

The effect of high-intensity interval training and intermittent fasting on lipolysis markers in liver tissue of rats fed a high-fat and high-carbohydrate diet

Fatemeh Sadat Hosseini¹, Saeed Reza Noori Mofrad¹, Mousa Khalafi^{1*}

Receive 2024 December 25; Accepted 2025 March 21

Abstract

Aim: Consumption of high-fat and high-carbohydrate diets causes metabolic disorders in the liver. In contrast, exercise and nutritional interventions are effective strategies to improve the destructive effects of these types of diets. The aim of the present study was to investigate the effect of high-intensity interval training and intermittent fasting on markers of lipolysis in liver tissue of rats fed a high-fat and high-carbohydrate diet. **Methods:** Thirty Sprague-Dawley male rats with 8-week-old were randomly divided into standard diet (ND) groups (6), high-fat, high-carbohydrate diet (HFD+HC) (6), high-fat, high-carbohydrate diet plus exercise (HFD+HC+HIIT) (6), high-fat, high-carbohydrate diet plus intermittent fasting (HFD+HC+ADF) (6), and high-fat, high-carbohydrate diet plus exercise and intermittent fasting (HFD+HC+HIIT+ADF) (6). The rats underwent 12 weeks of interventions that included high-intensity interval training (HIIT) 5 sessions per week and intermittent fasting (ADF) consisting of one-day periods between eating and fasting. CPT1 and PPAR α protein levels were measured using Western blotting, and data were analyzed using one-way ANOVA and Tukey post hoc tests at a significance level ($P \leq 0.05$). **Results:** The results showed that high-fat, high-carbohydrate diet significantly decreased the protein levels of PPAR α and CPT1 in liver tissue of HFD+HC compared to ND group ($P < 0.05$). However, HIIT significantly increased the protein levels of CPT1 in liver tissue compared to HFD+HC group ($P = 0.04$). Also, the combination of HIIT and ADF significantly increased the protein levels of PPAR α and CPT1 in liver tissue compared to HFD+HC group ($P \geq 0.05$). **Conclusions:** HIIT and ADF simultaneously had a significant effect on the expression of PPAR α and CPT1 and probably prevent liver disorders caused by high-fat diets by improving lipid metabolism.



Scan this QR code to see the accompanying video, or visit jahssp.azaruniv.ac.ir

1. Department of Sport Science, Faculty of Humanities, University of Kashan, Kashan, Iran

Keywords: Exercise training, Intermittent fasting, Lipolysis, Diet, Obesity

Cite as: Sadat Hosseini Fatemeh, Noori Mofrad Saeed Reza, Khalafi Mousa. The effect of high-intensity interval training and intermittent fasting on lipolysis markers in liver tissue of rats fed a high-fat and high-carbohydrate diet. *Applied Health Studies in Sport Physiology*. 2026; 13(1): 131-143.

Owner and Publisher: Azarbaijan Shahid Madani University

Journal ISSN (online): 2676-6507

Access Type: Open Access

DOI: 10.22049/JAHSSP.2023.28273.1543

DOR:



Extended abstract

Background

High-intensity interval training (HIIT) recognized as a key factor in improving hepatic metabolism. HIIT—due to its combination of aerobic and anaerobic stimuli and reduced time requirement—has been identified as an effective method for reducing fat mass, visceral adipose tissue, and intrahepatic fat. Moreover, evidence indicates that HIIT can alleviate hepatic fibrosis and activate key regulators of lipid metabolism, including PPAR α and CPT1.

Previous research examining the effects of a high-fat diet (HFD) and HIIT on hepatic lipid metabolism (both lipogenic and lipolytic pathways) has reported that, under HFD conditions, HIIT primarily influences fat lipolysis. In addition, recent studies have demonstrated that HIIT significantly enhances mitochondrial fatty acid oxidation by regulating mitochondrial enzyme activities, improving mitochondrial function, and activating the AMPK/PPAR α /CPT1 α axis, while simultaneously inhibiting hepatic de novo lipogenesis in HFD-induced obese rats. These adaptations contribute to improved hepatic steatosis and reduced inflammatory markers in obese rats with non-alcoholic fatty liver disease.

In this context, recent meta-analyses support the synergistic effects of exercise training and intermittent fasting on several cardiometabolic markers and body composition parameters. However, further research is required to evaluate the combined impact of HIIT and alternate-day fasting (ADF) on hepatic lipolysis markers. To date, most studies have examined these interventions separately, and limited information is available regarding their combined effects on hepatic fat metabolism and the expression of PPAR α and CPT1. Therefore, the present study aimed to investigate the effects of HIIT and ADF on key hepatic lipolytic factors, including PPAR α and CPT1, in rats fed a high-fat, high-carbohydrate diet. The findings of this study may provide deeper insight into the mechanisms regulating hepatic lipid metabolism and contribute to the development of novel therapeutic strategies for metabolic disorders associated with unhealthy dietary patterns.

Materials and Methods

The present study employed an experimental, post-test control group design. Following approval from the Ethics Committee (IR.UT.SPORT.REC.1403.021) and adherence to animal care guidelines, thirty male Sprague–Dawley rats (8 weeks old) were purchased from the Pasteur Institute of Karaj. After acquisition, the animals were transferred to the Physiology Laboratory Animal Facility at the University of Kashan in accordance with the regulations of the Laboratory Animal Care Committee to ensure proper handling and compliance with scientific research standards.

Experimental design

After a one-week period of acclimatization and familiarization with the laboratory environment and treadmill running, the rats were randomly assigned to five groups ($n = 6$ per group): Normal diet (ND), High-fat and high-carbohydrate diet (HF+HC), High-fat and high-carbohydrate diet with high-intensity interval training (HF+HC+HIIT), High-fat and high-carbohydrate diet with alternate-day fasting (HF+HC+ADF), and High-fat and high-carbohydrate diet with both HIIT and alternate-day fasting (HF+HC+HIIT+ADF).

Training protocol

The training protocol in the present study consisted of high-intensity interval training (HIIT) performed for 12 weeks, five sessions per week, on a treadmill set at a 5° incline. The HIIT regimen was adapted from the protocol of Khalafi et al. (2020) and included seven bouts of high-intensity running, each lasting 4 minutes at 85–90% of maximal running speed, interspersed with 2-minute periods of active recovery at 50% of maximal running speed.

Assessment of studied factors: Biochemical variables were measured at the end of the experiment. Forty-eight hours after the final training session and following a 12-hour overnight fast, the rats were anesthetized via intraperitoneal injection of a ketamine–xylazine mixture (ketamine: 75 mg/kg; xylazine: 10 mg/kg). After complete anesthesia was confirmed, cardiac blood sampling was performed. The collected blood samples were centrifuged at 3000 rpm for 15 minutes, and the resulting serum was separated and stored at -80°C for subsequent analyses. Liver tissue was carefully excised, rinsed in physiological saline, immediately transferred to cryotubes, immersed in liquid nitrogen, and stored under the same conditions before being transported to the laboratory center for further processing. The body weight of the rats was recorded weekly, on the same day and at a fixed time, from the first week until the end of the study. Protein levels of PPAR α and CPT1 were measured using the Western blot technique. The primary and secondary antibodies used included CPT1-C (B-1): sc-514555, PPAR α (H-2): sc-398394, GAPDH (6C5): sc-32233, m-IgG κ BP-HRP: sc-516102, and mouse anti-rabbit IgG-HRP: sc-2357. Band quantification was performed using ImageJ densitometry software (National Institutes of Health, Bethesda, Maryland, USA) (30).

Statistical analysis



Statistical Analysis. After data collection, statistical analyses were performed using SPSS software (version 20) at a significance level of $P < 0.05$. Following confirmation of data normality using the Shapiro–Wilk test, independent t-tests, one-way analysis of variance (ANOVA), and Tukey’s post hoc test were applied to determine significant differences in variables among the experimental groups.

Results

PPAR α . The results indicated that twelve weeks of a high-fat and high-carbohydrate diet led to a significant reduction in hepatic PPAR α protein levels compared with the ND group ($P = 0.001$). The HIIT intervention alone did not produce a significant change in hepatic PPAR α levels compared with the HF+HC group ($P = 0.12$). Likewise, ADF alone did not significantly affect hepatic PPAR α levels relative to the HF+HC group ($P = 0.23$). However, the combined HIIT and ADF intervention resulted in a significant increase in hepatic PPAR α protein levels compared with the HF+HC group ($P = 0.05$) (Figure 2).

CPT1. Twelve weeks of a high-fat and high-carbohydrate diet significantly decreased hepatic CPT1 protein levels compared with the ND group ($P = 0.004$). HIIT alone significantly increased hepatic CPT1 levels compared with the HF+HC group ($P = 0.04$). However, ADF alone did not significantly affect hepatic CPT1 protein levels relative to the HF+HC group ($P = 0.12$). In contrast, the combined HIIT and ADF intervention resulted in a significant elevation of hepatic CPT1 protein levels compared with the HF+HC group ($P = 0.001$) (Figure 3).

Discussion

The findings of the present study demonstrated that consumption of a high-fat, high-carbohydrate diet for 12 weeks resulted in reduced levels of hepatic lipolytic markers, including PPAR α and CPT1. The results further indicated that both HIIT and intermittent fasting were partially effective in mitigating the adverse effects of such diets on hepatic lipolysis. Moreover, the combination of these two interventions produced synergistic effects, leading to significant improvements in hepatic lipolytic indices. Therefore, HIIT combined with intermittent fasting appears to represent a promising strategy for individuals seeking to enhance liver function and counteract the negative metabolic consequences of unhealthy dietary patterns. Nevertheless, further studies are required to elucidate the precise underlying mechanisms and to assess the long-term sustainability of these effects.

Article message

These findings suggest that integrating HIIT with intermittent fasting may serve as an effective strategy to enhance liver function and counteract the detrimental metabolic impacts of unhealthy diets. Further research is warranted to clarify the underlying mechanisms and to evaluate the long-term sustainability of these interventions.

مطالعات کاربردی تندرستی در فیزیولوژی ورزش

سال سیزدهم، شماره اول؛

بهار و تابستان 1405؛ صفحات 131-143



مقاله پژوهشی

تأثیر تمرین تناوبی با شدت بالا و روزه‌داری متناوب بر مارکرهای لیپولیز در بافت کبد رت‌های تغذیه شده با رژیم غذایی پرچرب و پرکربوهیدرات

فاطمه سادات حسینی¹، سعیدرضا نوری مفرد¹، موسی خلفی¹

تاریخ دریافت: 1403/10/05 تاریخ پذیرش: 1404/01/01

چکیده

هدف: مصرف رژیم‌های غذایی پرچرب و پرکربوهیدرات موجب اختلالات متابولیکی در کبد می‌شوند. در مقابل، مداخلات تمرینی و تغذیه‌ای از راهبردهای موثر برای بهبود اثرات مخرب این نوع رژیم‌های غذایی هستند. هدف از مطالعه حاضر بررسی تأثیر تمرین تناوبی با شدت بالا و روزه‌داری متناوب بر مارکرهای لیپولیز در بافت کبد رت‌های تغذیه‌شده با رژیم غذایی پرچرب و پرکربوهیدرات می‌باشد. **روش پژوهش:** 30 سر رت نر، نژاد اسپراگ داولی با سن 8 هفته بصورت تصادفی به گروه‌های رژیم غذایی استاندارد (ND) (6 سر)، رژیم غذایی پرچرب و پرکربوهیدرات (HFD+HC) (6 سر)، رژیم غذایی پرچرب و پرکربوهیدرات به همراه تمرین ورزشی (HFD+HC+HIIT) (6 سر)، رژیم غذایی پرچرب و پرکربوهیدرات به همراه روزه‌داری متناوب (HFD+HC+ADF) (6 سر) و رژیم غذایی پرچرب و پرکربوهیدرات به همراه تمرین ورزشی و روزه‌داری متناوب (HFD+HC+HIIT+ADF) (6 سر) تقسیم شدند. رت‌ها به مدت 12 هفته مداخلات که شامل تمرین تناوبی با شدت بالا (HIIT) 5 جلسه در هفته و روزه‌داری متناوب (ADF) شامل دوره‌های یک روز در میان خوردن و ناشتایی بود را انجام دادند. مقادیر پروتئینی CPT1 و PPAR α با استفاده از روش وسترن بلات اندازه‌گیری شدند و داده‌ها با استفاده از آزمون‌های تحلیل واریانس یکطرفه و آزمون تعقیبی توکی در سطح معنی‌داری ($P \leq 0/05$) مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. **یافته‌ها:** نتایج نشان داد که رژیم غذایی پرچرب و پرکربوهیدرات منجر به کاهش معنی‌داری مقادیر پروتئینی PPAR α و CPT1 بافت کبد HFD+HC نسبت به گروه ND شد ($P < 0/05$). با این حال، گروه HIIT منجر به افزایش معنی‌داری مقادیر CPT1 بافت کبد نسبت به گروه HFD+HC شد ($P = 0/04$). همچنین، ترکیب HIIT و ADF منجر به افزایش معنی‌داری مقادیر PPAR α و CPT1 بافت کبد نسبت به گروه HFD+HC شد ($P < 0/05$). **نتیجه‌گیری:** HIIT و ADF به‌صورت همزمان تأثیر معنی‌داری بر PPAR α و CPT1 داشت و احتمالاً با بهبود متابولیسم چربی‌ها از اختلالات کبدی ناشی از رژیم‌های پرچرب جلوگیری می‌کنند.

واژه‌های کلیدی: تمرین ورزشی، روزه‌داری متناوب، لیپولیز، رژیم غذایی، چاقی

نحوه ارجاع: سادات حسینی فاطمه، نوری مفرد سعیدرضا، خلفی موسی. "تأثیر تمرین تناوبی با شدت بالا و روزه‌داری متناوب بر مارکرهای لیپولیز در بافت کبد رت‌های تغذیه شده با رژیم غذایی پرچرب و پرکربوهیدرات. مطالعات کاربردی تندرستی در فیزیولوژی ورزش. 1405؛ 13 (1)، 131-143.

صاحب امتیاز و ناشر: دانشگاه شهید مدنی آذربایجان

شاپای الکترونیکی: 6507-2676

نوع دسترسی: آزاد

DOI: 10.22049/JAHSSP.2023.28273.1543



Copyright ©The authors

Publisher: Azarbaijan Shahid Madani University

مقدمه

چاقی و بیماری‌های متابولیکی مرتبط با آن از جمله بیماری کبد چرب غیرالکلی¹ (NAFLD) از مهم‌ترین چالش‌های سلامت عمومی در سراسر جهان هستند. یکی از عوامل اصلی در بروز این اختلالات، رژیم‌های غذایی پرچرب و پرکربوهیدرات است که باعث افزایش ذخایر چربی، کاهش اکسیداسیون اسیدهای چرب و اختلال در متابولیسم کبدی می‌شوند (1). مطالعات نشان داده‌اند که مصرف رژیم غذایی پرچرب (HFD) منجر به افزایش تری آسید گلیسرول (TG) و اسیدهای چرب آزاد (FFA) در گردش خون شده و این متابولیت‌ها در کبد تجمع می‌یابند که در نهایت به NAFLD منجر می‌شود (3، 4). علاوه بر رژیم غذایی پرچرب، فروکتوز نیز به‌عنوان یک قند ساده در بسیاری از رژیم‌های غذایی مدرن حضور دارد و می‌تواند اثرات مخربی بر متابولیسم کبدی داشته باشد (5). مطالعات نشان داده‌اند که رژیم‌های غنی از فروکتوز، بدون افزایش قابل توجه در وزن بدن، ویژگی‌های کلیدی سندرم متابولیک را ایجاد می‌کنند (6). فروکتوز اضافی در کبد به استیل کوآنزیم A (استیل کوآ) تبدیل شده و منجر به افزایش لیپوژن *de novo* و کاهش اکسیداسیون اسیدهای چرب (FAO) می‌شود (7). این امر از طریق مهار کارنتین پالمیتوئیل ترانسفراز 1 (CPT1) که آنزیم کلیدی در انتقال اسیدهای چرب به داخل میتوکندری است، رخ می‌دهد (8). در نتیجه، کاهش فعالیت CPT1 و افزایش لیپوژن *de novo* باعث تجمع چربی در کبد و پیشرفت NAFLD می‌شود.

در این میان، گیرنده فعال‌شونده با تکثیر پراکسی‌زوم (PPARα) که به‌عنوان تنظیم‌کننده کلیدی متابولیسم چربی در کبد شناخته می‌شود، نقش مهمی در تنظیم FAO دارد. فعال‌سازی PPARα منجر به افزایش بیان ژن‌های مرتبط با جذب، فعال‌سازی و اکسیداسیون اسیدهای چرب در میتوکندری می‌شود (9). با این حال، شواهد نشان می‌دهند که در شرایط مصرف رژیم غذایی پرچرب، تنظیم مثبت PPARα برای مقابله با اضافه‌بار چربی کافی نیست و در غیاب این گیرنده، تجمع تری‌گلیسرید کبدی تشدید می‌شود (10، 11). بنابراین، افزایش بیان PPARα و بهبود عملکرد CPT1 می‌تواند به‌عنوان راهکاری برای کاهش اثرات منفی رژیم‌های غذایی پرچرب و پرکربوهیدرات مطرح شود.

در مقابل، مداخلات تغذیه‌ای و ورزشی به‌عنوان راهکارهای مؤثر برای بهبود عوارض ناشی از رژیم‌های غذایی ناسالم پیشنهاد شده‌اند. یکی از این راهکارها روزه‌داری متناوب (ADF) است که به‌عنوان یک روش تغذیه‌ای محبوب در سال‌های اخیر مورد توجه قرار گرفته است. ADF شامل دوره‌های متناوب ناشتا و تغذیه است که نشان داده شده حساسیت به انسولین را بهبود بخشیده، سطوح گلوکز و چربی خون را کاهش داده و از بروز دیابت نوع 2 پیشگیری می‌کند (12، 13). از این رو، ADF می‌تواند

یک راهکار تغذیه‌ای مؤثر برای کاهش اثرات مضر رژیم‌های پرچرب و پرکربوهیدرات باشد. همانطوریکه، مطالعات نشان داده‌اند که روزه‌داری متناوب می‌تواند با افزایش لیپولیز و اکسیداسیون اسیدهای چرب منجر به بهبود چربی کبدی شود (14).

علاوه بر رژیم غذایی، تمرین ورزشی نیز به‌عنوان یک عامل کلیدی در بهبود متابولیسم کبدی مطرح است. در این میان، تمرین تناوبی با شدت بالا (HIIT) به دلیل ترکیب محرک‌های هوازی و بی‌هوازی و کاهش زمان مورد نیاز برای ورزش، به‌عنوان یک روش مؤثر در کاهش توده چربی، بافت چربی احشایی و چربی داخل کبدی شناخته شده است (15-20). همچنین، مطالعات نشان داده‌اند که HIIT می‌تواند فیبروز کبدی را بهبود بخشد و تنظیم‌کننده‌های کلیدی متابولیسم لیپید، از جمله PPARα و CPT1، را فعال کند (21، 22). همانطوریکه، مطالعات قبلی اثرات رژیم غذایی پرچرب و HIIT بر متابولیسم لیپید در کبد (مسیرهای لیپوژنیک و لیپولیتیک) را مورد بررسی قرار دادند و نتایج نشان داد که در حضور HFD، HIIT تنها بر لیپولیز چربی تأثیر می‌گذارد. (23). همچنین، مطالعات اخیر نیز نشان می‌دهند که HIIT به طور قابل توجهی اکسیداسیون اسیدهای چرب میتوکندری را از طریق تنظیم فعالیت‌های آنزیم میتوکندری، عملکرد میتوکندری و مسیر αAMPK/PPARα/CPT1 و همچنین مهار لیپوژن *de novo* کبدی در رت‌های چاق HFD بهبود بخشد (24).

همچنین، مطالعات نشان داده‌اند که روزه داری متناوب، تمرین تناوبی با شدت بالا، یا ترکیبی از هر دو اثرات مفیدی در رت‌های چاق مبتلا به بیماری کبد چرب غیر الکلی منجر به بهبود استاتوز کبدی و کاهش فاکتورهای التهابی دارد (14). در همین زمینه، فراتحلیل‌های اخیر از اثرات هم‌افزایی تمرین ورزشی و روزه‌داری متناوب بر برخی مارکرهای قلبی-متابولیکی و ترکیب بدنی حمایت می‌کنند (25، 26). با این حال، بررسی‌های بیشتری در زمینه تأثیر هم‌افزایی HIIT و ADF بر مارکرهای لیپولیز در بافت کبد ضروری است. تاکنون، بیشتر مطالعات به بررسی اثرات این دو مداخله به‌صورت جداگانه پرداخته‌اند و اطلاعات محدودی در مورد تأثیر ترکیب HIIT و ADF بر متابولیسم چربی کبدی و بیان PPARα و CPT1 وجود دارد. از این رو، هدف مطالعه حاضر بررسی تأثیر HIIT و ADF بر فاکتورهای کلیدی لیپولیز کبدی شامل PPARα و CPT1 در رت‌های تغذیه‌شده با رژیم پرچرب و پرکربوهیدرات است. نتایج این پژوهش می‌تواند به درک بهتری از مکانیسم‌های تعدیل‌کننده متابولیسم چربی در کبد و طراحی راهبردهای درمانی جدید برای بیماری‌های متابولیکی مرتبط با رژیم‌های ناسالم کمک کند.

روش پژوهش

¹ Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD)

4. Palmitoyltransferase 1

دیگر حاضر و یا قادر به ادامه دویدن نبودند. سرعتی که در آن رت وامانده/درمانده شد و نتوانست به آزمون حداکثر سرعت دویدن ادامه دهد به عنوان رکورد ثبت شد و شدت تمرین بر اساس آن محاسبه شد. در ادامه، رت ها به مدت 12 هفته مداخلات مختص گروه خود را انجام دادند که تمرین ورزشی شامل تمرین تناوبی با شدت بالا (HIIT) 5 جلسه در هر هفته و روزه داری متناوب (ADF) شامل دوره‌های یک روز در میان دسترسی آزاد به غذا و ناشتایی بود.

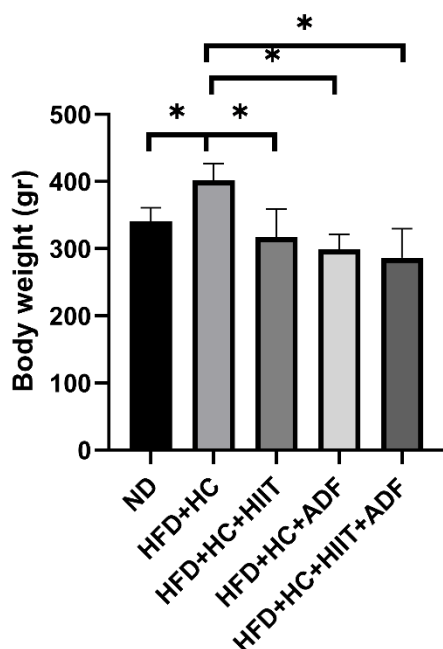
پروتکل تمرین تناوبی با شدت بالا. پروتکل تمرینی تحقیق حاضر شامل HIIT بود که به 12 هفته و از 5 جلسه تمرین ورزشی در هفته تشکیل شد که تمرینات ورزشی با شیب 5 درجه اجرا شد. HIIT به کار گرفته شده در مطالعه حاضر اصلاح شده مطالعه خلفی و همکاران (2020) می‌باشد که از 7 وهله فعالیت ورزشی شدید 4 دقیقه‌ای با شدت 85-90 درصد حداکثر سرعت دویدن و استراحت‌های فعال دو دقیقه‌ای با شدت 50 درصد حداکثر سرعت دویدن تشکیل شده است. به منظور رعایت اصل اضافه بار، سرعت نوارگردان هر هفته به صورت تدریجی از هفته اول در فاز فعالیت با سرعت 30 متر بر دقیقه تا دو هفته پایانی 39 متر بر دقیقه و در فاز استراحت فعال از 14 متر بر دقیقه تا دو هفته پایانی 22 متر در دقیقه افزایش پیدا کرد. مدت کل تمرینات در هر جلسه 57 دقیقه بود. همچنین در ابتدا و انتهای تمرین 5 دقیقه گرم کردن و 5 دقیقه سرد کردن اجرا شد (29).

اندازه‌گیری متغیرهای بیوشیمیایی نمونه‌ها در انتهای تحقیق، جمع‌آوری شدند. به‌طوری که رت‌ها 48 ساعت بعد از آخرین جلسه تمرینی و بعد از 12 ساعت ناشتایی شبانه، با استفاده از تزریق داروی ترکیبی کتامین (75 میلی‌گرم/کیلوگرم) و زایلازین (10 میلی‌گرم/کیلوگرم) به صورت درون صفاقی بیهوش شده و پس از بیهوشی کامل حیوانات، خون‌گیری از قلب از انجام شد. نمونه‌های خونی گرفته شده با سرعت 3000 دور در دقیقه و به مدت 15 دقیقه سانتریفیوژ و سرم آن جدا شد. این نمونه‌ها جهت ادامه مراحل بعدی پژوهش، به فریزر با دمای منفی 80 درجه سانتیگراد منتقل شدند. بافت کبد هم با دقت برداشته شد و پس از شستشو در سرم فیزیولوژیک، بلافاصله به کرایوتیوب منتقل و در ازلت مایع قرار گرفت و به همان صورت در فریزر نگهداری شد و برای انجام ادامه مراحل به مرکز آزمایشگاهی منتقل شدند. وزن رت‌ها از هفته اول تا انتهای تمامی مراحل تحقیق به صورت منظم در یک روز معین و ساعت مشخص از روز در هر هفته اندازه‌گیری و ثبت شد. برای اندازه‌گیری مقادیر پروتئینی PPAR α و CPT1 از روش وسترن بلات استفاده شد. برای این منظور آنتی بادی‌های اولیه و ثانویه sc- (B-1): CPT1-C GAPDH (6C5): sc-، PPAR α (H-2): sc-398394، 514555 mouse anti-rabbit α -IgG BP-HRP: sc-516102، 32233

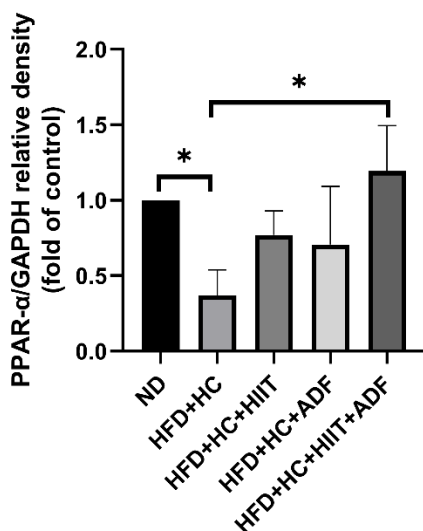
روش پژوهش حاضر از نوع تجربی با طرح پس آزمون با گروه کنترل بود. پس از گرفتن مجوز از کمیته اخلاق (IR.UT.SPORT.REC.1403.021) و حمایت از کار با حیوانات آزمایشگاهی، 30 سر رت نر، نژاد اسپراگ داولی با سن 8 هفته‌ای از انیستیتو پاستور کرج خریداری شد و پس از انتقال بر طبق قوانین انجمن حمایت از حیوانات آزمایشگاهی برای تحقق اهداف علمی به حیوان خانه آزمایشگاه فیزیولوژی دانشگاه کاشان انتقال داده شدند. به منظور حذف اثر استرس جابه جایی و همچنین سازگاری با محیط جدید به مدت یک هفته در شرایط کنترل شده در قفس‌های 4 تایی نگهداری و با میانگین دمای 22 ± 2 درجه سانتی گراد، رطوبت نسبی 50 درصد، چرخه روشنایی-تاریکی 12:12 ساعت و دسترسی آزادانه به آب و غذای ویژه رت نگهداری شدند. پس از یک هفته سازگاری و آشنایی با محیط و نحوه دویدن روی نوارگردان، رت‌ها به طور تصادفی به گروه‌های مساوی 6 سر تحقیق تقسیم شدند که شامل رژیم غذایی استاندارد (ND)، رژیم غذایی پرچرب و پرکربوهیدرات (HF+HC)، رژیم غذایی پرچرب و پرکربوهیدرات به همراه تمرین ورزشی (HF+HC+HIIT)، رژیم غذایی پرچرب و پرکربوهیدرات به همراه روزه‌داری متناوب (HF+HC+ADF) و رژیم غذایی پرچرب و پرکربوهیدرات به همراه تمرین ورزشی و روزه داری متناوب (HF+HC+HIIT+ADF) بودند.

رژیم غذایی رت‌های حاضر در گروه‌های HC+HFD متشکل از 60 درصد انرژی از چربی، 20 درصد انرژی از پروتئین و 20 درصد انرژی از کربوهیدرات همراه با دریافت نوشیدنی دارای فروکتوز 10 درصد بود (27). به عبارتی، این رژیم غذایی شامل پروتئین: 26 گرم درصد، کربوهیدرات: 26 گرم درصد، چربی: 35 گرم درصد متشکل از کازئین، نشاسته ذرت، مالتودکسترین، ساکارز، روغن سویا و مخلوطی از چربی‌های گیاهی و حیوانی بود. رژیم غذایی رت‌های حاضر در گروه رژیم غذایی استاندارد حاوی 10 درصد انرژی از چربی، 70 درصد انرژی از کربوهیدرات و 20 درصد انرژی از پروتئین مصرف کردند (28). این رژیم شامل 25/6 گرم درصد پروتئین، 50/3 گرم درصد کربوهیدرات و 5/1 گرم درصد چربی بود که متشکل از کازئین، نشاسته ذرت، مالتودکسترین، ساکارز، روغن سویا و مخلوطی از چربیهای گیاهی و حیوانی بود.

لازم به ذکر است، پس از آشنا سازی، رت‌های گروه‌های تمرینی با راه رفتن و دویدن بر روی نوار گردان، برای برآورد حداکثر سرعت دویدن، آزمون عملکرد ورزشی مدرج را اجرا کردند. بر این اساس، ابتدا رت‌ها بر روی تردمیل به مدت 10 دقیقه با سرعت 10 تا 15 متر در دقیقه (شدت کم) گرم کردند. سپس، سرعت تردمیل هر دو دقیقه یک بار به میزان دو متر در دقیقه افزایش یافت. این کار تا مرحله‌ای ادامه یافت که رت‌ها



نمودار 1. تغییرات وزن بدن رت‌ها در گروه‌های مختلف پژوهش. ND: رژیم غذایی استاندارد، HFD+HC: رژیم غذایی پرچرب و پرکربوهیدرات، HFD+HC+HIIT: رژیم غذایی پرچرب و پرکربوهیدرات به همراه تمرین ورزشی، HFD+HC+ADF: رژیم غذایی پرچرب و پرکربوهیدرات به همراه روزه‌داری متناوب، HFD+HC+HIIT+ADF: رژیم غذایی پرچرب و پرکربوهیدرات به همراه تمرین ورزشی و روزه داری متناوب.



نمودار 2. تغییرات مقادیر پروتئینی PPAR-α بافت رت‌ها در گروه‌های مختلف پژوهش. ND: رژیم غذایی استاندارد، HFD+HC: رژیم غذایی

IgG-HRP: sc-2357 استفاده شدند. به منظور کمی سازی باندها، از نرم افزار دانسیتومتری (National Institutes of Health, Bethesda, Maryland, USA) استفاده شد (30).

روش آماری. پس از جمع آوری داده‌ها اطلاعات مورد نیاز با استفاده از نرم افزار آماری SPSS نسخه 20 در سطح معنی‌داری (P=0/05) مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. پس از آنکه با آزمون شاپیرووویلک طبیعی بودن داده‌ها تایید شد، از آزمون‌های t مستقل، آنالیز واریانس یکطرفه و آزمون تعقیبی توکی جهت تعیین معنی‌دار بودن تفاوت متغیرها بین گروه‌های تحقیق استفاده شد.

یافته‌ها

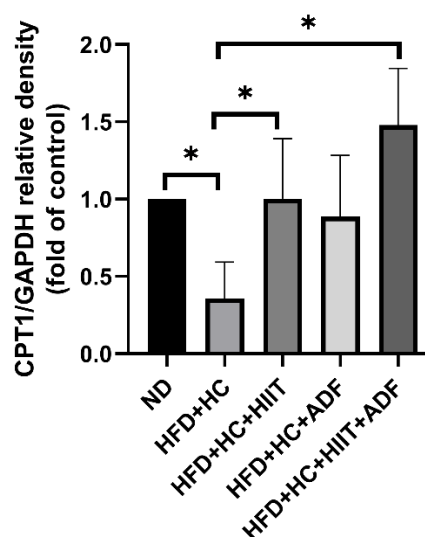
وزن بدن. تغییرات وزن بدن رت‌ها در نمودار 1 ارائه شده است. در انتهای پژوهش، وزن بدن رت‌ها در گروه HFD+HC به طور معنی‌داری بیشتر از گروه ND بود (P=0/001). در مقابل، هر 3 مداخله HIIT، ADF و ترکیب HIIT با ADF منجر به کاهش وزن بدن رت‌ها نسبت به گروه HFDC شد (P<0/05). همچنین، ترکیب HIIT و ADF اثرت بیشتری در کاهش وزن بدن رت‌ها نسبت به گروه ADF تنها داشت (P=0/04) (نمودار 1).

PPARα. نتایج نشان داد که دوازده هفته رژیم پرچرب و پرکربوهیدرات منجر به کاهش معنی‌دار مقادیر پروتئینی PPARα بافت کبد نسبت به گروه ND شد (P=0/001). مداخله HIIT به‌تنهایی تأثیر معنی‌داری بر مقادیر پروتئینی PPARα بافت کبد نسبت به گروه HFD+HC نداشت (P=0/12). همچنین، ADF تأثیر معنی‌دار بر مقادیر PPARα بافت کبد نسبت به گروه HFD+HC نداشت (P=0/23). با این حال، ترکیب HIIT و ADF منجر به افزایش مقادیر PPAR-α بافت کبد نسبت به گروه HFD+HC شد (P=0/05) (نمودار 2).

CPT1. دوازده هفته رژیم پرچرب و پرکربوهیدرات منجر به کاهش معنی‌دار مقادیر پروتئینی CPT1 بافت کبد نسبت به گروه ND شد (P=0/004). مداخله HIIT به‌تنهایی منجر به افزایش معنی‌دار مقادیر پروتئینی CPT1 بافت کبد نسبت به گروه HFD+HC شد (P=0/04). با این حال، مداخله ADF به‌تنهایی تأثیر معنی‌دار بر مقادیر پروتئینی CPT1 بافت کبد نسبت به گروه HFD+HC نداشت (P=0/12). در مقابل، ترکیب HIIT و ADF منجر به افزایش معنی‌دار مقادیر PPAR-α بافت کبد نسبت به گروه HFD+HC شد (P=0/001) (نمودار 3).

نمودار 3. تغییرات مقادیر پروتئینی CPT1 بافت کبد رت‌ها در گروه‌های مختلف پژوهش. ND: رژیم غذایی استاندارد، HFD+HC: رژیم غذایی پرچرب و پرکربوهیدرات، HFD+HC+HIIT: رژیم غذایی پرچرب و پرکربوهیدرات به همراه تمرین ورزشی، HFD+HC+ADF: رژیم غذایی پرچرب و پرکربوهیدرات به همراه تمرین ورزشی و روز داری متناوب، HFD+HC+HIIT+ADF: رژیم غذایی پرچرب و پرکربوهیدرات به همراه تمرین ورزشی و روز داری متناوب.

پرچرب و پرکربوهیدرات، HFD+HC+HIIT: رژیم غذایی پرچرب و پرکربوهیدرات به همراه تمرین ورزشی، HFD+HC+ADF: رژیم غذایی پرچرب و پرکربوهیدرات به همراه تمرین ورزشی و روز داری متناوب، HFD+HC+HIIT+ADF: رژیم غذایی پرچرب و پرکربوهیدرات به همراه تمرین ورزشی و روز داری متناوب.



انتظار می‌رفت که مصرف طولانی مدت رژیم غذایی پرچرب و پرکربوهیدرات با کاهش فعالیت بیومارکرها لیپولیز همراه باشد، که این امر می‌تواند مکانیسم واسطه‌ای برای افزایش چربی کبدی و در نهایت گسترش التهاب و استرس اکسیداتیو در کبد باشد.

در مقابل، نتایج این مطالعه نشان داد که HIIT منجر به افزایش معنادار مقادیر پروتئینی CPT1 و افزایش غیرمعنی دار PPARα شد که با توجه به حجم نمونه، این تغییرات می‌توانند قابل توجه باشند. سیستم CPT نقش کلیدی در متابولیسم اسیدهای چرب و حفظ هموستاز لیپیدی دارد و اختلال در عملکرد آن می‌تواند موجب آسیب‌های کبدی شود (34). مطالعات قبلی نشان داده‌اند که فعال‌سازی PPARα سطح اسیدهای چرب آزاد داخل سلولی را تنظیم کرده و بیان و فعالیت CPT را افزایش می‌دهد، که این فرآیند موجب بهبود متابولیسم اسیدهای چرب می‌شود (35). همچنین، مطالعات اخیر نیز نشان می‌دهند که HIIT به طور قابل توجهی اکسیداسیون اسیدهای چرب را از طریق مسیر α1AMPK/PPARα/CPT de novo و همچنین مهار لیپوژن de novo کبدی در رت‌های چاق HFD بهبود بخشد (24). همچنین، فعال‌سازی PPARα می‌تواند آسیب سلولی ناشی از رژیم‌های پرچرب

بحث

یافته‌های مطالعه حاضر نشان داد که مصرف رژیم‌های غذایی پرچرب و پرکربوهیدرات در طول 12 هفته منجر به کاهش مقادیر مارکرها لیپولیز شامل PPARα و CPT1 در بافت کبد شد. این یافته‌ها با نتایج مطالعات پیشین همسو است. به عنوان مثال، فراق و همکاران (2020) گزارش کردند که القای سندرم متابولیک با رژیم غذایی حاوی فروکتوز بالا (60 درصد) به مدت 10 هفته، منجر به بروز اختلالات متابولیکی در بافت کبد، از طریق افزایش التهاب و استرس اکسیداتیو می‌شود، که نشان می‌دهد خانواده PPAR می‌تواند یک هدف درمانی مهم باشد (31). همچنین، اوهاشی و همکاران (2016) کاهش بیان ژن‌های PPARα و CPT1 را در نمونه‌های حیوانی تغذیه‌شده با محلول فروکتوز 20 درصد به مدت 14 هفته گزارش کردند که این کاهش با انباشت چربی در کبد همراه بود (32). علاوه بر این، مهار لیپولیز ناشی از مصرف رژیم غذایی پرچرب، از طریق تنظیم سیگنالینگ مرتبط با HSL، ATGL و AMPK نیز گزارش شده است (33). در مجموع،

بر بهبود اختلالات کبدی به واسطه بیان ژن‌های **PPARα/FAS** را گزارش کردند (48).

با این حال، مطالعات در زمینه اثرات هم‌افزایی تمرین ورزشی و روزه‌داری متناوب نتایج متناقضی ارائه داده‌اند (25). برخی مطالعات، از جمله مطالعات بالینی، اثرات هم‌افزایی این دو مداخله را در بهبود متابولیسم کبد و کاهش چربی درون کبدی تأیید کرده‌اند (49). همچنین، مطالعات حیوانی نشان داده‌اند که ترکیب این دو مداخله می‌تواند موجب بهبود اختلالات هیپوتالاموس مرتبط با رژیم پرچرب شود (50). با این حال، برخی از مطالعات دیگر اثرات هم‌افزایی این مداخلات را در کاهش فاکتورهای التهابی و استرس اکسیداتیو تأیید نکرده‌اند (51). این تناقضات نشان می‌دهد که اثرات تمرین ورزشی و روزه‌داری متناوب ممکن است در مسیرهای مختلف متابولیکی به‌طور یکنواخت عمل نکنند. با توجه به یافته‌های حاضر، ترکیب تمرین ورزشی و روزه‌داری متناوب احتمالاً از طریق تقویت لیپولیز، به بهبود متابولیسم کبدی کمک کرده و می‌تواند یک راهکار کارآمد برای کاهش اثرات نامطلوب رژیم‌های پرچرب و پرکربوهیدرات باشد.

نتیجه گیری

یافته‌های مطالعه حاضر نشان داد که **HIIT** و روزه‌داری متناوب می‌توانند تا حدی اثرات منفی ناشی از رژیم‌های غذایی پرچرب و پرکربوهیدرات بر لیپولیز کبدی را تعدیل کنند. علاوه بر این، ترکیب این دو مداخله منجر به ایجاد اثرات هم‌افزایی شده و بهبود معنی‌داری در شاخص‌های لیپولیز کبدی ایجاد می‌کند. بنابراین، به نظر می‌رسد که **HIIT** در کنار روزه‌داری متناوب می‌تواند یک راهکار مفید برای افرادی باشد که به دنبال بهبود عملکرد کبد و کاهش اثرات منفی رژیم‌های ناسالم غذایی هستند. با این حال، مطالعات بیشتری برای تعیین مکانیسم‌های دقیق این اثرات و ارزیابی پایداری آن‌ها در بلندمدت مورد نیاز است.

تقدیر و تشکر

پژوهش حاضر برگرفته از پایان نامه کارشناسی ارشد در رشته فیزیولوژی ورزشی دانشگاه کاشان است. از تمامی عزیزانی که ما را در انجام پژوهش حاضر یاری کردند، صمیمانه تشکر و قدردانی می‌نماییم.

تضاد منافع

نویسندگان این مقاله، هیچ نفع متقابلی از انتشار آن ندارند.

را کاهش داده و حساسیت به انسولین را بهبود بخشد. همچنین، **PPARα** مسیرهای مختلف سنتز لیپیدهای نو را در حالت تغذیه هماهنگ می‌کند تا اسیدهای چرب را برای ذخیره سازی به عنوان تری گلیسرید کبدی برای دوره‌های گرسنگی تامین کند (36). فعال سازی **PPARα** آسیب سلولی کبدی ناشی از **HFD**، التهاب کبد را معکوس می‌کند و حساسیت به انسولین را بهبود می‌بخشد (37) یافته‌های مطالعه حاضر با نتایج ژانگ و همکاران (2011) همخوانی دارد که نشان دادند تمرین ورزشی قادر است از طریق تنظیم **PPARα** بر متابولیسم کبد تأثیر بگذارد. علاوه بر این، مطالعات مختلف نشان داده‌اند که تمرین ورزشی نشانگرهای عملکرد کبد را بهبود داده و تجمع چربی در کبد را کاهش می‌دهد (38). یکی از مکانیسم‌های بالقوه‌ای که **HIIT** می‌تواند از طریق آن موجب بهبود حساسیت به انسولین شود، فعال سازی **AMPK** است که در بافت‌های عضلانی (39)، کبد (40) و بافت چربی (41) رخ داده و با افزایش اکسیداسیون اسیدهای چرب، کاهش سنتز چربی و بهبود متابولیسم کبد همراه است (42). در نتیجه، **HIIT** به عنوان یک مداخله مؤثر می‌تواند فرایندهای مرتبط با لیپولیز را در کبد تنظیم کند (42).

همچنین، نتایج این مطالعه نشان داد که **ADF** موجب افزایش غیرمعنی‌دار در مقادیر پروتئینی **PPARα** و **CPT1** شد. با این وجود، یافته‌های حاضر به خوبی تأثیر همزمان **HIIT** و روزه‌داری متناوب بر بیان **PPARα** و **CPT1** در رت‌های تغذیه‌شده با رژیم غذایی پرچرب و پرکربوهیدرات را نشان داد. در راستای مداخلات ورزشی، مداخلات تغذیه‌ای نیز به عنوان راهکاری مؤثر برای مقابله با اختلالات متابولیکی مورد توجه قرار گرفته‌اند.

روزه‌داری متناوب یکی از رویکردهای تغذیه‌ای محبوب است که به بهبود سطح انسولین، گلوکز ناشتا، ترکیب بدن و پروفایل لیپیدی کمک می‌کند. مطالعات نشان داده‌اند که روزه‌داری متناوب بیان **PPARα** و **PGC1α** را افزایش داده و موجب تنظیم ژن‌های دخیل در اکسیداسیون بتا می‌شود. دنگ و همکاران (2022) نیز نشان دادند که این مداخله از طریق تنظیم بیان **PPARα/FAS** می‌تواند به بهبود عملکرد کبدی کمک کند (43). در ارتباط با اثرات این نوع مداخلات بر مارکرهای متابولیسم چربی، روزه داری متناوب با افزایش بیان **PPARα** و **PGC1α** را افزایش می‌دهد (44، 45) و منجر به تنظیم چندین ژن دخیل در اکسیداسیون بتا می‌شود (46، 47). از سوی دیگر، دنگ و همکاران (2022) نیز اثربخشی و مکانیسم زیربنایی روزه‌داری متناوب

Reference

1. Aguila MB, Mandarim-de-Lacerda CA. Heart and blood pressure adaptations in Wistar rats fed with different high-fat diets for 18 months. *Nutrition*. 2003;19(4):347-52.

2. Barbosa-da-Silva S, Fraulob-Aquino JC, Lopes JR, Mandarim-de-Lacerda CA, Aguila MB. Weight cycling enhances adipose tissue



deletion of Ppara promotes NAFLD in the context of obesity. *Scientific reports*. 2020;10(1):6489.

12. Zakim D. The effect of fructose on hepatic synthesis of fatty acids. *Acta Medica Scandinavica*. 1972;192(S542):205-14.

13. Cox CL, Stanhope KL, Schwarz JM, Graham JL, Hatcher B, Griffen SC, et al. Consumption of fructose-but not glucose-sweetened beverages for 10 weeks increases circulating concentrations of uric acid, retinol binding protein-4, and gamma-glutamyl transferase activity in overweight/obese humans. *Nutrition & metabolism*. 2012;9:1-10.

14. de Castro-de-Paiva P, de Souza Marinho T, Mandarin-de-Lacerda CA, Aguila MB. Intermittent fasting, high-intensity interval training, or a combination of both have beneficial effects in obese mice with nonalcoholic fatty liver disease. *The Journal of Nutritional Biochemistry*. 2022;104:108997.

15. Prager GN, Ontko JA. Direct effects of fructose metabolism on fatty acid oxidation in a recombined rat liver mitochondria-high speed supernatant system. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Lipids and Lipid Metabolism*. 1976;424(3):386-95.

16. Shi J, Zhu H, Arvidson DN, Woldegiorgis G. The first 28 N-terminal amino acid residues of human heart muscle carnitine palmitoyltransferase I are essential for malonyl CoA sensitivity and high-affinity binding. *Biochemistry*. 2000;39(4):712-7.

17. Winn NC, Liu Y, Rector RS, Parks EJ, Ibdah JA, Kanaley JA. Energy-matched moderate and high intensity exercise training improves nonalcoholic fatty liver disease risk independent of changes in body mass or abdominal adiposity—a randomized trial. *Metabolism*. 2018;78:128-40.

inflammatory responses in male mice. *PloS one*. 2012;7(7):e39837.

3. Milić S, Lulić D, Štimac D. Non-alcoholic fatty liver disease and obesity: biochemical, metabolic and clinical presentations. *World journal of gastroenterology: WJG*. 2014;20(28):9330.

4. Seo Y-J, Lee K, Song J-H, Chei S, Lee B-Y. Ishige okamurae extract suppresses obesity and hepatic steatosis in high fat diet-induced obese mice. *Nutrients*. 2018;10(11):1802.

5. Hannou SA, Haslam DE, McKeown NM, Herman MA. Fructose metabolism and metabolic disease. *The Journal of clinical investigation*. 2018;128(2):545-55.

6. Schultz A, Neil D, Aguila MB, Mandarin-de-Lacerda CA. Hepatic adverse effects of fructose consumption independent of overweight/obesity. *International journal of molecular sciences*. 2013;14(11):21873-86.

7. Lim JS, Mietus-Snyder M, Valente A, Schwarz J-M, Lustig RH. The role of fructose in the pathogenesis of NAFLD and the metabolic syndrome. *Nature reviews Gastroenterology & hepatology*. 2010;7(5):251-64.

8. Reddy JK, Mannaerts GP. Peroxisomal lipid metabolism. *Annual review of nutrition*. 1994;14(1):343-70.

9. Schoonjans K, Staels B, Auwerx J. The peroxisome proliferator activated receptors (PPARS) and their effects on lipid metabolism and adipocyte differentiation. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Lipids and Lipid Metabolism*. 1996;1302(2):93-109.

10. Patsouris D, Reddy JK, Müller M, Kersten S. Peroxisome proliferator-activated receptor α mediates the effects of high-fat diet on hepatic gene expression. *Endocrinology*. 2006;147(3):1508-16.

11. Régnier M, Polizzi A, Smati S, Lukowicz C, Fougerat A, Lippi Y, et al. Hepatocyte-specific

weight loss: A network meta-analysis. *Obesity Reviews*. 2024;25(12):e13834.

27. Cho J, Johnson BD, Watt KD, Niven AS, Yeo D, Kim C-H. Exercise training attenuates pulmonary inflammation and mitochondrial dysfunction in a mouse model of high-fat high-carbohydrate-induced NAFLD. *BMC Med*. 2022;20(1):429.

28. Maleki AH, Azar JT, Razi M, Tofighi A. The Effect of different Exercise modalities on sertoli-germ cells metabolic interactions in high-fat Diet-induced obesity rat models: implication on glucose and Lactate Transport, Igf1, and Igf1R-dependent pathways. *Reprod Sci*. 2024;31(8):2246-60{ In Persian }.

29. Khalafi M, Mohebbi H, Karimi P, Faridnia M, Tabari E. The Effect of High Intensity Interval training and Moderate Intensity Continuous Training on Mitochondrial Content and PGC-1 α of Subcutaneous Adipose Tissue in Male Rats with High Fat Diet Induced Obesity. *Journal of Sport Biosciences*. 2018;10(3):297-315{ In Persian }.

30. Gassmann M, Grenacher B, Rohde B, Vogel J. Quantifying Western blots: pitfalls of densitometry. *Electrophoresis*. 2009;30(11):1845-55.

31. Farag MM, Ashour EH, El-Hadidy WF. Amelioration of high fructose diet-induced insulin resistance, hyperuricemia, and liver oxidative stress by combined use of selective agonists of PPAR- α and PPAR- γ in rats. *Dubai Medical Journal*. 2020;3(2):76-86.

32. Teofilovic A, Bursac B, Djordjevic A, MILUTINOVIC DV, Matic G, Velickovic N. High dietary fructose load aggravates lipid metabolism in the liver of Wistar rats through imbalance between lipogenesis and fatty acid oxidation. *Turkish Journal of Biology*. 2016;40(6):1235-42.

33. Gaidhu MP, Anthony NM, Patel P, Hawke TJ, Ceddia RB. Dysregulation of lipolysis and lipid metabolism in visceral and subcutaneous adipocytes by high-fat diet: role of

18. Hamasaki H. Perspectives on interval exercise interventions for non-alcoholic fatty liver disease. *Medicines*. 2019;6(3):83.

19. Marcinko K, Sikkema SR, Samaan MC, Kemp BE, Fullerton MD, Steinberg GR. High intensity interval training improves liver and adipose tissue insulin sensitivity. *Molecular metabolism*. 2015;4(12):903-15.

20. Sene-Fiorese M, Duarte FO, Scarmagnani FR, Cheik NC, Manzoni MS, Nonaka KO, et al. Efficiency of intermittent exercise on adiposity and fatty liver in rats fed with high-fat diet. *Obesity*. 2008;16(10):2217-22.

21. Roglans N, Vilà L, Farré M, Alegret M, Sánchez RM, Vázquez-Carrera M, Laguna JC. Impairment of hepatic Stat-3 activation and reduction of PPAR α activity in fructose-fed rats. *Hepatology*. 2007;45(3):778-88.

22. Patterson RE, Sears DD. Metabolic effects of intermittent fasting. *Annual review of nutrition*. 2017;37(1):371-93.

23. Ebrahimi M, Fathi R, Pirsaraei ZA, Garakani ET, Najafi M. How high-fat diet and high-intensity interval training affect lipid metabolism in the liver and visceral adipose tissue of rats. *Comparative exercise physiology*. 2018;14(1):55-62.

24. Xin-Meng Y, Xiang M-Q, Ye P, Zhang P-W, Yu-Ting L, Xiao-Wei L, et al. Beneficial Effects of High-Intensity Interval Training and Dietary Changes Intervention on Hepatic Fat Accumulation in HFD-Induced Obese Rats. *Physiol Res*. 2024;73(2):273.

25. Khalafi M, Symonds ME, Maleki AH, Sakhaei MH, Ehsanifar M, Rosenkranz SK. Combined versus independent effects of exercise training and intermittent fasting on body composition and cardiometabolic health in adults: a systematic review and meta-analysis. *Nutrition journal*. 2024;23(1):7{ In Persian }.

26. Cheng X, Sun S, Chen M, Zhou X, Rao M, Guo D, et al. Evaluating the efficacy of intermittent fasting and exercise combinations for

AMP-activated protein kinase activation in adipocytes. *Biochemical Journal*. 2007;403(3):473-81.

42. Fullerton MD, Galic S, Marcinko K, Sikkema S, Pulinilkunnil T, Chen Z-P, et al. Single phosphorylation sites in Acc1 and Acc2 regulate lipid homeostasis and the insulin-sensitizing effects of metformin. *Nature medicine*. 2013;19(12):1649-54.

43. Rong B, Wu Q, Saeed M, Sun C. Gut microbiota—A positive contributor in the process of intermittent fasting-mediated obesity control. *Animal Nutrition*. 2021;7(4):1283-95.

44. Liang H, Ward WF. PGC-1 α : a key regulator of energy metabolism. *Advances in physiology education*. 2006.

45. Pawlak M, Lefebvre P, Staels B. Molecular mechanism of PPAR α action and its impact on lipid metabolism, inflammation and fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of hepatology*. 2015;62(3):720-33.

46. Gerhart-Hines Z, Dominy JE, Blättler SM, Jedrychowski MP, Banks AS, Lim J-H, et al. The cAMP/PKA pathway rapidly activates SIRT1 to promote fatty acid oxidation independently of changes in NAD⁺. *Molecular cell*. 2011;44(6):851-63.

47. Rakhshandehroo M, Knoch B, Müller M, Kersten S. Peroxisome proliferator-activated receptor alpha target genes. *PPAR research*. 2010;2010(1):612089.

48. Deng J, Feng D, Jia X, Zhai S, Liu Y, Gao N, et al. Efficacy and mechanism of intermittent fasting in metabolic associated fatty liver disease based on ultraperformance liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Frontiers in Nutrition*. 2022;9:838091.

49. Ezpeleta M, Gabel K, Cienfuegos S, Kalam F, Lin S, Pavlou V, et al. Effect of alternate day fasting combined with aerobic exercise on non-alcoholic fatty liver disease: A

ATGL, HSL, and AMPK. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*. 2010;298(4):C961-C71.

34. Joshi PR, Zierz S. Muscle carnitine palmitoyltransferase II (CPT II) deficiency: a conceptual approach. *Molecules*. 2020;25(8):1784.

35. Wang M, Wang K, Liao X, Hu H, Chen L, Meng L, et al. Carnitine palmitoyltransferase system: a new target for anti-inflammatory and anticancer therapy? *Frontiers in Pharmacology*. 2021;12:760581.

36. Juge-Aubry CE, Hammar E, Siegrist-Kaiser C, Pernin A, Takeshita A, Chin WW, et al. Regulation of the transcriptional activity of the peroxisome proliferator-activated receptor α by phosphorylation of a ligand-independent trans-activating domain. *Journal of Biological Chemistry*. 1999;274(15):10505-10.

37. Tordjman K, Bernal-Mizrachi C, Zemany L, Weng S, Feng C, Zhang F, et al. PPAR α deficiency reduces insulin resistance and atherosclerosis in apoE-null mice. *The Journal of clinical investigation*. 2001;107(8):1025-34.

38. Cigrovski Berkovic M, Bilic-Curcic I, Mrzljak A, Cigrovski V. NAFLD and physical exercise: ready, steady, go! *Frontiers in nutrition*. 2021;8:734859.

39. Mj G. Brief intense interval exercise activates AMPK and p38 MAPK signaling and increases the expression of PGC-1 α in human skeletal muscle. *J Appl Physiol*. 2009;106:929-34.

40. Camacho RC, Donahue EP, James FD, Berglund ED, Wasserman DH. Energy state of the liver during short-term and exhaustive exercise in C57BL/6J mice. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. 2006;290(3):E405-E8.

41. Koh H-J, Hirshman MF, He H, Li Y, Manabe Y, Balschi JA, Goodyear LJ. Adrenaline is a critical mediator of acute exercise-induced

randomized controlled trial. Cell metabolism. 2023;35(1):56-70. e3.

50. da Costa Oliveira L, Morais GP, de Oliveira FP, Mata MM, Veras ASC, da Rocha AL, et al. Intermittent fasting combined with exercise training reduces body mass and alleviates hypothalamic disorders induced by high-fat diet intake. The Journal of Nutritional Biochemistry. 2023;119:109372.

51. Albrahim T, Alangry R, Alotaibi R, Almandil L, Alburikan S. Effects of regular exercise and intermittent fasting on neurotransmitters, inflammation, oxidative stress, and brain-derived neurotrophic factor in cortex of ovariectomized rats. Nutrients. 2023;15(19):4270.