

تأثیر تمرین تناوبی با شدت بالا و روزه‌داری متناوب بر SIRT1/PGC-1 α بافت کبد در رت های نر تحت رژیم غذایی پرچرب و پرفروکتوز

مهدی حسین خواه^۱، موسی خلفی^۱، کیوان شریف مرادی^۱

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: هدف از مطالعه‌ی حاضر، بررسی تأثیر تمرین تناوبی با شدت بالا (High-Intensity Interval Training) HIIT و روزه‌داری متناوب (Intermittent Fasting) ADF بر بیوزنز میتوکندری کبد در رت‌های نر تحت رژیم غذایی پرچرب و پرفروکتوز (HFD+HF) می‌باشد.

روش‌ها: ۳۰ سر رت نر، نژاد اسپراگ-دولی (۸ هفته‌ای)، به‌طور تصادفی به پنج گروه تقسیم شدند: رژیم غذایی استاندارد (ND)، رژیم غذایی پرچرب و پرفروکتوز (HFD+HF)، رژیم غذایی پرچرب و پرفروکتوز همراه با تمرین ورزشی (HFD+HF+HIIT)، رژیم غذایی پرچرب و پرفروکتوز همراه با روزه‌داری متناوب (HFD+HF+ADF) و رژیم غذایی پرچرب و پرفروکتوز همراه با تمرین ورزشی و روزه‌داری متناوب (HFD+HF+HIIT+ADF). پروتکل HIIT (۵ روز در هفته) و رژیم ADF (یک روز در میان خوردن و ناشتایی) به مدت ۱۲ هفته اجرا شدند. مقادیر پروتئینی PGC-1 α و SIRT1 در بافت کبد با روش وسترن بلات اندازه‌گیری شد.

یافته‌ها: رژیم غذایی پرچرب و پرفروکتوز منجر به کاهش معنی‌داری در مقادیر پروتئینی PGC-1 α و SIRT1 کبدی نسبت به ND شد ($P < 0.001$). همچنین، هر سه گروه HFD+HF+ADF، HFD+HF+HIIT و HFD+HF+HIIT+ADF افزایش معنی‌داری در PGC-1 α نسبت به گروه HFD+HF نشان دادند ($P < 0.05$). همچنین، دو گروه HFD+HF+ADF و HFD+HF+HIIT+ADF منجر به افزایش معنی‌داری در SIRT1 نسبت به گروه HFD+HF شد ($P < 0.05$). همچنین، گروه HFD+HF+HIIT+ADF افزایش معنی‌داری را در SIRT1 نسبت به هر کدام از گروه‌ها به تنهایی HFD+HF+ADF و HFD+HF+HIIT نشان داد ($P < 0.05$).

نتیجه‌گیری: ترکیب HIIT و روزه‌داری می‌تواند به‌طور مؤثری منجر افزایش بیوزنز میتوکندری شود و احتمالاً با افزایش عملکرد میتوکندری می‌تواند اثرات منفی رژیم پرچرب و پرفروکتوز را معکوس کند و راهبرد مؤثرتری برای بهبود محتوی چربی کبد باشد.

واژگان کلیدی: تمرین تناوبی با شدت بالا؛ رژیم غذایی پرچرب؛ روزه‌داری متناوب؛ بیوزنز میتوکندری

ارجاع: حسین خواه مهدی، خلفی موسی، شریف مرادی کیوان. تأثیر تمرین تناوبی با شدت بالا و روزه‌داری متناوب بر SIRT1/PGC-1 α بافت کبد در رت های نر تحت رژیم غذایی پرچرب و پرفروکتوز. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۴۰۴؛ ۴۳ (۸۱۸): ۶۳۲-۶۴۱

مقدمه

گزارش شده است (۳). فروکتوز به عنوان یک محرک اصلی در لیپوزنز (De novo lipogenesis) DNL کبدی، تجمع چربی و مقاومت به انسولین شناخته شده است (۴) و رژیم‌های غذایی پرچرب علاوه بر تجمع چربی در کبد منجر به افزایش لیپولیز بافت چربی نیز می‌شود (۵). بافت چربی، کالری اضافی غذا را به شکل تری‌گلیسیرید (Triglyceride) TG ذخیره می‌کند. با این حال، تجمع TG و اسیدهای چرب آزاد (Free fatty acid) FFA در کبد نتیجه متابولیسم نامنظم چربی است (۶). از آنجایی که، کبد قادر به انتقال قطرات چربی اضافی به خارج از کبد نیست به همین دلیل، عملکرد کبد به تدریج در نتیجه اختلال عملکرد میتوکندری کاهش می‌یابد (۷). اختلال در

در قرن حاضر، سبک زندگی مدرن، همراه با کم تحرکی و مصرف غذاهای فرآوری شده و پرکالری به طور قابل توجهی بر سلامت کبد تأثیر می‌گذارد (۱). در واقع، این رژیم‌ها معمولاً سرشار از فروکتوز و چربی هستند و مصرف بیش از حد آن‌ها منجر به بیماری‌های متابولیکی مختلفی از جمله بیماری‌های قلبی عروقی، دیابت نوع ۲ و بیماری کبد چرب غیرالکلی (Nonalcoholic fatty liver disease) NAFLD می‌شود (۲).

NAFLD، شایع‌ترین علت بیماری مزمن کبدی در کشورهای توسعه یافته است که شیوع آن بین ۶ تا ۳۵ درصد در سراسر جهان

۱- گروه علوم ورزشی، دانشکده علوم انسانی، دانشگاه کاشان، کاشان ایران

نویسنده‌ی مسؤؤل: موسی خلفی؛ گروه علوم ورزشی، دانشکده علوم انسانی، دانشگاه کاشان، کاشان ایران

ورزشی همچنین ظرفیت اکسیداتیو میتوکندری را افزایش داده و بهبود مقاومت به انسولین را به دنبال دارند که در نتیجه باعث بهبود استتاتوز کبدی می‌شود. (۳۰). علاوه بر این، مطالعات نشان داده‌اند تمرینات تناوبی با شدت بالا (High-intensity interval training) HIIT یک استراتژی با زمان کارآمد می‌تواند کارایی میتوکندری را از طریق سازگاری میتوکندری ناشی از ورزش بهبود بخشد (۳۱، ۳۲). از آنجایی که، شواهد نشان می‌دهند که افزایش تعداد میتوکندری و عملکرد آن باعث افزایش اکسیداسیون اسیدهای چرب می‌شود و می‌تواند منجر به کاهش تجمع TG کبدی شود (۱۲، ۳۳، ۳۴). به همین دلیل، اثر هم‌افزایی تمرینات ورزشی و روزه‌داری احتمالاً بتواند سازگاری‌های بیشتری را در کاهش محتوی چربی کبد داشته باشد. با این وجود، بررسی‌های بیشتر در ارتباط با اثرات هم‌افزایی HIIT و ADF بر بیویژن میتوکندری کبد ضروری می‌باشد.

روش‌ها

روش پژوهش حاضر از نوع تجربی با طرح پس‌آزمون با گروه کنترل بود. ۳۰ سررت نر نژاد اسپراگ دولی (۸ هفته سن) با میانگین توده‌ی بدنی 20 ± 180 گرم از موسسه پاستور ایران خریداری شده و به حیوان خانه گروه علوم ورزشی دانشگاه کاشان منتقل شدند. رت‌ها در شرایط کنترل شده محیطی با میانگین دمای 22 ± 22 درجه‌ی سانتی‌گراد، چرخه‌ی روشنایی- تاریکی ۱۲:۱۲ ساعت، رطوبت نسبی ۵۰ درصد و با دسترسی آزاد به آب و غذا، در قفس‌های ۴ تایی به مدت دو هفته برای آشنایی و سازگاری با محیط جدید و همچنین آشنایی با راه رفتن و نحوه‌ی دویدن بر روی نوار گردان نگاه‌داری شدند. تمامی مداخلات حیوانی مطابق با دستورالعمل‌های اخلاقی مؤسسات ملی برای مراقبت و استفاده از حیوانات آزمایشگاهی مورد تأیید کمیته‌ی اخلاق دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه تهران با با کد شناسه IR.UT.SPORT.REC.1403.021 انجام شد. پس از آشناسازی، رت‌ها به‌طور تصادفی به ۵ گروه رژیم غذایی استاندارد (ND)، رژیم غذایی پرچرب و پرفروکتوز (HFD+HF)، رژیم غذایی پرچرب و پرفروکتوز به همراه تمرین ورزشی (HFD+HF+HIIT)، رژیم غذایی پرچرب و پرفروکتوز به همراه روزه‌داری متناوب (HFD+HF+ADF) و رژیم غذایی پرچرب و پرفروکتوز به همراه تمرین ورزشی و روزه‌داری متناوب (HFD+HF+HIIT+ADF) تقسیم شدند. لازم به ذکر است، پس از آشناسازی، رت‌های گروه‌های تمرینی با راه رفتن و دویدن بر روی نوار گردان، برای برآورد حداکثر سرعت دویدن، آزمون عملکرد ورزشی مدرج را اجرا کردند. در ادامه، رت‌ها به مدت ۱۲ هفته مداخلات مختص گروه خود را انجام دادند که شامل تمرین HIIT (۵ جلسه در هفته) و رژیم پرچرب و پرفروکتوز بود.

متابولیسم لیپید ناشی از اختلال عملکرد میتوکندری منجر به تجمع بیش از حد TG در سلول‌های کبدی می‌شود و به دنبال آن منجر به فعال شدن مسیرهای التهابی، ایجاد مقاومت به انسولین، استرس اکسیداتیو و استتاتوز کبدی می‌شود (۶، ۸، ۹). مطالعه‌ای نشان داد که مصرف مداوم رژیم غذایی پرچرب و پرفروکتوز باعث استرس اکسیداتیو می‌شود و به توسعه‌ی NAFLD کمک می‌کند و خطر پیشرفت به استئاتوهپاتیت غیر الکلی (Non-alcoholic Steatohepatitis) NASH را افزایش می‌دهد (۱۰).

کبد به عنوان یک بافت متابولیکی فعال، میتوکندری‌های زیادی دارد (۱۱). بیویژن میتوکندری فرایندی است که طی آن میتوکندری‌ها رشد کرده و تعدادشان افزایش می‌یابد (۱۲). گیرنده‌ی فعال‌کننده تکثیر پروکسی زوم گاما هم فعال‌ساز آلفا ۱ (PGC-1 α) به‌عنوان تنظیم‌کننده‌ی اصلی بیویژن میتوکندری است (۱۳، ۱۴).

همچنین، SIRT1 یک داستیلاز وابسته به NAD+ است که در افزایش مقاومت در برابر استرس سلولی و تنظیم متابولیک نقش دارد (۱۵). SIRT1 می‌تواند PGC-1 α را از طریق استیل‌زدایی فعال و بیویژن میتوکندری را تحت شرایط محدودیت کالری یا ناشتایی افزایش دهد (۱۶). مطالعات نشان داده‌اند PGC-1 α تحت تأثیر رژیم‌های غذایی پرچرب و پرفروکتوز کاهش می‌یابد (۱۷، ۱۸). این کاهش نه تنها باعث اختلال در عملکرد میتوکندری‌ها می‌شود، بلکه مانع از تشکیل میتوکندری‌های جدید نیز می‌گردد که این امر به کاهش ظرفیت کبد برای حفظ سلامت متابولیک منجر می‌شود (۱۷، ۱۸).

علاوه بر این، مطالعات نشان داده‌اند که رژیم‌های غذایی پرچرب و پرفروکتوز باعث آسیب‌های شدید کبدی می‌شوند و این آسیب‌ها با اختلال عملکرد میتوکندری و سطوح بالای استرس اکسیداتیو در ارتباط است (۱۹). با این حال، روزه‌داری متناوب (Alternate-day fasting) ADF به‌عنوان یک استراتژی تغذیه‌ای برای کاهش وزن و بهبود سلامت متابولیک مطرح شده است که شامل دوره‌های یک روز در میان خوردن و ناشتایی می‌باشد (۲۰-۲۴). روزه‌داری، باعث افزایش بیان PGC-1 α می‌شود که به نوبه خود، گلوکونئوژن کبدی و اکسیداسیون اسیدهای چرب را تحریک می‌کند (۲۵، ۲۶).

مطالعات نشان می‌دهد که اگرچه روزه‌داری ممکن است بیان ژن‌هایی که مستقیماً در بیویژن میتوکندری (مانند PGC-1 α) دخیل هستند را تغییر ندهد، با این حال منجر به افزایش قابل توجهی در بیان پروتئین Sirtuin1 (SIRT1) می‌شود (۲۷). همچنین، شواهد نشان می‌دهند که تمرینات ورزشی می‌توانند به عنوان محرک‌های قدرتمندی برای بیویژن میتوکندری عمل کنند و با بازگرداندن بیویژن طبیعی میتوکندری، بهبود محتوی چربی کبد می‌شود (۲۸، ۲۹). تمرینات

و ۵ دقیقه سرد کردن اجرا شد (۴۰) (جدول ۱).

نمونه‌گیری و اندازه‌گیری متغیرها. نمونه‌ها در انتهای پژوهش، جمع‌آوری شدند. به طوری که رت‌ها ۴۸ ساعت بعد از آخرین جلسه تمرینی و بعد از ۱۲ ساعت ناشتایی شبانه، با استفاده از تزریق داروی ترکیبی کتامین (۷۵ میلی‌گرم/کیلوگرم) و زایلازین (۱۰ میلی‌گرم/کیلوگرم) به صورت درون صفاقی بیهوش شده و پس از آن خون‌گیری از قلب از روی قفسه سینه انجام شد. بافت کبد با دقت برداشته شد و پس از شستشو در سرم فیزیولوژیک، بلافاصله به میکروتیوب منتقل و در ازلت مایع قرار گرفت و در فریزر با دمای منفی ۸۰ درجه سانتی‌گراد نگهداری شد و برای انجام ادامه مراحل به مرکز آزمایشگاه سارا تبریز منتقل شدند. همچنین، وزن رت‌ها از هفته‌ی اول تا انتهای تمامی مراحل پژوهش به صورت منظم در یک روز و ساعت معین در هر هفته اندازه‌گیری و ثبت شد.

وسترن بلات. برای اندازه‌گیری مقادیر پروتئینی PGC-1 α و SIRT1 بافت کبد از روش وسترن بلات استفاده شد. در این روش، از بافر RIPA استفاده شد که شامل ۰/۰۵ میلی‌مولار بافر تریس (با pH برابر ۸)، ۱۵۰ میلی‌مولار کلرید سدیم، ۰/۰۱ درصد EGTA، ۱ درصد SDS و ۰/۱ درصد آنتی‌پروتئاز کوکتل (ROCHE) بود. به این ترتیب، ۱۰۰ میلی‌گرم بافت در ۵۰۰ میکرولیتر بافر حاوی آنتی‌پروتئاز با استفاده از یک هموژنایزر دستی هموژن شد و به مدت ۳۰ دقیقه در دمای ۴ درجه سانتی‌گراد نگهداری گردید. سپس نمونه در سانتریفیوژ یخچال‌دار (bo, sw14froil) با دور ۱۲۰۰۰ و دمای ۴ درجه سانتی‌گراد به مدت ۱۰ دقیقه سانتریفیوژ شد. مایع رویی

رژیم غذایی پرچرب و پر کربوهیدرات (HFD+HF) و رژیم

غذایی استاندارد (ND). رژیم غذایی در رت‌های گروه‌های پرچرب و پرفروکتوز حاوی ۶۰ درصد انرژی از چربی، ۲۰ درصد انرژی از کربوهیدرات و ۲۰ درصد انرژی از پروتئین همراه با مصرف نوشیدنی حاوی فروکتوز ۱۰ درصد (۳۵) و رت‌های گروه رژیم غذایی استاندارد شامل ۱۰ درصد انرژی از چربی، ۶۴ درصد انرژی از کربوهیدرات و ۲۶ درصد انرژی از پروتئین بود (۳۶). غذاهای پرچرب و استاندارد به سفارش پژوهشگران توسط شرکت تهیه شد. این رژیم به صورت روزه‌داری متناوب (ADF) به مدت ۱۲ هفته اجرا شد، بدین صورت که یک روز در میان به آب و غذا دسترسی کامل (Ad libitum) داشتند و آب آن‌ها دارای محلول فروکتوز بود و یک روز در میان فاقد دسترسی به غذا بودند و تنها دسترسی به آب (بدون فروکتوز) داشتند (۳۷). هر دو رژیم غذایی از شرکت زیست‌فناوران رویان ایمن، اصفهان تهیه شده بودند.

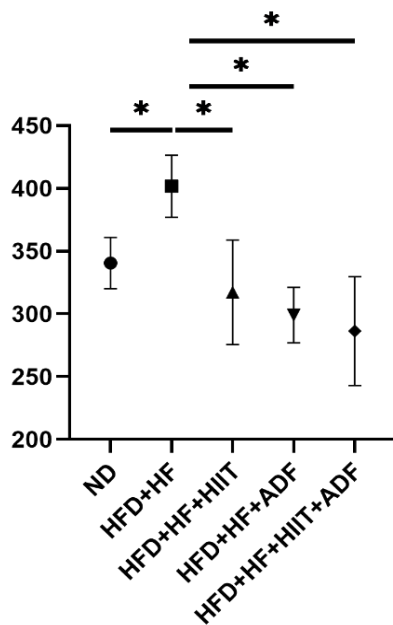
پروتکل تمرین تناوبی با شدت بالا.

پروتکل تمرینی پژوهش حاضر، HIIT بود که به مدت ۱۲ هفته و ۵ جلسه در هفته بر روی نوارگردان (شیب ۵ درجه) انجام شد. پروتکل HIIT به کار گرفته شده در مطالعه حاضر اصلاح شده مطالعه خلفی و همکاران (۲۰۲۰) می‌باشد که شامل ۷ وهله فعالیت ورزشی شدید ۴ دقیقه‌ای با شدت ۸۵ تا ۹۰ درصد حداکثر سرعت دویدن و استراحت‌های فعال دو دقیقه‌ای با شدت ۵۰ درصد حداکثر سرعت دویدن بود. به منظور رعایت اصل اضافه بار، سرعت نوارگردان هر هفته به صورت تدریجی افزایش پیدا کرد. همچنین، در ابتدا و انتهای تمرین ۵ دقیقه گرم کردن

جدول ۱. پروتکل تمرین تناوبی شدید

مدت هفته	مدت گرم کردن (دقیقه)	تعداد تکرار	نسبت کار به استراحت	شدت فعالیت زمان تمرین (vo2max)	سرعت نوارگردان (m/min)	شدت فعالیت زمان استراحت (vo2max)	سرعت نوارگردان (m/min)	مدت سرد کردن (دقیقه)	مدت کل
اول	۱۰	۷	۴:۲	۸۵-۹۰	۳۰	۴۵-۵۰	۱۴	۵	۵۷
دوم	۱۰	۷	۴:۲	۸۵-۹۰	۳۱	۴۵-۵۰	۱۵	۵	۵۷
سوم	۱۰	۷	۴:۲	۸۵-۹۰	۳۲	۴۵-۵۰	۱۶	۵	۵۷
چهارم	۱۰	۷	۴:۲	۸۵-۹۰	۳۳	۴۵-۵۰	۱۷	۵	۵۷
پنجم	۱۰	۷	۴:۲	۸۵-۹۰	۳۴	۴۵-۵۰	۱۸	۵	۵۷
ششم	۱۰	۷	۴:۲	۸۵-۹۰	۳۵	۴۵-۵۰	۱۹	۵	۵۷
هفتم	۱۰	۷	۴:۲	۸۵-۹۰	۳۶	۴۵-۵۰	۲۰	۵	۵۷
هشتم	۱۰	۷	۴:۲	۸۵-۹۰	۳۷	۴۵-۵۰	۲۱	۵	۵۷
نهم	۱۰	۷	۴:۲	۸۵-۹۰	۳۸	۴۵-۵۰	۲۲	۵	۵۷
دهم	۱۰	۷	۴:۲	۸۵-۹۰	۳۹	۴۵-۵۰	۲۲	۵	۵۷
یازدهم	۱۰	۷	۴:۲	۸۵-۹۰	۳۹	۴۵-۵۰	۲۲	۵	۵۷
دوازدهم	۱۰	۷	۴:۲	۸۵-۹۰	۳۹	۴۵-۵۰	۲۲	۵	۵۷

مقادیر پروتئینی PGC-1 α بافت کبد نسبت به ND شد ($P = 0/001$).



شکل ۱. تغییرات وزن رت‌ها در گروه‌های مختلف پژوهش. ND: گروه رژیم غذایی استاندارد، HFD+HF: رژیم غذایی پرچرب و پرفروکتوز، HFD+HF+HIIT: رژیم غذایی پرچرب و پرفروکتوز به همراه تمرین ورزشی، HFD+HF+ADF: رژیم غذایی پرچرب و پرفروکتوز به همراه روزه‌داری متناوب، HFD+HF+HIIT+ADF: رژیم غذایی پرچرب و پرفروکتوز به همراه تمرین ورزشی و روزه‌داری متناوب. *: نشان‌دهنده وجود تفاوت معنی‌دار ($P < 0/05$).

در مقابل، نتایج آزمون تحلیل واریانس یک طرفه و آزمون تعقیبی LSD افزایش معنی‌داری را در مقادیر پروتئینی PGC-1 α در گروه‌های HFD+HF+HIIT+ADF و HFD+HF+HIIT، HFD+HF+ADF نسبت به گروه HFD+HF نشان دادند ($P = 0/008$). با این حال، تفاوت معنی‌داری بین گروه‌های پژوهش در مقادیر پروتئینی PGC-1 α بافت کبد وجود نداشت (شکل ۲).

SIRT1 نتایج آزمون آماری t مستقل نشان داد، دوازده هفته رژیم غذایی پرچرب و پرفروکتوز منجر به کاهش معنی‌داری در مقادیر پروتئینی SIRT1 بافت کبد نسبت به ND شد ($P = 0/001$). در مقابل، بر اساس نتایج آزمون تحلیل واریانس یک طرفه و آزمون تعقیبی LSD، دو گروه HFD+HF+ADF و HFD+HF+HIIT+ADF منجر به افزایش معنی‌داری در مقادیر پروتئینی SIRT1 نسبت به گروه HFD+HF شد (به ترتیب $P = 0/03$ و $P = 0/001$). همچنین، گروه ترکیبی HFD+HF+HIIT+ADF منجر به افزایش معنی‌داری در مقادیر پروتئینی SIRT1 نسبت به هر

جمع‌آوری و غلظت پروتئین آن با استفاده از کیت تعیین‌کننده پروتئین (Bio-Rad) اندازه‌گیری شد (در طول موج ۵۹۵ نانومتر). در نهایت، نمونه‌ها در دمای ۲۰ درجه زیر صفر در فریزر نگهداری شدند. هموژن به‌دست آمده به نسبت ۱:۱ با نمونه لودینگ بافر (۵۰ میلی‌مولار تریس-کلرید هیدروژن، ۲ درصد سدیم دو سولفید سولفات، ۱۰ درصد گلیسرول، ۵ درصد بتا-مریکاپتواتانول و ۰/۰۰۵ درصد برموفنول آبی) مخلوط گردید. سپس نمونه‌ها به مدت ۵ دقیقه جوشانده شدند تا تمامی پروتئین‌ها به‌طور کامل دناتوره شوند. پروتئین‌ها با استفاده از الکتروفورز ژل پلی‌اکریلامید - SDS جدا شده و به غشای نیتروسولوز منتقل شدند. غشا به مدت ۱ ساعت در ۵ درصد BSA در سالیین بافر شده تریس و ۱/۰ درصد (TBST) Tween مسدود گردید و سپس در آنتی‌بادی اولیه (۱:۵۰۰) انکوبه شد. انکوباسیون در آنتی‌بادی ثانویه روز بعد به مدت ۱ ساعت در دمای اتاق در ۴ درصد TBST انجام گرفت. پروتئین‌ها با استفاده از یک واکنش شیمیایی لومینسانس (ECL) و با تجزیه و تحلیل دانسیتومتری با نرم افزار J Image اندازه‌گیری شدند. آنتی‌بادی‌های اولیه و ثانویه (PGC1 α Monoclonal antibody (66369-1-Ig), SIRT1 (B-7): sc-74465, m-IgG κ BP-HRP: sc-516102, mouse anti-rabbit IgG-HRP: sc-2357) اندازه‌گیری شدند. به منظور کمی سازی باندها از نسخه ۱/۶۲ بسته نرم افزاری دانسیتومتری J Image (National Institutes of Health, Bethesda, Maryland, USA) استفاده شد.

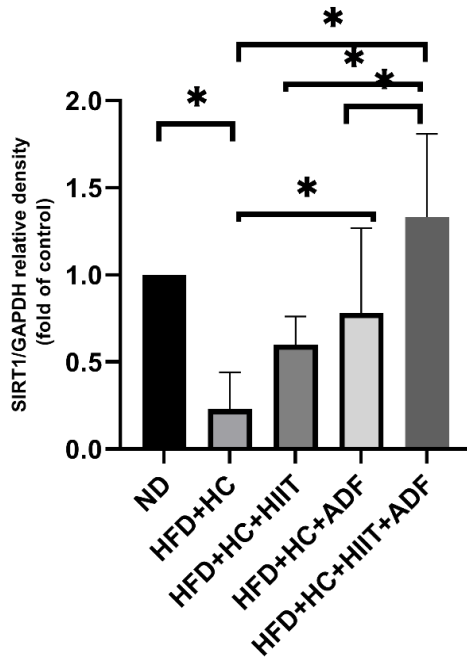
پس از جمع‌آوری داده‌ها اطلاعات مورد نیاز با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS نسخه ۲۰ (version 20, SPSS Inc., Chicago, IL) در سطح معنی‌داری ($P < 0/05$) مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. پس از آنکه با آزمون Shapiro-Wilk نرمال بودن داده‌ها تأیید شد، از آزمون‌های t مستقل (برای مقایسه رژیم پرچرب و پرفروکتوز با رژیم غذایی استاندارد)، تحلیل واریانس یک طرفه (برای مقایسه اختلاف میانگین بین ۴ گروه پژوهش) و آزمون تعقیبی LSD جهت تعیین معنی‌دار بودن تفاوت متغیرها بین گروه‌های پژوهش استفاده شد.

یافته‌ها

میانگین وزن رت‌ها در گروه‌های مختلف پژوهش در شکل ۱ آمده است. بر این اساس، رژیم غذایی پرچرب و پرکربوهیدرات با افزایش معنی‌داری وزن بدن نسبت به گروه ND شد ($P = 0/001$). در مقابل، هر ۳ مداخله مطالعه حاضر باعث کاهش وزن بدن رت‌ها نسبت به گروه HFD+HF شدند ($P < 0/05$).

PGC-1 α . نتایج آزمون آماری t مستقل نشان داد، دوازده هفته رژیم غذایی پرچرب و پرفروکتوز منجر به کاهش معنی‌داری در

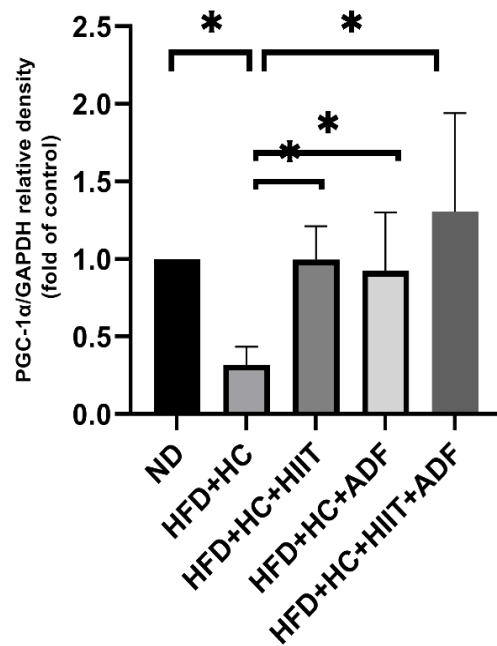
پرفروکتوز به همراه تمرین ورزشی و روزه‌داری متناوب. *: نشان‌دهنده‌ی وجود تفاوت معنی‌دار ($P < 0/05$).



شکل ۳. مقادیر پروتئینی SIRT1 در گروه‌های مختلف پژوهش. ND: گروه رژیم غذایی استاندارد، HFD+HC: رژیم غذایی پرچرب و پرفروکتوز، HFD+HC+HIIT: رژیم غذایی پرچرب و پرفروکتوز به همراه تمرین ورزشی، HFD+HC+ADF: رژیم غذایی پرچرب و پرفروکتوز به همراه روزه‌داری متناوب، HFD+HC+HIIT+ADF: رژیم غذایی پرچرب و پرفروکتوز به همراه تمرین ورزشی و روزه‌داری متناوب. *: نشان‌دهنده‌ی وجود تفاوت معنی‌دار ($P < 0/05$).

پتانسیل تجمع اسیدهای چرب را فراهم کند (۶، ۳۹). همچنین، مصرف زیاد فروکتوز باعث افزایش لیپوژنز DNL می‌شود، فرایندی که در آن کربوهیدرات‌های اضافی در کبد به اسیدهای چرب تبدیل می‌شوند و منجر به افزایش تجمع TG کبدی می‌شود و در نهایت به استئاتوز کمک می‌کند (۴، ۷، ۴۰). به عبارت دیگر، فروکتوز ذخیره‌سازی چربی و مقاومت به انسولین را افزایش می‌دهد، که عوامل مهمی در پیشرفت NAFLD هستند (۴۰). در این راستا مطالعات نشان داده‌اند تغذیه با فروکتوز بالا به مدت هشت هفته، سیگنالینگ فاکتور هسته‌ای-کاپا بتا را در کبد فعال می‌کند که سیتوکین‌های التهابی مختلفی تولید می‌کند (۴۱). همچنین، مطالعات نشان داده شده است که ترکیب رژیم‌های غذایی پرچرب و فروکتوز بالا باعث ایجاد تغییرات التهابی در کبد می‌شود که می‌تواند منجر به استئاتوپاتیت شود که با التهاب و فیروز مشخص می‌شود (۱، ۴۰). همسو با مطالعه حاضر، مطالعات نشان داده‌اند که مصرف رژیم غذایی پرچرب و

کدام از گروه‌ها به تنهایی (HFD+HF+HIIT و HFD+HF+ADF) شد ($P < 0/05$) (شکل ۳).



شکل ۴. مقادیر پروتئینی PGC-1α در گروه‌های مختلف پژوهش. ND: گروه رژیم غذایی استاندارد، HFD+HC: رژیم غذایی پرچرب و پرفروکتوز، HFD+HC+HIIT: رژیم غذایی پرچرب و پرفروکتوز به همراه تمرین ورزشی، HFD+HC+ADF: رژیم غذایی پرچرب و پرفروکتوز به همراه روزه‌داری متناوب، HFD+HC+HIIT+ADF: رژیم غذایی پرچرب و

بحث

نتایج پژوهش حاضر نشان داد که دوازده هفته رژیم غذایی پرچرب و پرفروکتوز منجر به کاهش معنی‌داری در مقادیر پروتئینی PGC-1α و SIRT1 بافت کبد در گروه HFD+HF نسبت به ND می‌شود. این نتایج بیانگر آن است که رژیم غذایی پرچرب و پرفروکتوز احتمالاً می‌تواند با کاهش بیان پروتئین‌های مرتبط با بیوپژنز میتوکندری منجر به اختلال عملکرد میتوکندری بافت کبد شوند (۳۸). همسو با مطالعه‌ی حاضر، مطالعات قبلی نشان داده‌اند مصرف مداوم رژیم غذایی پرچرب و پرفروکتوز منجر به کاهش بیوپژنز میتوکندری و اختلال در عملکرد میتوکندری می‌شود که در پیشرفت NAFLD نقش دارند (۱۷، ۱۸).

همانطوری‌که، مطالعات نشان داده‌اند تجمع چربی در کبد به دنبال مصرف رژیم غذایی پرچرب، سمیت چربی را افزایش می‌دهد و باعث افزایش استرس اکسیداتیو می‌شود که می‌تواند برنامه‌های متابولیک طبیعی میتوکندری و عملکرد سلولی در کبد را به شدت مختل کند و

که به نوبه خود فرایندهایی مانند گلوکونئوزین کبدی و اکسیداسیون اسیدهای چرب را تحریک می‌کند. این رابطه برای حفظ هموستاز انرژی، به ویژه در دوره‌های محدودیت کالری یا روزه‌داری، حیاتی است (۴۶، ۴۷). در طول روزه‌داری، بیان PGC-1 α توسط گلوکاگون و کاتکول آمین‌ها از طریق تحریک مسیری cAMP و CREB فعال می‌شود (۲۵، ۴۷). روزه‌داری همچنین بیان PPAR- α را القا می‌کند که وقتی توسط PGC-1 α فعال می‌شود، منجر به بیان ژن‌های دخیل در اکسیداسیون اسیدهای چرب کبدی می‌شود (۴۷). همانطوری که، در مطالعه‌ای نشان داده‌اند که ADP، NAFLD ناشی از رژیم غذایی پرچرب را از طریق کنترل سیگنال‌دهی PPAR α /Fgf21 کاهش می‌دهد (۴۸).

همچنین، دو گروه ترکیبی و روزه‌داری (HFD+HF+ADF) و پروتئینی SIRT1 نسبت به گروه HFD+HF شد. با این حال، تنها گروه ترکیبی (HFD+HF+HIIT+ADF) افزایش معنی‌داری را در مقادیر پروتئینی SIRT1 نسبت به هر کدام از گروه‌ها به تنهایی (HFD+HF+ADF و HFD+HF+HIIT) نشان داد. بر اساس نتایج یافته‌ها، احتمالاً گروه ترکیبی و روزه‌داری با تحریک بیشتر SIRT1 منجر به تحریک بیویژن میتوکندری می‌شود. SIRT1 یک پروتئین حیاتی برای بقای سلولی در مقابله با شرایط عدم تعادل متابولیک می‌باشد (۴۹) و متابولیسم گلوکز و لیپید را از طریق فعالیت داستیلاز خود و از طریق دخالت مستقیم و غیرمستقیم خود در سیگنال‌دهی انسولین تنظیم می‌کند (۵۰). فعال‌سازی SIRT1 با کاهش بیان آنزیم‌های لیپوژنیک، کبد چرب را کاهش می‌دهد (۵۰). همانطوری که، مطالعات نشان داده‌اند کمبود SIRT1 در کبد باعث تولید بیش از حد گلوکز کبدی، هیپرگلیسمی مزمن و افزایش تولید ROS می‌شود (۴۹). بیان پروتئین SIRT1 در کبد از طریق یک پاسخ سیگنالینگ مواد مغذی با واسطه پیرووات کیناز القا می‌شود. سپس، SIRT1 پروتئین PGC-1 α را از طریق استیل‌زدایی فعال می‌کند و متعاقباً برنامه‌ی گلوکونئوزین را هماهنگ می‌کند و از طریق استفاده از گلوکز، ثبات انرژی را فراهم می‌سازد (۱۶).

مشخص شده است که در طی محدودیت کالری افزایش فعالیت SIRT1 ناشی از افزایش سطوح NAD+ می‌تواند فعالیت رونویسی PGC-1 α را افزایش دهد (۱۵). همچنین، فعال‌سازی AMPK و SIRT1 روی داده‌های مولکولی مهمی هستند که محدودیت کالری می‌تواند به منظور تنظیم دقیق متابولیسم اکسیداتیو، و همچنین بیویژن و گردش میتوکندریایی، آن‌ها را افزایش دهد (۴۶). بنابراین، فعال شدن SIRT1 در طول شرایط روزه‌داری مکانیزم بالقوه‌ای را نشان می‌دهد که از طریق آن روزه‌داری می‌تواند عملکرد و انعطاف‌پذیری میتوکندری را در برابر

پرفروکتوز منجر به اختلال عملکرد میتوکندری و افزایش استرس اکسیداتیو می‌شود که در پیشرفت NAFLD نقش دارد (۱۰).

همچنین، بر اساس یافته‌های پژوهش حاضر هر سه گروه پژوهش (HFD+HF+ADF، HFD+HF+HIIT، و HFD+HF+HIIT+ADF) افزایش معنی‌داری در مقادیر پروتئینی PGC-1 α بافت کبد نسبت به گروه HFD+HF نشان دادند. اگرچه گروه ترکیبی (HFD+HF+HIIT+ADF) افزایش بیشتری در مقادیر پروتئینی PGC-1 α نسبت به هر کدام از گروه‌ها به تنهایی (HFD+HF+ADF و HFD+HF+HIIT) نشان داد با این حال، تفاوت بین گروه‌ها معنی‌دار نشد. این نتایج بیانگر آن است که تمرینات ورزشی و روزه‌داری به صورت ترکیبی یا هریک به تنهایی محرک‌های مناسبی برای تحریک PGC-1 α می‌باشند. تمرینات ورزشی یکی از عوامل مهم در تحریک بیویژن میتوکندری می‌باشد (۴۲).

مطالعات نشان داده‌اند که PGC-1 α نقش کلیدی در سازگاری میتوکندری کبدی ناشی از تمرینات ورزشی دارد (۱۲). همچنین، شدت تمرین به جای حجم تمرین، ممکن است عامل مهمی باشد که بر تغییرات ناشی از ورزش در محتوای پروتئین PGC-1 α هسته‌ای تأثیر گذارد (۴۳). بیویژن میتوکندری به صورت رونویسی از طریق فعال شدن PGC-1 α کنترل می‌شود، ساختار ژن PGC-1 α حاوی یک محل اتصال برای یک پروتئین متصل شونده به عنصر پاسخ cAMP (cAMP response element-binding protein) CREB است که به CREB فعال اجازه اتصال می‌دهد تا بیان PGC-1 α را افزایش می‌دهد (۴۴، ۴۵). در این راستا، مطالعات نشان داده‌اند که بیان بیش از حد PGC-1 α از طریق افزایش محتوای و عملکرد میتوکندری منجر به کاهش ذخیره و ترشح TAG و همچنین افزایش اکسیداسیون اسیدهای چرب کبدی می‌شود (۱۲). همچنین، تمرینات ورزشی سطوح کلسیم درون سلولی را افزایش می‌دهد و با فعال کردن کلسیم کالمودولین منجر به فعال شدن CREB و به دنبال آن تحریک PGC-1 α می‌شود (۴۴، ۴۵).

علاوه بر این، PGC-1 α را می‌توان با کاهش سطوح آدنوزین تری فسفات (ATP)/آدنوزین مونوفسفات (AMP) با واسطه‌ی پروتئین کیناز فعال شده با AMP (AMP-activated protein kinase) AMPK که به عنوان یک حسگر انرژی سلولی عمل می‌کند، فعال کرد (۴۶). به همین دلیل، تمرینات ورزشی با بازگرداندن بیویژن طبیعی میتوکندری، پیشرفت NAFLD را کند می‌کند (۲۹). علاوه بر این، ظرفیت اکسیداتیو میتوکندری کبد را افزایش می‌دهد، که به نوبه خود باعث بهبود مقاومت به انسولین می‌شود که استئاتوز کبدی را تحریک می‌کند (۳۰).

همچنین، همسو با مطالعه‌ی حاضر، مطالعات نشان می‌دهند که روزه‌داری می‌تواند به طور قابل توجهی بیان PGC-1 α را افزایش دهد،

به‌طور کلی، نتایج پژوهش حاضر نشان داد که ترکیب HIIT و روزه‌داری می‌تواند به‌طور مؤثری منجر افزایش بیویژن میتوکندری شود و احتمالاً با افزایش عملکرد میتوکندری می‌تواند اثرات منفی رژیم پرچرب و پرفروکتوز را معکوس کند و راهبرد موثرتری برای بهبود محتوی چربی کبد باشد.

تشکر و قدردانی

این مقاله منتج از پایان‌نامه‌ی مقطع کارشناسی ارشد رشته فیزیولوژی ورزشی با شماره‌ی ۱۶۲۵۸۳۴ می‌باشد که در دانشگاه کاشان تصویب شد و با حمایت مالی دانشگاه کاشان به انجام رسیده است. بدین‌وسیله از زحمات معاونت پژوهشی تقدیر و تشکر می‌شود.

استرس متابولیک افزایش دهد (۶، ۵). با این حال، با توجه به نتایج پژوهش حاضر ترکیب تمرین HIIT به همراه روزه‌داری اثر بخشی بیشتری نسبت به روزه‌داری به تنهایی، در بیان SIRT1 دارد. همانطوریکه مطالعاتی اثرات مثبت تمرینات HIIT در بیان SIRT1 را نشان داده‌اند. نتایج این مطالعه ادعان داشت که تمرین HIIT در افزایش بیان SIRT1 در رت‌های دیابتی تغذیه شده با رژیم پرچرب و پرفروکتوز مؤثرتر از تمرین تداومی با شدت متوسط بود و به عنوان یک استراتژی درمانی در زمینه‌ی دیابت نوع ۲ پیشنهاد می‌کند (۵۲).

نتیجه‌گیری

References

1. Meneses MJ, Sousa-Lima Is, Jarak I, Raposo JF, Alves MG, Macedo MP. Distinct impacts of fat and fructose on the liver, muscle, and adipose tissue metabolome: An integrated view. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022; 13: 898471.
2. Muzurović E, Peng CC-H, Belanger MJ, Sanoudou D, Mikhailidis DP, Mantzoros CS. Nonalcoholic fatty liver disease and cardiovascular disease: a review of shared cardiometabolic risk factors. *Hypertension*; 2022; 79(7): 1319-26.
3. Bellentani S. The epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Int* 2017; 37(Suppl 1): 81-4.
4. Eng JM, Estall JL. Diet-induced models of non-alcoholic fatty liver disease: food for thought on sugar, fat, and cholesterol. *Cells* 2021; 10(7): 1805.
5. Stott NL, Marino JS. High fat rodent models of type2 diabetes: from rodent to human. *Nutrients* 2020; 12(12): 3650.
6. Zheng Y, Wang S, Wu J, Wang Y. Mitochondrial metabolic dysfunction and non-alcoholic fatty liver disease: new insights from pathogenic mechanisms to clinically targeted therapy. *J Transl Med* 2023; 21(1): 510.
7. Chen Q, Wang T, Li J, Wang S, Qiu F, Yu H, et al. Effects of natural products on fructose-induced nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Nutrients* 2017; 9(2): 96.
8. Aryapour E, Kietzmann T. Mitochondria, mitophagy, and the role of deubiquitinases as novel therapeutic targets in liver pathology. *J Cell Biochem* 2022; 123(10): 1634-46.
9. Ramanathan R, Ali AH, Ibdah JA. Mitochondrial dysfunction plays central role in nonalcoholic fatty liver disease. *Int J Mol Sci* 2022; 23(13): 7280.
10. Jarukamjorn K, Jearapong N, Pimson C, Chatuphonprasert W. A high-fat, high-fructose diet induces antioxidant imbalance and increases the risk and progression of nonalcoholic fatty liver disease in mice. *Scientifica (Cairo)* 2016; 2016: 5029414.
11. Burgess SC, He T, Yan Z, Lindner J, Sherry AD, Malloy CR, et al. Cytosolic phosphoenolpyruvate carboxykinase does not solely control the rate of hepatic gluconeogenesis in the intact mouse liver. *Cell Metab* 2007; 5(4): 313-20.
12. Morris EM, Meers GM, Booth FW, Fritsche KL, Hardin CD, Thyfault JP, et al. PGC- α overexpression results in increased hepatic fatty acid oxidation with reduced triacylglycerol accumulation and secretion. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2012; 303(8): G979-92.
13. Roberts FL, Markby GR. New insights into molecular mechanisms mediating adaptation to exercise; A review focusing on mitochondrial biogenesis, mitochondrial function, mitophagy and autophagy. *Cells* 2021; 10(10): 2639.
14. Holloszy J. Regulation by exercise of skeletal muscle content of mitochondria and GLUT4. *J Physiol Pharmacol* 2008; 59(Suppl 7): 5-18.
15. Fulco M, Cen Y, Zhao P, Hoffman EP, McBurney MW, Sauve AA, et al. Glucose restriction inhibits skeletal myoblast differentiation by activating SIRT 1 through AMPK-mediated regulation of Nampt. *Dev Cell*. 2008; 14(5): 661-73.
16. Rodgers JT, Lerin C, Haas W, Gygi SP, Spiegelman BM, Puigserver P. Nutrient control of glucose homeostasis through a complex of PGC- α and SIRT 1. *Nature* 2005; 434(7029): 113-8.
17. Bramlage KS, Bhattacharjee J, Kirby M, Myronovych A, Gupta R, Gonzalez R-MS, et al. A diet high in fat and fructose induces early hepatic mitochondrial aging. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2021; 73(1): 99-102.
18. Chiang Morales MD, Chang C-Y, Le VL, Huang I-T, Tsai I-L, Shih H-J, et al. High-fructose/high-fat diet downregulates the hepatic mitochondrial oxidative phosphorylation pathway in mice compared with high-fat diet alone. *Cells* 2022; 11(21): 3425.
19. Crescenzo R, Bianco F, Coppola P, Mazzoli A, Tussellino M, Carotenuto R, et al. Fructose supplementation worsens the deleterious effects of short-term high-fat feeding on hepatic steatosis and lipid metabolism in adult rats. *Exp Physiol* 2014; 99(9): 1203-13.
20. Khalafi M, Habibi Maleki A, Symonds ME, Rosenkranz SK, Rohani H, Ehsanifar M. The effects

- of intermittent fasting on body composition and cardiometabolic health in adults with prediabetes or type2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2024; 26(9): 3830-41.
21. 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. *Nutr J* 2024; 23(1): 7.
 22. Khalafi M, Maleki AH, Ehsanifar M, Symonds ME, Rosenkranz SK. Longer-term effects of intermittent fasting on body composition and cardiometabolic health in adults with overweight and obesity: A systematic review and meta-analysis. *Obesity Reviews* 2025; 26(2): e13855.
 23. Dedual MA, Wueest S, Borsigova M, Konrad D. Intermittent fasting improves metabolic flexibility in short-term high-fat diet-fed mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2019; 317(5): E773-E782.
 24. Chung H, Chou W, Sears DD, Patterson RE, Webster NJ, Ellies LG. Time-restricted feeding improves insulin resistance and hepatic steatosis in a mouse model of postmenopausal obesity. *Metabolism* 2016; 65(12): 1743-54.
 25. Herzig S, Long F, Jhala US, Hedrick S, Quinn R, Bauer A, et al. CREB regulates hepatic gluconeogenesis through the coactivator PGC- α . *Nature* 2001; 413(6852): 179-83.
 26. Yoon JC, Puigserver P, Chen G, Donovan J, Wu Z, Rhee J, et al. Control of hepatic gluconeogenesis through the transcriptional coactivator PGC- α . *Nature* 2001; 413(6852): 131-8.
 27. Heilbronn LK, Civitarese AE, Bogacka I, Smith SR, Hulver M, Ravussin E. Glucose tolerance and skeletal muscle gene expression in response to alternate day fasting. *Obes Res* 2005; 13(3): 574-81.
 28. Bishop DJ, Botella J, Genders AJ, Lee MJ, Saner NJ, Kuang J, et al. High-intensity exercise and mitochondrial biogenesis: current controversies and future research directions. *Physiology (Bethesda)* 2019; 34(1) :56-70.
 29. Fernandes MSdS, Silva LdLdSe, Kubrusly MS, Lima TRLdA, Muller CR, Américo ALV, et al. Aerobic exercise training exerts beneficial effects upon oxidative metabolism and non-enzymatic antioxidant defense in the liver of leptin deficiency mice. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020; 11: 588502.
 30. Cohen JC, Horton JD, Hobbs HH. Human fatty liver disease: old questions and new insights. *Science* 2011; 332(6037): 1519-23.
 31. Hadjispyrou S, Dinas PC, Delitheos SM, Koumprentziotis I-A, Chryssanthopoulos C, Philippou A. The Effect of High-Intensity Interval Training on Mitochondrial-Associated Indices in Overweight and Obese Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Biosci (Landmark Ed)* 2023; 28(11): 281.
 32. Khalafi M, Mohebbi H, Symonds ME, Karimi P, Akbari A, Tabari E, et al. The impact of moderate-intensity continuous or high-intensity interval training on adipogenesis and browning of subcutaneous adipose tissue in obese male rats. *Nutrients* 2020; 12(4): 925.
 33. Rector RS, Thyfault JP, Uptergrove GM, Morris EM, Naples SP, Borengasser SJ, et al. Mitochondrial dysfunction precedes insulin resistance and hepatic steatosis and contributes to the natural history of non-alcoholic fatty liver disease in an obese rodent model. *J Hepatol* 2010; 52(5): 727-36.
 34. Thyfault JP, Rector RS, Uptergrove GM, Borengasser SJ, Morris EM, Wei Y, et al. Rats selectively bred for low aerobic capacity have reduced hepatic mitochondrial oxidative capacity and susceptibility to hepatic steatosis and injury. *J Physiol* 2009; 587(Pt 8): 1805-16.
 35. 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: 429.
 36. Maleki AH, Azar JT, Razi M, Tofghi 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, Igf β , and Igf β R-dependent pathways. *Reprod Sci* 2024; 31(8): 2246-60..
 37. Hatori M, Vollmers C, Zarrinpar A, DiTacchio L, Bushong EA, Gill S, et al. Time-restricted feeding without reducing caloric intake prevents metabolic diseases in mice fed a high-fat diet. *Cell Metab* 2012; 15(6): 848-60.
 38. Loguercio C, Nardone G, Siculo P, Cuomo R, Del Vecchio Blanco C, Budillon G. Intravenous load of fructose and fructose β , γ -diphosphate: effects on uricemia in patients with nonalcoholic liver disease. *Am J Gastroenterol* 1996; 91(3): 559-64.
 39. Zhang W, Wang J, Wang L, Shi R, Chu C, Shi Z, et al. Alternate-day fasting prevents non-alcoholic fatty liver disease and working memory impairment in diet-induced obese mice. *J Nutr Biochem* 2022; 110: 109146.
 40. Ishimoto T, Lanaspá MA, Rivard CJ, Roncal-Jimenez CA, Orlicky DJ, Cicerchi C, et al. High-fat and high-sucrose (western) diet induces steatohepatitis that is dependent on fructokinase. *Hepatology* 2013; 58(5): 1632-43.
 41. Wang X, Zhang D-M, Gu T-T, Ding X-Q, Fan C-Y, Zhu Q, et al. Morin reduces hepatic inflammation-associated lipid accumulation in high fructose-fed rats via inhibiting sphingosine kinase β /sphingosine β -phosphate signaling pathway. *Biochem Pharmacol* 2013; 86(12): 1791-804.
 42. Little JP, Safdar A, Benton CR, Wright DC. Skeletal muscle and beyond: the role of exercise as a mediator of systemic mitochondrial biogenesis. *Appl Physiol Nutr Metab* 2011; 36(5): 598-607.
 43. Granata C, Oliveira RS, Little JP, Renner K, Bishop DJ. Sprint-interval but not continuous exercise increases PGC- α protein content and p 53 phosphorylation in nuclear fractions of human skeletal muscle. *Sci Rep* 2017; 7: 44227.
 44. Akimoto T, Sorg BS, Yan Z. Real-time imaging of peroxisome proliferator-activated receptor- γ coactivator-1 α promoter activity in skeletal muscles of

- living mice. *Am J Physiol Cell Physiol* 2004; 287(3): C790-6.
45. Jornayvaz FR, Shulman GI. Regulation of mitochondrial biogenesis. *Essays Biochem* 2010; 47: 69-84.
46. Kyriazis ID, Vassi E, Alvanou M, Angelakis C, Skaperda Z, Tekos F, et al. The impact of diet upon mitochondrial physiology. *Int J Mol Med* 2022; 50(5): 135.
47. Liang H, Ward WF. PGC- α : a key regulator of energy metabolism. *Adv Physiol Educ* 2006; 30(4): 145-51.
48. Ezpeleta M. Alternate Day Fasting Combined with Exercise for the Treatment of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: University of Illinois at Chicago 2022.
49. Sodhi K, Puri N, Favero G, Stevens S, Meadows C, Abraham NG, et al. Fructose mediated non-alcoholic fatty liver is attenuated by HO-1-SIRT1 module in murine hepatocytes and mice fed a high fructose diet. *PLoS One* 2015; 10(6): e0128648.
50. Yamazaki Y, Usui I, Kanatani Y, Matsuya Y, Tsuneyama K, Fujisaka S, et al. Treatment with SIRT1720, a SIRT1 activator, ameliorates fatty liver with reduced expression of lipogenic enzymes in MSG mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2009; 297(5): E1179-86.
51. Savencu CE, Lința A, Farcaș G, Bînă AM, Crețu OM, Malița DC, et al. Impact of dietary restriction regimens on mitochondria, heart, and endothelial function: A brief overview. *Front Physiol* 2021; 12: 768383.
52. Omidifar A, Shirvani H, Taheri RA, Gorgani-Firouzjae S, Delfan M, Kalaki-Jouybari F, et al. Protective effects of HIIT vs. CET exercise training on high-fat-high-fructose diet-induced hyperglycemia, hyperlipidemia, and histopathology of liver in rats: regulation of SIRT1/PGC-1 α . *Sport Sci Health* 2021; 17: 707-15.

The Effect of High Intensity Interval Training and Intermittent Fasting on SIRT1/PGC-1 α of Liver Tissue in Rat Fed with a High-Fat and High-Fructose Diet

Mahdi Hosseinkhah¹, Mousa Khalafi¹, Keyvan Sharifmoradi¹

Original Article

Abstract

Background: The aim of the present study was to investigate the effect of high-intensity interval training (HIIT) and intermittent fasting (ADF) on liver mitochondrial biogenesis in male rats fed a high-fat, high-fructose diet (HFD+HF).

Methods: Thirty male Sprague-Dawley rats (8 weeks old) were randomly divided into five groups: standard diet (ND), high-fat and high-fructose diet (HFD+HF), high-fat and high-fructose diet with exercise (HFD+HF+HIIT), high-fat and high-fructose diet with intermittent fasting (HFD+HF+ADF), and high-fat and high-fructose diet with exercise and intermittent fasting (HFD+HF+HIIT+ADF). The HIIT protocol (5 days per week) and the ADF diet (every other day eating and fasting) were performed for 12 weeks. The protein levels of PGC-1 α and SIRT1 in liver tissue were measured by Western blotting.

Findings: High-fat and high-fructose diet resulted in a significant decrease in hepatic PGC-1 α and SIRT1 protein levels compared to ND ($P < 0.001$). Also, all three groups HFD+HF+ADF, HFD+HF+HIIT and HFD+HF+HIIT+ADF showed a significant increase in PGC-1 α compared to the HFD+HF group ($P < 0.05$). Also, the two groups HFD+HF+ADF and HFD+HF+HIIT+ADF resulted in a significant increase in SIRT1 compared to the HFD+HF group ($P < 0.05$). Also, the HFD+HF+HIIT+ADF group showed a significant increase in SIRT1 compared to each of the groups HFD+HF+ADF and HFD+HF+HIIT alone ($P < 0.05$).

Conclusion: The combination of HIIT and ADF can effectively increase mitochondrial biogenesis and possibly reverse the negative effects of a high-fat, high-fructose diet by improving mitochondrial function and be a more effective strategy for improving liver fat content.

Keywords: High-intensity interval training; High-fat; high-fructose diet; Intermittent fasting; Mitochondrial biogenesis.

Citation: Hosseinkhah M, Khalafi M, Sharifmoradi K. The Effect of High Intensity Interval Training and Intermittent Fasting on SIRT1/PGC-1 α of Liver Tissue in Rat Fed with a High-Fat and High-Fructose Diet. J Isfahan Med Sch 2025; 43(818): 632-41.

1- Department of Sport Sciences, Faculty of Humanities, University of Kashan, Kashan, Iran

Corresponding Author: Mousa Khalafi, Department of Sport Sciences, Faculty of Humanities, University of Kashan, Kashan, Iran; Email: Mousa.khalafi@kshanu.ac.ir