلی - رزوراترول ($p=0.001$) نسبت به CN وجود دارد. همچنین، کاهش معنی‌داری در گروه‌های کبد چرب غیرالکلی - تمرین ($p=0.047$) و کبد چرب غیرالکلی - تمرین - رزوراترول ($p=0.001$) نسبت به بیمار؛ و کبد چرب غیرالکلی - تمرین - رزوراترول نسبت به گروه کبد چرب غیرالکلی - تمرین ($p=0.047$) و کبد چرب غیرالکلی - رزوراترول ($p=0.026$) مشاهده شد.

نتایج آزمون تعقیبی نشان داد افزایش معنی‌داری در میزان تغییرات بیان Asprosin در گروه‌های NAFLD ($p=0.001$)، کبد چرب غیرالکلی - تمرین ($p=0.001$) و کبد چرب غیرالکلی - رزوراترول ($p=0.001$) نسبت به سالم وجود دارد. همچنین، کاهش معنی‌داری در گروه‌های بیمار - تمرین ($p=0.047$) و کبد چرب غیرالکلی - تمرین - رزوراترول ($p=0.001$) نسبت به بیمار؛ و کبد چرب غیرالکلی - تمرین - رزوراترول نسبت به گروه کبد چرب غیرالکلی - تمرین ($p=0.047$) و کبد چرب غیرالکلی - رزوراترول ($p=0.026$) مشاهده شد (نمودار ۲).



نمودار ۱. تغییرات بیان Fibrillin-1 بافت چربی در گروه‌های

مختلف با آزمون آنالیز واریانس یک‌طرفه (در سطح $p < 0.05$)

a تفاوت با گروه CN، b تفاوت با گروه NAFLD، c تفاوت با

NAFLDTRSV

CN: نرمال، NAFLD: کبد چرب غیرالکلی، NAFLDT: کبد

چرب غیرالکلی - تمرین، NAFLDRSV: کبد چرب غیرالکلی -

رزوراترول، NAFLDTRSV: کبد چرب غیرالکلی - تمرین -

رزوراترول.

یافته‌های پژوهش حاضر، مطالعات نشان داده مصرف پلی‌فنول طبیعی می‌تواند بر سطوح فیبریلین-۱ و آسپروسین تأثیر داشته باشد. در همین جهت، وان اندل و همکاران (۲۰۲۱) در بیماران مبتلا به سندرم مارفان که دارای جهش در ژن فیبریلین-۱ بودند، مشاهده کردند که مصرف رزوراترول می‌تواند تاحدودی این نشانگر زیستی را بهبود ببخشد (۳۰). رزوراترول قادر است SIRT1 را تنظیم کرده و فیبروز را با سرکوب استرس اکسیداتیو و فعال کردن مسیر SIRT1/NF-kB/NLRP3 کاهش دهد (۳۱). علاوه بر این، مشاهده شده که رزوراترول بیان Bcl-2-9b micro-RNA را کاهش می‌دهد و با افزایش بیان Bcl-2 و کاهش تعداد سلول‌های آپوپتوز و فاکتور هسته‌ای κ B همراه است (۳۲).

نتایج نشان داد که ترکیب تمرین ورزشی و رزوراترول کاهش بیشتری در بیان فیبریلین-۱ و آسپروسین نسبت به هریک به تنهایی ایجاد کرد. این اثر هم‌افزایی احتمالاً ناشی از اشتراک دو مداخله در مسیرهای سلولی مشابه (کنترل اشتها، هموستاز گلوکز، حساسیت انسولینی، و تغییرات بافت چربی) است. مطالعات محدودی به بررسی اثر هم‌زمان تمرین و رزوراترول پرداخته‌اند. یافته‌های مشابه در سایر ترکیب‌های تغذیه - تمرین، مانند مصرف اسپیرولینا همراه تمرینات مقاومتی (۳۳) و ترکیب کورکومین با داروهای ضد دیابت (۳۴) نیز مشاهده شده است.

به نظر می‌رسد اثر هم‌افزایی تمرین و رزوراترول بر فیبریلین-۱ و آسپروسین به دلیل مشترک بودن برخی مسیرهای سلولی این دو عامل باشد. هردو، یعنی تمرین و رزوراترول، بر مسیرهای مؤثر بر اشتها، هموستاز گلوکز، و تغییرات انسولین تأثیر می‌گذارند و این مسیرها، در نهایت، موجب کنترل سطح فیبریلین-۱ و آسپروسین می‌شوند. علاوه بر این، مطالعات نشان داده‌اند فیبریلین-۱ و آسپروسین تحت تأثیر تغییرات بافت چربی قرار می‌گیرند و از آنجاکه تمرین ورزشی و رزوراترول می‌توانند باعث تغییرات قابل توجه در بافت چربی شوند، این مسئله نیز می‌تواند بخشی از مکانیزم اثرگذاری آن‌ها باشد.

با توجه به مطالعات محدودی که در زمینه بررسی اثر هم‌زمان تمرین و رزوراترول بر این شاخص‌ها وجود دارد، انجام پژوهش‌های بیشتر برای درک بهتر مکانیزم اثر رزوراترول توصیه می‌شود. علاوه بر این، با توجه به اینکه بیماری NAFLD ماهیتی مزمن و طولانی‌مدت دارد و اثرات خود را در بازه‌های زمانی طولانی‌تر نشان می‌دهد، کوتاه‌بودن دوره مداخله می‌تواند دقت نتایج را در ارزیابی تأثیر تمرین ورزشی و مصرف رزوراترول کاهش داده باشد. بنابراین توصیه می‌شود در مطالعات آینده از دوره‌های مداخله طولانی‌تر و طراحی‌های منعطف‌تر استفاده

می‌شود (۱۶). علاوه بر این، تمرین تناوبی با شدت بالا و تمرین هوازی مداوم سبب کاهش سطح بیان ژن آسپروسین و فیبریلین-۱ می‌شود (۲۶). گزارش‌های دیگر بیانگر آن است که نوع فعالیت ورزشی نقش مهمی در تغییر سطح آسپروسین دارد، به‌طوری که فعالیت بی‌هوازی شدید موجب افزایش و فعالیت هوازی موجب کاهش آن می‌شود (۲۷). کوه و همکاران (۲۰۱۹) نیز در دیابت نوع یک مشاهده کردند که تمرینات ورزشی هوازی با کاهش آسپروسین، PKA، و $TGF-\beta$ و افزایش AMPK، Akt، PGC-1 β ، و MnSOD می‌تواند باعث بهبود متابولیسمی شود (۱۳). مطالعات ذکر شده در بالا نشان می‌دهد فعالیت بدنی احتمالاً می‌تواند سطح بالای آسپروسین و فیبریلین-۱ را طی NAFLD یا سندرم متابولیک کاهش دهد. بیان شده که هرچه مقادیر پایه این متغیرها بیشتر باشد، کاهش آن با فعالیت ورزشی نیز بیشتر می‌شود (۲۵). وانگ و همکاران (۲۰۱۹) پیشنهاد کردند فعالیت ورزشی با تأثیر روی کنترل اشتها و تنظیم گلوکز می‌تواند بر میزان فیبریلین-۱ و آسپروسین تأثیر بگذارد (۲۸). فعالیت ورزشی بهترین درمان غیردارویی برای NAFLD است، زیرا باعث تعادل منفی انرژی و کاهش وزن می‌شود.

محققان اشاره کردند که فیبریلین-۱ نقش مهمی در چربی‌زایی ایفا کند. در گونه‌های هم‌خون موش‌ها، سطوح فیبریلین-۱ با تغییرات میزان چربی بدن مرتبط است. همچنین، کاهش یا افزایش فیبریلین-۱ در سلول‌های چربی، ناشی از جهش‌های ژنی یا سبک زندگی، با تغییرات قابل توجهی در سطح سلول‌های چربی و بیان ژن فیبریلین-۱ در موش‌های چاق بیشتر از موش‌های با وزن طبیعی همراه است. رابطه میان آسپروسین و چاقی تا حد زیادی به ژن بالادست آن، یعنی فیبریلین-۱، بستگی دارد (۱۶). بالین‌وجود، هانگ و همکاران (۲۰۲۲) بیان کردند که تمرین ورزشی طولانی‌مدت تأثیری بر آسپروسین سرمی ندارد (۲۹). شاید تفاوت در آزمودنی‌ها (انسان در مقابل مدل حیوانی)، محل اندازه‌گیری (سرم در مقابل بافت چربی) و حتی شدت فعالیت ورزشی باعث تفاوت در نتایج شده است.

از پژوهش حاضر، مصرف رزوراترول به‌تنهایی تغییر معناداری در بیان فیبریلین-۱ و آسپروسین ایجاد نکرد، هرچند کاهش غیرمعنی‌داری مشاهده شد. این یافته می‌تواند ناشی از دوز مصرفی، مدت مداخله، یا تفاوت‌های بافتی در دسترسی دارو باشد. مطالعات محدودی روی اثر رزوراترول بر این شاخص‌ها انجام شده است. برخلاف

شود تا نتایج قابل اطمینان تر و جامع تری به دست آید.

نتیجه گیری

نتایج پژوهش حاضر نشان داد القای NAFLD باعث افزایش در بیان میزان فیبریلین-۱ و آسپرو سین بافت چربی می شود، در حالی که فعالیت ورزشی می تواند این روند را معکوس کند. رزوراترول به تنهایی تأثیر معنی داری بر بیان این شاخص ها نداشت، اما ترکیب فعالیت ورزشی و رزوراترول باعث کاهش معنی دار سطح فیبریلین-۱ و آسپرو سین شد. به نظر می رسد این اثر هم افزایی احتمالاً از طریق بهبود هموستاز گلوکز و کاهش فیبروز یا تغییرات بافت چربی رخ داده باشد، هرچند این فرضیه نیازمند بررسی های بیشتری است.

با توجه به اینکه مطالعه حاضر روی مدل حیوانی انجام شده و یافته ها ممکن است محدودیت هایی در کاربرد بالینی داشته باشند، تعمیم نتایج به انسان باید با احتیاط فراوان باشد. انجام مطالعات تکمیلی، به ویژه با دوره های مداخله طولانی تر و در جمعیت انسانی می تواند به درک بهتر مکانیزم ها و قابلیت ترجمه بالینی این یافته ها کمک کند.

تشکر و قدردانی

نویسندگان از تمامی افرادی که صمیمانه در اجرای این پژوهش همکاری کردند تشکر و قدردانی می کنند.

ملاحظات اخلاقی

این مطالعه برگرفته از پایان نامه کارشناسی ارشد رشته فیزیولوژی ورزشی دانشگاه آزاد اسلامی، واحد قائم شهر، با کد اخلاق شماره REC.SARI.IAU.IR.1404.154 است.

حامی مالی

این مطالعه حامی مالی نداشته است.

تعارض منافع

هیچ یک از نویسندگان این مقاله تعارض منافی با انتشار مقاله ندارند.

سهم نویسندگان

همه نویسندگان در طراحی، اجرا، تحلیل داده ها، و نگارش بخش های مختلف تحقیق مشارکت داشته اند.

References

- Yin X, Guo X, Liu Z, Wang J. Advances in the diagnosis and treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *Int J Mol Sci*. 2023;24(3):2844. doi: 10.3390/ijms24032844. pmid
- Byron D, Minuk GY. Clinical hepatology: profile of an urban, hospital-based practice. *Hepatology*. 1996;24(4):813-5. doi: 10.1002/hep.510240410. pmid
- Lazo M, Hernaez R, Bonekamp S, Kamel IR, Brancati FL, Guallar E, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and mortality among US adults: prospective cohort study. *BMJ*. 2011;343:6891. doi: 10.1136/bmj.d6891. pmid
- Angulo P. GI epidemiology: nonalcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;25(8):883-9. doi: 10.1111/j.1365-2036.2007.03246.x. pmid
- Lankarani KB, Ghaffarpasand F, Mahmoodi M, Lotfi M, Zamiri N, Heydari ST, et al. non alcoholic fatty liver disease in southern Iran: a population based study. *Hepat Mon*. 2013;13(5):9248. doi: 10.5812/hepatmon.9248. pmid
- Li X, Wang R, Zhou N, Wang X, Liu Q, Bai Y, et al. Quercetin improves insulin resistance and hepatic lipid accumulation in vitro in a NSFLD cell model. *Biomed Rep*. 2013;1(1):71-6. doi: 10.3892/br.2012.27
- Padda J, Khalid K, Khedr A, Tasnim F, Al-Ewaidat OA, Cooper AC, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and its association with diabetes mellitus. *Cureus*. 2021;13(8):17321. doi: 10.7759/cureus.17321. pmid
- Kumar S, Duan Q, Wu R, Harris EN, Su Q. Pathophysiological communication between hepatocytes and non-parenchymal cells in liver injury from NAFLD to liver fibrosis. *Adv Drug Deliv Rev*. 2021;176:113869. doi: 10.1016/j.addr.2021.113869. pmid
- Davis MR, Arner E, Duffy CR, De Sousa PA, Dahlman I, Arner P, et al. Expression of FBN1 during adipogenesis: Relevance to the lipodystrophy phenotype in Marfan syndrome and related conditions. *Mol Genet Metab*. 2016;119(1-2):174-85. doi: 10.1016/j.ymgme.2016.06.009. pmid
- Muthu ML, Reinhardt DP. Fibrillin-1 and fibrillin-1-derived asprosin in adipose tissue function and metabolic disorders. *J Cell Commun Signal*. 2020;14(2):159-73. doi: 10.1007/s12079-020-00566-3. pmid
- Bányai L, Sonderegger P, Patthy L. Agrin binds BMP2, BMP4 and TGFβ1. *Plos One*. 2010;5(5):10758. doi: 10.1371/journal.pone.0010758. pmid
- Summers KM, Bush SJ, Davis MR, Hume DA, Keshvari S, West JA. Fibrillin-1 and asprosin, novel players in metabolic syndrome. *Mol Genet Metab*. 2023;138(1):106979. doi: 10.1016/j.ymgme.2022.106979. pmid
- Ko JR, Seo DY, Kim TN, Park SH, Kwak H-B, Ko KS, et al. Aerobic exercise training decreases hepatic asprosin in diabetic rats. *J Clin Med*. 2019;8(5):666. doi: 10.3390/jcm8050666. pmid
- Romere C, Duerrschmid C, Bournat J, Constable P, Jain M, Xia F, et al. Asprosin, a fasting-induced glucogenic protein hormone. *Cell*. 2016;165(3):566-79. doi: 10.1016/j.cell.2016.02.063. pmid
- Di Sessa A, Cirillo G, Guarino S, Marzuillo P, Miraglia del Giudice E. Pediatric non-alcoholic fatty liver disease: Current perspectives on diagnosis and management. *Pediatric Health Med Ther*. 2019;10:89-97. doi: 10.2147/PHMT.S188989. pmid
- Pirani H, Roustae M, Soori R, Rashid Amir A, Salehi OR. A comparison of the effects continuous and interval exercises on Fibrillin-1 and asprosin in obese male rats. *J Nutr Fast Health*. 2024;12(1):7-13. doi: 10.22038/JNFH.2023.71866.1441.
- Li JZ, Chen N, Ma N, Li MR. Mechanism and progress of natural products in the treatment of NAFLD-Related fibrosis. *Mol*. 2023;28(23):7936. doi: 10.3390/molecules28237936. pmid
- Abdu SB, Al-Bogami FM. Influence of resveratrol on liver fibrosis induced by dimethylnitrosamine in male rats. *Saudi J Biol Sci*. 2019;26(1):201-9. doi: 10.1016/j.sjbs.2017.09.003. pmid
- Hessin AF, Hegazy RR, Hassan AA, Yassin NZ, Kenawy SA. Resveratrol prevents liver fibrosis via two possible pathways: modulation of alpha fetoprotein transcriptional levels and normalization of protein Kinase C responses. *Indian J Pharmacol*. 2017;49(4):282-9. doi: 10.4103/ijp.IJP_299_16. pmid
- Zhu L, Mou Q, Wang Y, Zhu Z, Cheng M. Resveratrol contributes to the inhibition of liver fibrosis by inducing autophagy via the microRNA-20a-mediated activation of the PTEN/PI3K/AKT signaling pathway. *Int J Mol Med*. 2020;46(6):2035-46. doi: 10.3892/ijmm.2020.4748. pmid
- Efati M, Khorrami M, Zarei Mahmmodabadi A, Raouf Sarshoori J. Induction of an animal model of non-alcoholic fatty liver disease using a formulated high-fat diet. *J Babol Univ Med Sci*. 2016;18(11):57-62. [Persian] link
- Linden MA, Fletcher JA, Morris EM, Meers GM, Laughlin MH, Booth FW, et al. Treating NAFLD in OLETF rats with vigorous-intensity interval exercise training. *Med Sci Sports Exerc*. 2015;47(3):556-67. doi: 10.1249/MSS.0000000000000430. pmid
- Hajjigaseem A, Farzanegi P, Mazaheri Z. Effects of combined therapy with resveratrol, continuous and interval exercises on apoptosis, oxidative stress, and inflammatory biomarkers in the liver of old rats with non-alcoholic fatty liver disease. *Arch*

- Physiol Biochem. 2019;125(2):142-9. [doi: 10.1080/13813455.2018.1441872](#)
24. Liu LJ, Kang YR, Xiao YF. Increased asprosin is associated with non-alcoholic fatty liver disease in children with obesity. *World J Pediatrics*. 2021;17(4):394-9. [link](#)
 25. Ceylan Hİ, Öztürk ME, Öztürk D, Silva AF, Albayrak M, Saygın Ö, et al. Acute effect of moderate and high-intensity interval exercises on asprosin and BDNF levels in inactive normal weight and obese individuals. *Sci Rep*. 2023;13(1):7040. [link](#)
 26. Pirani H, Roustaie M, Ravasi AA, Lamir AR. Effects of 8-week high-intensity interval training and continuous aerobic training on asprosin secretion and fibrillin-1 gene expression levels in diabetic male rats. *Int J Diabetes Develop Countries*. 2022;42(4):775-80. [link](#)
 27. Mazur-Bialy AI. Asprosin—a fasting-induced, glucogenic, and orexigenic adipokine as a new promising player. Will it be a new factor in the treatment of obesity, diabetes, or infertility? A review of the literature. *Nutr*. 2021;13(2):620. [doi: 10.3390/nu13020620](#). [pmid](#)
 28. Wang CY, Lin TA, Liu KH, Liao CH, Liu YY, Wu VC, et al. Serum asprosin levels and bariatric surgery outcomes in obese adults. *Int J Obes*. 2019;43(5):1019-25. [doi: 10.1038/s41366-018-0248-1](#). [pmid](#)
 29. Huang R, Song C, Li T, Yu C, Yao T, Gao H, et al. A cross-sectional comparative study on the effects of body mass index and exercise/sedentary on serum asprosin in male college students. *Plos one*. 2022;17(4):e0265645. [doi: 10.1371/journal.pone.0265645](#). [pmid](#)
 30. Van Andel MM, Van Ooij P, Scholte Aj, Van Den Berg Mp, Dickinson Mg, Van Kimmenade Rr, et al. The effect of resveratrol on aortic function in patients with marfan syndrome—rationale and design of the resvcur marfan trial. *Res Square*. 2021. [doi: 10.21203/rs.3.rs-434876/v1](#)
 31. Zhang M, Chen S, Bai L, Chen W, Li R. Protective effects of resveratrol on cytotoxicity of mouse hepatic stellate cells induced by PM2.5. *Atmosphere*. 2024;15(5):588. [doi: 10.3390/atmos15050588](#)
 32. Hibender S, Franken R, Van Roomen C, Ter Braake A, Van Der Made I, Schermer EE, et al. Resveratrol inhibits aortic root dilatation in the Fbn1C1039G/+ Marfan mouse model. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2016;36(8):1618-26. [doi: 10.1161/ATVBAHA.116.307841](#). [pmid](#)
 33. Nakhaci H, Mogharnasi M, Dehghani K, Mohammadi M, Ghasemi E. Spirulina supplementation and circuit resistance training (CRT) reduce serum Asprosin and appetite and improve energy balance in overweight. *Hormones*. 2025;24(1):23-31. [doi: 10.1007/s42000-024-00595-2](#). [pmid](#)
 34. Gökdemir GŞ, Gökdemir MT, Taşdemir E, Beran Y, Baylan M. Importance of curcumin effect and asprosin level on glucose metabolism in diabetic rats. *Med Sci*. 2023;12(1):167. [doi: 10.5455/medscience.2022.12.281](#)