



Ministry of Science, Research and Technology  
Sport Sciences Research Institute

## Sport Physiology

Journal homepage: <https://spj.ssrc.ac.ir>



### Original Article

# The Impact of High Intensity Functional Training and MCT Consumption on Brain Neurometabolites through Magnetic Resonance Spectroscopy in Overweight and Obese Healthy Adults

Maryam Nourshahi<sup>\*1</sup>, Kimia Rahimi Pour<sup>1</sup>, Sina Sanaei<sup>2</sup>,  
Atiye Sadat Mirahmadian Baba Ahmadi<sup>1</sup>

1. Department of Biological Sciences in Sport, Faculty of Sport and Health Sciences, Shahid Beheshti University, Tehran, Iran
2. Department of Exercise Physiology, Faculty of Physical Education, Islamic Azad University of Tehran, East Tehran Branch, Tehran, Iran

Received: 19-Aug-2025 | Accepted: 5-Dec-2025 | Online Available: 5-Dec-2025

\*Corresponding Author: Maryam Nourshahi, E-mail: m-nourshahi@sbu.ac.ir

**How to Cite:** Nourshahi, M; Rahimi Pour, K; Sanaei, S; Mirahmadian Baba Ahmadi, A. S. (2026). The Impact of High Intensity Functional Training and MCT Consumption on Brain Neurometabolites through Magnetic Resonance Spectroscopy in Overweight and Obese Healthy Adults. *Sport Physiology*, 17(68):17-34. (In Persian). Doi: [10.22089/spj.2025.18236.2382](https://doi.org/10.22089/spj.2025.18236.2382)

### Extended Abstract

#### Background and Purpose

Obesity and overweight, in addition to being associated with metabolic and cardiovascular diseases, can also affect brain health and accelerate neuronal degeneration and cognitive impairment. Systemic inflammation and oxidative stress caused by obesity can impair the function of various brain regions (including the hippocampus and prefrontal cortex) and disrupt energy metabolism and neurotransmission. N-acetyl aspartate (NAA) is an indicator of neuronal health and density. Choline (Cho) is also an indicator of membrane metabolism. Myo-inositol (mI) is a sensitive indicator of neuronal health, glial activity, and neuroinflammation, and its increase indicates neuronal damage. Increased NAA, cho, and decreased ml are markers of health. Since the importance of nutrition and exercise in neuronal studies has received much attention in recent years, this study was designed to investigate the simultaneous effect of high-intensity functional training and a ketogenic diet with MCT supplementation on NAA, Cho, and mI levels in overweight or obese individuals.



**Copyright:** © 2026 by the authors. Submitted for possible open access publication under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

## Materials and Methods

The present study is a randomized, quasi-experimental clinical trial. Thirty adults (aged 25 to 45 years) with overweight and grade 1 obesity (BMI between 25 and 34.9) volunteered for this study, of which 9 were excluded from the study due to non-compliance with diet and exercise. These subjects were divided into three groups: control group (C), extreme functional training (EX), and extreme functional training with ketogenic diet and MCT supplementation (EX+KD). The training program (except for the control group) consisted of three sessions per week for six weeks, and each session consisted of 30 to 40 minutes of high-intensity multi-joint functional training (HIFT) including a combination of aerobic and resistance exercises (including squats, swimming, lunges, chest press, butterfly, plank). In the first two weeks, 3 sets were performed at an intensity of 65%-75% of maximum heart rate, in the second two weeks 4 sets at an intensity of 85% to 95% of maximum heart rate, and in the third two weeks at the same intensity and 5 sets of exercises. The ketogenic diet was adjusted by a nutritionist with a specific ratio of 20% protein, 10% carbohydrate, and 70% fat, including 15 mL of MCT daily based on each individual's BMR, and was consumed by the EX+KD group for six weeks. After 6 weeks (a study without pretest due to ethical considerations and restrictions), neural metabolites were measured using single-voxel hydrogen magnetic resonance spectroscopy (1H-MRS) from the cerebellar vermis and analyzed with Osprey software. Sample size was estimated using G\*Power 3.1 software for a three-group design. Data were described as mean and standard deviation. Normality of distribution was checked with the Shapiro-Wilk test and homogeneity of variance was checked with the Levene test. One-way analysis of variance (ANOVA) was used for between-group comparisons, and a significance level of  $P \geq 0.05$  was considered in all analyses. Effect sizes were also calculated using the Cohen's d test. All statistical analyses were performed using SPSS version 25 software.

## Results

Statistical analysis showed that high-intensity functional training combined with a ketogenic diet with MCT supplementation produced significant changes in the levels of key brain neurometabolites. All values are reported in ppm. NAA levels were significantly different between groups ( $F(2,18) = 96.228, P < 0.001$ ). The EX group had a 91% increase in NAA compared to the C group ( $2.623 \pm 0.05 \rightarrow 1.368 \pm 0.04, P < 0.001$ ), while the EX+KD group showed a 38% increase ( $9.5 \pm 0.4 \rightarrow 10.8 \pm 0.5, P < 0.05$ ). However, NAA levels in the EX+KD group were only 27% lower than in the EX group ( $1.891 \pm 0.05 \rightarrow 2.623 \pm 0.05, P < 0.001$ ). These results indicate a positive effect of high-intensity functional training on neuronal health. These findings suggest that high-intensity functional training can improve neuronal health by improving mitochondrial oxidative capacity, promoting myelin synthesis, and enhancing neuron-glia function. Cho levels also differed significantly between groups ( $F(2,18) = 36.410, P < 0.001$ ). The EX group showed a 97% increase ( $1.8 \pm 0.1 \rightarrow 2.2 \pm 0.1, P < 0.05$ ) and the EX+KD group showed a 193% increase compared to C ( $2.984 \pm 0.05 \rightarrow 1.010 \pm 0.03, P < 0.001$ ). The increase in Cho reflects the promotion of neuronal membrane phospholipid synthesis and remodeling, synaptic plasticity, and neurotrophic activity, and is associated with an increase in brain-derived

## 19 Nourshahi et al.

neurotrophic factor (BDNF) and other neurotrophic factors. These results indicate that the combination of exercise and a ketogenic diet has an enhancing effect on neuronal membrane synthesis. mI levels also showed a significant difference between groups ( $F(2,18) = 205.112$ ,  $P < 0.001$ ). Both intervention groups had a significant decrease in mI compared to control: EX 12% ( $5.2 \pm 0.3 \rightarrow 4.6 \pm 0.2$ ,  $P < 0.05$ ) and EX+KD 57% ( $5.3 \pm 0.3 \rightarrow 4.2 \pm 0.2$ ,  $P < 0.01$ ). The decrease in mI is indicative of reduced glial activity and reduced neuroinflammation, and is likely related to increased ketone body (BHB) utilization and improved redox balance. Overall, increases in NAA and Cho and decreases in mI indicate improved neuronal health, increased mitochondrial oxidative capacity, and reduced glial inflammation. These changes may lead to improved cognitive and motor functions, and protection of neurons from obesity-induced damage. The findings suggest that high-intensity functional training and a ketogenic diet combined with MCTs have strong synergistic interactive effects on metabolism and neuroprotection in addition to their independent effects.

### Conclusion

The results of this study demonstrated that high intensity functional training combined with a ketogenic diet and MCT supplementation significantly altered key brain neurometabolites. Increases in N-acetylaspartate and choline, along with decreased myoinositol, indicate improved neuronal health, enhanced mitochondrial oxidative capacity, increased myelin synthesis, and reduced glial activity and neuroinflammation. These metabolic changes likely enhance cognitive and motor functions, support neural plasticity, and protect neurons from the adverse effects of overweight and obesity. The combination of exercise and diet produced synergistic effects, with the greatest improvements observed in the group receiving both interventions, although each intervention alone also positively influenced brain metabolism. These findings underscore the importance of combined lifestyle interventions in promoting neural function and reducing the risk of obesity-related neuropsychological disorders, suggesting that vigorous exercise paired with a ketogenic diet can serve as an effective, practical approach to enhance brain health and prevent obesity-associated neurological damage in adults.

**Keywords:** Intense Functional Training, Ketogenic Diet, MCT, Proton Magnetic Resonance Spectroscopy, Neurometabolite.

### Article Message

Overweight and obesity are associated with decreased N-acetyl aspartate and choline and increased myo-inositol in the brain, which can lead to neurological disorders. MRS findings suggest that functional training, alone or in combination with a ketogenic diet, increases these beneficial neurometabolites and decreases myo-inositol. Combining high-intensity exercise with a ketogenic diet containing MCTs is an effective strategy for promoting brain health in overweight and obese individuals by improving neurometabolism and reducing markers of neurodegeneration.

### **Ethical Considerations**

This study was approved by the ethics code [IR.IUMS.REC.1402.057](https://doi.org/10.29253/IR.IUMS.REC.1402.057) at Iran University of Medical Sciences

### **Authors' Contributions**

Conceptualization: Kimia Rahimi Pour, Maryam Nourshahi

Data Collection: Kimia Rahimi Pour, Sina Sanaei

Data Analysis: Kimia Rahimi Pour,

Manuscript Writing: Atiye Sadat Mirahmadian Baba Ahmadi

Review and Editing: Maryam Nourshahi

Responsible For Funding: Maryam Nourshahi

Literature Review: Maryam Nourshahi

Project Manager: Maryam Nourshahi

### **Conflict of Interest**

According to the authors, this article has no conflict of interest.





Ministry of Science, Research and Technology  
Sport Sciences Research Institute

## فیزیولوژی ورزشی

وبگاه نشریه: <https://spj.ssric.ac.ir>



مقاله پژوهشی

### تأثیر یک دوره تمرین عملکردی شدید و مصرف تری گلیسرید زنجیره متوسط بر تغییرات نورومتابولیت‌های مغزی از طریق طیف‌سنجی رزونانس مغناطیسی در بزرگسالان سالم دارای اضافه‌وزن و چاق

مریم نورشاهی<sup>۱</sup>، کیمیا رحیمی پور<sup>۲\*</sup>، سینا ثنائی<sup>۳</sup>، عطیه سادات میراحمدیان بابااحمدی<sup>۴</sup>

۱. استاد گروه علوم زیستی در ورزش، دانشکده علوم ورزشی و تندرستی، دانشگاه شهید بهشتی، تهران، ایران
۲. دانشجوی کارشناسی‌ارشد گروه علوم زیستی در ورزش، دانشکده علوم ورزشی و تندرستی، دانشگاه شهید بهشتی، تهران، ایران
۳. دانشجوی کارشناسی‌ارشد فیزیولوژی ورزشی، دانشکده تربیت‌بدنی، دانشگاه آزاد اسلامی تهران واحد تهران شرق، تهران، ایران
۴. دانشجوی دکتری گروه علوم زیستی در ورزش، دانشکده علوم ورزشی و تندرستی، دانشگاه شهید بهشتی، تهران، ایران

تاریخ دریافت: ۱۴۰۴/۰۵/۲۸ | تاریخ پذیرش: ۱۴۰۴/۰۹/۱۴ | تاریخ انتشار آنلاین: ۱۴۰۴/۰۹/۱۴

\*نویسنده مسئول: مریم نورشاهی، ایمیل: [m-nourshahi@sbu.ac.ir](mailto:m-nourshahi@sbu.ac.ir)

نحوه ارجاع‌دهی: نورشاهی، مریم؛ رحیمی‌پور، کیمیا؛ ثنائی، سینا و میراحمدیان بابااحمدی، عطیه سادات. (۱۴۰۴). تأثیر یک دوره تمرین عملکردی شدید و مصرف تری گلیسرید زنجیره متوسط بر تغییرات نورومتابولیت‌های مغزی از طریق طیف‌سنجی رزونانس مغناطیسی در بزرگسالان سالم دارای اضافه‌وزن و چاق. فیزیولوژی ورزشی، ۱۷(۶۸): ۱۷-۲۴.

## چکیده

هدف: چاقی با افزایش التهاب سیستمیک، خطر تخریب عصبی را افزایش می‌دهد. در این پژوهش، اثر شش هفته تمرین عملکردی شدید همراه با رژیم و مکمل کتوژنیک بر نورومتابولیت‌های مغزی - که از شاخص‌های مهم سلامت نورونی هستند - بررسی شد. مواد و روش‌ها: در این کارآزمایی بالینی تصادفی، ۲۱ داوطلب دارای اضافه‌وزن یا چاق به سه گروه تقسیم شدند: تمرین عملکردی شدید (EX)؛ تمرین همراه با رژیم کتوژنیک حاوی تری گلیسریدهای زنجیره متوسط (MCT) (EX+KD)؛ گروه کنترل (C). تمرینات به مدت شش هفته، سه جلسه در هفته به صورت عملکردی شدید انجام شد. متخصص تغذیه رژیم کتوژنیک را طراحی کرد و مکمل MCT به صورت روزانه مصرف شد. مقادیر نورومتابولیت‌ها با طیف‌نگاری رزونانس مغناطیسی پروتون ( $^1\text{H-MRS}$ ) از ناحیه ورمیس مخچه (سیستم ۱.۵ Philips Ingenia T) به صورت تک‌وکسلی اندازه‌گیری و با نرم‌افزار Osprey پردازش شد. تحلیل داده‌ها با تحلیل واریانس یک‌طرفه (آنوا) و آزمون تعقیبی توکی انجام شد ( $\alpha=0/05$ ).

یافته‌ها: پس از مداخله، در مقایسه با گروه کنترل، سطح میواینوزیتول (mI) در گروه‌های EX و EX+KD به ترتیب ۱۲ درصد و ۵۷ درصد کاهش یافت؛ در حالی که سطح کولین (Cho) در همین گروه‌ها به ترتیب ۹۷ درصد و ۱۹۳ درصد افزایش داشت. همچنین سطح N-استیل آسپاراتات (NAA) در گروه EX ۹۱ درصد و در گروه EX+KD ۳۸ درصد افزایش یافت که همه این تغییرات در سطح معناداری  $P<0/05$  معنادار بود. تغییرات مشاهده‌شده نشان‌دهنده اثر معنادار مداخله‌ها بر شاخص‌های نورومتابولیت‌های مغز بود.

نتیجه‌گیری: براساس نتایج پژوهش حاضر، تمرین عملکردی شدید به تنهایی موجب بهبود وضعیت نورومتابولیت‌های مغز می‌شود؛ یعنی Cho و NAA افزایش یافت و mI کاهش پیدا کرد؛ در حالی که ترکیب ورزش با رژیم کتوژنیک حاوی MCT با تقویت



تغییرات در **mi** و **Cho**، اثرات محافظتی قوی تری بر بافت عصبی داشت و این موضوع می‌تواند روند تخریب عصبی مرتبط با چاقی را مهار کند، اما این تأثیر هم‌افزایی بر **NAA** مشاهده نشد.

**واژگان کلیدی:** تمرین عملکردی شدید، رژیم کتوژنیک، **MCT**، طیف‌نگاری رزونانس مغناطیسی پروتون، نورومتابولیت.

## مقدمه

چاقی یکی از مهم‌ترین چالش‌های سلامت جهانی شناخته می‌شود (۱) و به طور فزاینده‌ای با التهاب سیستمیک و اختلال عملکرد عصبی مرتبط است. این التهاب بر ساختارها و کارکرد بخش‌هایی از مغز مانند قشر مغز، ساقه مغز، مخچه و آمیگدال تأثیر می‌گذارد و احتمال تخریب عصبی را افزایش می‌دهد (۲). شواهد اخیر نشان داده‌اند که چاقی علاوه بر افزایش خطر متابولیک، با تغییر در متابولیسم انرژی و انتقال گلوکز در مغز نیز همراه است که می‌تواند بر نواحی مرتبط با یادگیری، حافظه و رفتارهای پاداش‌دهنده اثر بگذارد (۳، ۴). فعالیت بدنی از جمله تمرینات شدید می‌تواند با کاهش التهاب عصبی و بهبود نوروپلاستیسته، نقش محافظتی در سلامت مغز ایفا کند (۵، ۶). تمرین عملکردی با شدت بالا<sup>۱</sup> (HIFT) یکی از الگوهای نوین تمرینی است که به دلیل ماهیت ترکیبی هوازی و مقاومتی خود، موجب بهبود ترکیب بدن و افزایش ظرفیت قلبی‌تنفسی می‌شود و می‌تواند تأثیر مطلوب بر متابولیسم مغزی داشته باشد (۷).

در کنار تمرین، رژیم‌های غذایی مانند رژیم کتوژنیک نیز با ایجاد کتوز تغذیه‌ای بر کنترل وزن، سلامت عصبی و متابولیسم نظیر سرطان، صرع و بیماری آلزایمر اثر دارند (۸-۱۰). در این رژیم، تولید اجسام کتون<sup>۲</sup> (KBs) مانند بتا-هیدروکسی بوتیرات<sup>۳</sup> (BHB) افزایش می‌یابد و باعث محافظت نورونی می‌شود (۱۱). از آنجا که رعایت رژیم کتوژنیک دشوار است، مکمل‌هایی مانند تری‌گلیسریدهای زنجیره متوسط<sup>۴</sup> (MCT) مدنظر قرار گرفته‌اند.

MCTها به طور مستقیم از ورید باب به کبد می‌روند و سریع به KBs تبدیل می‌شوند (۱۲). اثرات ضدالتهابی BHB و KBs باعث بهبود عملکرد مغز می‌شود و اختلالات عصبی را کاهش می‌دهد (۱۳-۱۵)؛ از این رو مکمل‌های MCT بر تقویت اثرات رژیم کتوژنیک مؤثرند. همچنین اثرات MCT بر نورومتابولیت‌های مغزی با تکنیک پیشرفته طیف‌سنجی رزونانس مغناطیسی<sup>۵</sup> (MRS) قابل بررسی است (۱۶)؛ بر این اساس، از روش غیرتهاجمی و بی‌خطر اسپکتروسکوپی رزونانس مغناطیسی پروتون<sup>۶</sup> (H-MRS) استفاده می‌شود که قادر است متابولیت‌های کلیدی نورونی از جمله ان-استیل آسپاراتات<sup>۷</sup> (NAA) به عنوان شاخص سلامت و چگالی نورونی، کولین<sup>۸</sup> (Cho) به عنوان نشانگر متابولیسم غشا و میواینوزیتول<sup>۹</sup> (mi) به عنوان شاخص فعالیت گلیال را شناسایی و اندازه‌گیری کند (۱۷). در افراد دارای اضافه‌وزن و

1. High-Intensity Functional Training
2. Ketone Bodies
3. Beta-Hydroxybutyrate
4. Medium Chain Triglycerides
5. Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy
6. Proton Magnetic Resonance Spectroscopy
7. N-Acetylaspartate
8. Choline
9. Myo-Inositol

چاق، سطح NAA، Cho و mI تغییر می‌کند. این تغییرات نشان می‌دهد که عملکرد نوروها و متابولیسم مغز ممکن است تحت تأثیر قرار گیرد (۱۸).

با استفاده از روش MRS و با توجه به شواهدی مبنی بر اثرات محافظتی تمرین شدید و رژیم کتوژنیک بر مغز، پژوهش حاضر با هدف بررسی اثر شش هفته تمرین عملکردی شدید به تنهایی و همراه با رژیم کتوژنیک حاوی مکمل MCT بر سطوح NAA، Cho و mI در افراد دارای اضافه‌وزن و چاق انجام شد.

## روش پژوهش

این مطالعه نیمه‌تجربی با طراحی سه‌گروهی و پس‌سنجی، روی افراد سالم دارای اضافه‌وزن و چاقی درجه ۱ (شاخص توده بدنی ۲۵ تا ۳۴٫۹ کیلوگرم بر مترمربع) انجام گرفت. تعداد ۳۰ داوطلب در محدوده سنی ۲۵ تا ۴۵ سال، از طریق فراخوان عمومی جذب شدند که ۹ نفر از آنان به دلیل رعایت نکردن رژیم غذایی یا غیبت بیش از یک جلسه در تمرینات حذف شدند. همه داوطلبان فاقد سابقه بیماری‌های عصبی-عضلانی، روان‌پزشکی، آسیب مغزی، بیماری‌های مادرزادی، مشکلات قلبی-تنفسی، اسکلتی-عضلانی و ارتوپدی، ترس از فضای بسته، جسم خارجی فلزی (مانند پلاتین) یا پیس‌میکر، و اختلالات خواب بودند و از مکمل و داروی دیگری استفاده نمی‌کردند. همچنین افراد دارای محدودیت در دریافت رژیم کتوژنیک (نظیر اختلالات ارثی چربی خون، سابقه بیماری‌های صفاوی یا رفاکس شدید) از مطالعه حذف شدند. پس از معاینه پزشکی در مرکز تصویربرداری و دریافت رضایت‌نامه کتبی، افراد وارد پژوهش شدند. در ابتدای مطالعه، شرکت‌کنندگان با مراجعه حضوری به آزمایشگاه فیزیولوژی ورزش، پس از تکمیل پرسشنامه سوابق پزشکی، ترکیب بدنی آن‌ها به وسیله دستگاه تحلیلگر بدن<sup>۱</sup> (In Body) ارزیابی شد. سپس به صورت تصادفی به سه گروه «کنترل»، «تمرین» و «تمرین+رژیم» تقسیم شدند. مداخلات به مدت شش هفته اجرا شد. برای جلوگیری از تأثیر نگذاشتن مداخلات دیگر، از شرکت‌کنندگان خواسته شد تغییری بر ریتم خواب، استرس و شرایط زندگی ایجاد نکنند و در غیر این صورت گزارش دهند. پس از اتمام دوره، همه شرکت‌کنندگان مجدد به آزمایشگاه فیزیولوژی ورزش و سپس به مرکز نقشه‌برداری مغز برای تصویربرداری عملکردی مراجعه کردند. گروه کنترل در این دوره هیچ‌گونه مداخله‌ای دریافت نکرد و رژیم معمول خود را حفظ کرد. این گروه صرفاً به منظور مقایسه مقادیر نهایی نورومتابولیت‌ها با گروه‌های مداخله انتخاب شد تا تغییرات مشاهده‌شده در نتایج با دقت بیشتری تحلیل‌شدنی باشد.

## مداخله ورزشی

پس از یک هفته آشنایی، دو گروه تمرینی به مدت شش هفته، سه جلسه در هفته و هر بار ۳۰ تا ۴۰ دقیقه HIIT انجام دادند. جلسات شامل ۱۰ دقیقه گرم‌کردن، ۶ تمرین اصلی (اسکوات، شنا، لانژ، پرس سینه، پروانه و پلانک) با ۱۰ تکرار و فواصل استراحت دودقیقه‌ای بین ست‌ها و در پایان، ۱۰ دقیقه سردکردن بود. شدت تمرین در دو هفته اول بین ۶۵ درصد تا ۷۵ درصد حداکثر ضربان قلب و در چهار هفته بعدی بین ۸۵ درصد تا ۹۵ درصد تنظیم شد. شدت تمرین

### 1. Body Analyzer

با استفاده از مانیتور کمربندی ضربان قلب پولار و مقیاس بورگ کنترل شد. تمرینات طی هفته‌های اول، دوم و سوم به ترتیب در سه، چهار و پنج ست اجرا شدند و به تدریج مدت تمرین به ۲۵، ۳۳ و ۴۱ دقیقه رسید (جدول ۱).

### مداخله تغذیه‌ای

مقادیر متابولیک پایه<sup>۱</sup> و شاخص‌های ترکیب بدنی به وسیله دستگاه این‌بادی بررسی شد؛ بر این اساس، رژیم کتوژنیک استاندارد توسط کارشناس تغذیه برای هر کس به صورت جداگانه طراحی شد (جدول ۲). پس از جلسه آشنایی با رژیم کتوژنیک، گروه «تمرین+رژیم» به مدت شش هفته رژیم کتوژنیک حاوی مکمل MCT دریافت کردند. روغن MCT (برند نورملایف) به عنوان بخشی از چربی رژیم، روزانه به میزان ۱۵ میلی لیتر مصرف شد. مداخله تغذیه‌ای و ورزشی، هر هفته توسط کارشناسان مطالعه بررسی و کنترل می‌شد. در پایان دوره، برای بررسی رعایت وضعیت کتوز، از نوار تست کتون ادراری (برند ACON) استفاده شد. این بررسی تنها جنبه کنترلی و کیفی داشت.

جدول ۱- برنامه تمرینی شش هفته‌ای

Table 1- Six-week training program

مدت (دقیقه) Duration (min)	شدت تمرینات Intensity (%HRmax)	تکرار دایره Repeat of Circle	استراحت (دقیقه) Rest (min)	تمرینات اصلی* Main exercises	هفته‌ها Weeks
25	65- 75	3	2	اسکوات، شنا، لانژ، پرس سینه، پروانه، پلانک Squat, Push-up, Lunge, Push-Press, Jumping Jacks, Plank	1-2
33	85- 95	4	2		3-4
41	85- 95	5	2		5-6

\* هر حرکت ۱۰ تکرار، 10 reps for each exercise

### تصویربرداری و تحلیل داده‌ها

پس از پایان دوره، در مرکز ملی نقشه‌برداری مغز، از تمام شرکت‌کنندگان تصویربرداری مغزی شد. تکنسین و تحلیلگر داده‌ها درباره وضعیت گروه‌بندی آزمودنی‌ها کور باقی ماندند تا از سوگیری تحلیلی جلوگیری شود. تصاویر با دستگاه Philips Ingenia 1.5 Tesla (۲۰۱۵) ثبت شد. بررسی نورومتابولیت‌ها با استفاده از روش تک‌ووکسل (SVS) و توالی PRESS در ناحیه ورمیس مخچه انجام گرفت. پارامترهای اندازه‌گیری شامل  $TE=۳۵ms$ ،  $TR=۱۵۰۰ms$ ،  $NSA=128$ ،  $voxel\ size=۲۰\times ۲۰\times ۲۰\text{ mm}$  و پهنای باند  $۱۲۰۰\text{ Hz}$  بود. تنظیم ووکسل به گونه‌ای انجام شد که شامل CSF نبود و با استفاده از نوارهای اشباع‌کننده از ورود نوین بافت‌های مجاور جلوگیری شد. کیفیت طیف‌ها از نظر پهنای پیک و SNR به صورت دیداری توسط دو رادیولوژیست ارزیابی شد. سپس تحلیل داده‌ها با نرم‌افزار Osprey نسخه ۲.۵.۰ صورت گرفت (۱۹).

#### 1. Basal Metabolic Rate

## تجزیه و تحلیل آماری

حجم نمونه براساس مطالعات پیشین در زمینه تمرینات عملکردی و رژیم کتوژنیک با استفاده از نرم‌افزار G\*Power نسخه ۳.۱ برای طراحی سه‌گروهی برآورد شد. پس از جمع‌آوری داده‌ها، توان پش‌هاک نیز محاسبه شد. داده‌ها به صورت میانگین  $\pm$  انحراف معیار توصیف شدند. نرمال بودن توزیع داده‌ها با آزمون شاپیرو-ویلک و همگنی واریانس با آزمون لون بررسی و تأیید شد. مقایسه بین گروه‌ها با استفاده از تحلیل واریانس یک‌طرفه (آنوا) انجام شد و سطح معناداری برای تمام تحلیل‌ها  $P \leq 0.05$  در نظر گرفته شد. مقادیر زیاد F و اندازه اثرهای بزرگ ( $\eta^2$ ) نشان‌دهنده تأثیر درخور توجه گروه‌ها بر متابولیت‌ها بود. با توجه به این اثرهای قوی، توان پش‌هاک آزمون برای هر سه متابولیت تقریباً ۱ برآورد شد که نشان می‌دهد اندازه نمونه و طراحی مطالعه برای شناسایی این اثرها کافی بود. این نتیجه منطقی است؛ زیرا با وجود حجم نمونه محدود، شدت اثرهای مشاهده‌شده بسیار زیاد بود و بخش درخور توجهی از واریانس متابولیت‌ها ناشی از تفاوت بین گروه‌ها بود. تمامی تحلیل‌ها با نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۵ انجام شد.

جدول ۲- درصد توزیع درشت مغذی‌ها

Table 2- Percentage distribution of macronutrients

Percentage of daily consumption   درصد مصرف روزانه	Macronutrient   درشت مغذی
20%	Protein   پروتئین
10%	Carbohydrates   کربوهیدرات
70%	MCT چربی شامل مکمل
15 Milliliter (mL) supplements   ۱۵ میلی‌لیتر مکمل	Fats including MCT supplements

## نتایج

یافته‌های آزمون آنوای یک‌طرفه، تفاوت‌های معناداری را در سطوح نورومتابولیت‌های مغزی بین سه گروه مطالعه نشان داد. از آنجاکه نتایج آزمون لون بیانگر ناهمگنی واریانس‌ها بود، از آزمون تعقیبی گیمز-هاول برای مقایسه‌های چندگانه استفاده شد. تمامی مقادیر متابولیت‌های مغزی به واحد قسمت در میلیون (ppm) گزارش شدند. نتایج تحلیل آماری نورومتابولیت‌های مذکور به شرح زیر است:

## N-استیل آسپاراتات (NAA)

سطح NAA در بین گروه‌ها اختلاف معناداری را نشان داد ( $P < 0.001$ )،  $F(2, 18) = 96/228$ . نتایج آزمون گیمز-هاول نشان داد که گروه تمرین عملکردی شدید به‌تنهایی، افزایش درخور توجهی در NAA در مقایسه با گروه کنترل داشت ( $P < 0.001$ ) و این افزایش در گروه تمرین+رژیم نیز در مقایسه با گروه کنترل معنادار بود ( $P < 0.001$ ). همچنین بین دو گروه مداخله تفاوت معنادار مشاهده شد ( $P < 0.001$ ) (جدول ۴ و شکل ۲). افزایش NAA در گروه تمرین عملکردی در مقایسه با کنترل حدود ۹۱ درصد و در گروه تمرین+رژیم در مقایسه با گروه کنترل حدود ۳۸ درصد بود؛ با این حال، سطح NAA در گروه تمرین+رژیم حدود ۲۷ درصد کمتر از گروه تمرین عملکردی تنها بود (شکل ۱).

## کولین (Cho)

تفاوت معناداری در سطح کولین بین گروه‌ها مشاهده شد ( $F(2, 18) = 36/410, P < 0/001$ ). نتایج آزمون تعقیبی گیمز-هاول نشان داد که هم گروه تمرین و هم گروه تمرین+رژیم، افزایش معناداری در سطح کولین در مقایسه با گروه کنترل داشتند ( $P < 0/001$ ) (جدول ۴ و شکل ۲). همچنین بین دو گروه مداخله تفاوت معنادار مشاهده شد ( $P < 0/001$ ). افزایش ۹۷ درصد در گروه تمرین و ۱۹۳ درصد در گروه تمرین+رژیم در مقایسه با گروه کنترل مشاهده شد. همچنین گروه تمرین+رژیم در مقایسه با گروه تمرین حدود ۴۸ درصد کولین بیشتری داشت (شکل ۱).

جدول ۳- نتایج تحلیل واریانس یک‌راهه (آنوا) برای مقایسه متابولیت‌های عصبی بین سه گروه

Table 3- One-way ANOVA results comparing neural metabolites among the three groups

متغیر   Variable	F (df_between, df_within)	p	partial $\eta^2$	f
NAA	96.228 (2,18)	<0.05	0.914	3.27
Cho	36.410 (2,18)	<0.05	0.802	2.01
mI	205.112 (2,18)	<0.05	0.958	4.77

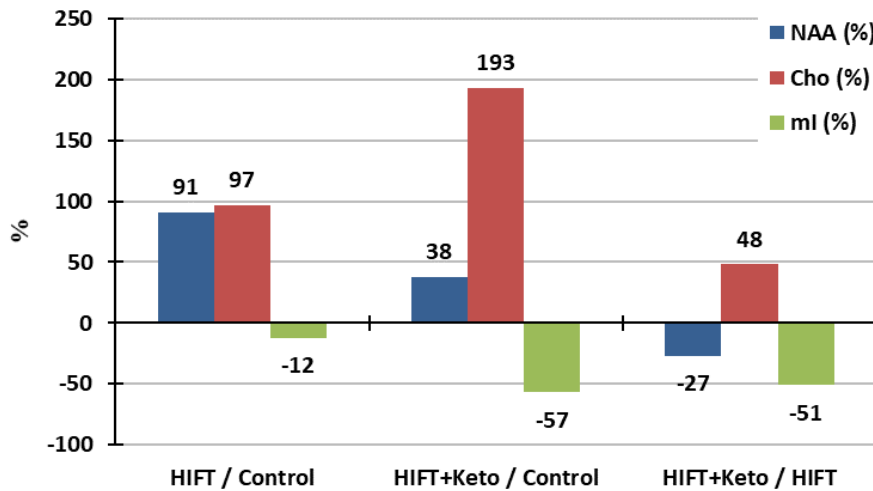
## میواینوزیتول (mI)

سطح mI نیز در بین گروه‌ها اختلاف معناداری را نشان داد ( $F(2, 18) = 205/112, P < 0/001$ ). آزمون گیمز-هاول کاهش معناداری را در سطح mI در هر دو گروه مداخله در مقایسه با گروه کنترل نشان داد ( $P < 0/001$ ). همچنین بین گروه تمرین و تمرین+رژیم تفاوت معناداری مشاهده شد ( $P < 0/001$ ) (جدول ۴ و شکل ۲). کاهش سطح mI در گروه تمرین در مقایسه با گروه کنترل حدود ۱۲ درصد و در گروه تمرین+رژیم در مقایسه با کنترل حدود ۵۷ درصد بود. همچنین گروه تمرین+رژیم در مقایسه با گروه تمرین کاهش حدود ۵۱ درصد را نشان داد (شکل ۱).

جدول ۴- مقادیر نورومتابولیت‌های مغزی (میانگین  $\pm$  انحراف معیار)

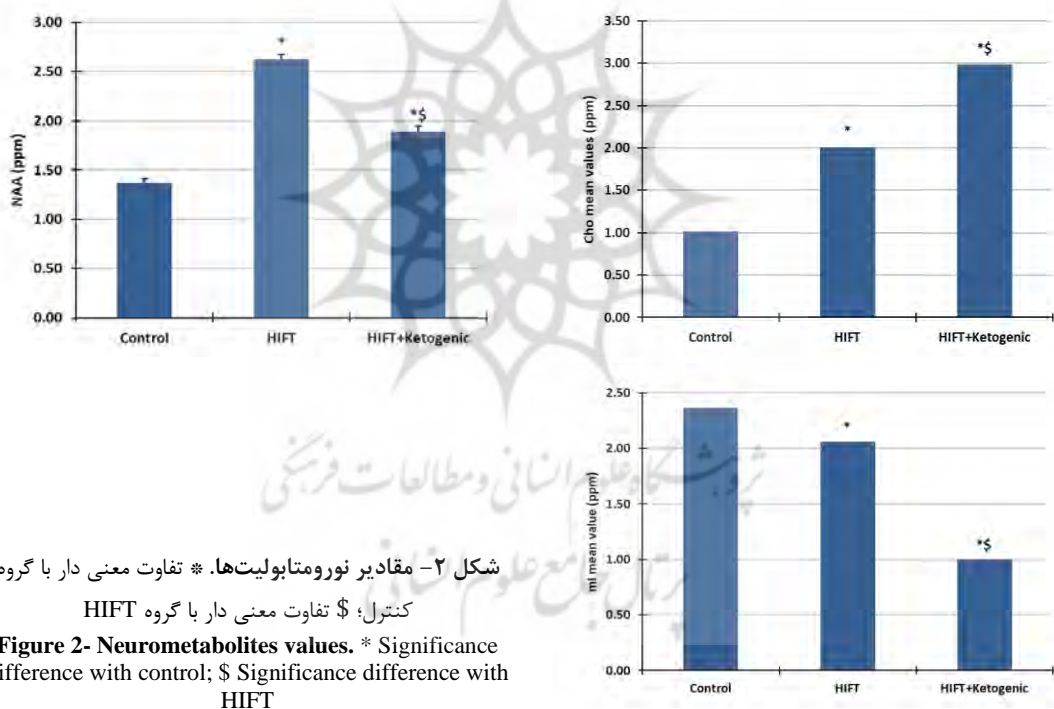
Table 4- Brain neurometabolite values (mean  $\pm$  standard deviation)

متغیر   Variable	گروه کنترل (C)	گروه تمرین (EX)	گروه تمرین+رژیم (EX+KD)
(ppm)NAA	1.368 $\pm$ 0.04	2.623 $\pm$ 0.05	1.891 $\pm$ 0.05
(ppm) Cho	1.010 $\pm$ 0.03	2.004 $\pm$ 0.04	2.984 $\pm$ 0.05
(ppm) mI	2.363 $\pm$ 0.06	2.060 $\pm$ 0.05	0.998 $\pm$ 0.04



شکل ۱- درصد تغییرات سطوح N-استیل آسپاراتات (NAA)، کولین (Cho) و میواینوزیتول (ml)

Figure 1- Percentage change in N-acetyl aspartate (NAA), choline (Cho), and myo-inositol (ml) levels



شکل ۲- مقادیر نورومتابولیت‌ها. \* تفاوت معنی دار با گروه کنترل؛ § تفاوت معنی دار با گروه HIFT

Figure 2- Neurometabolites values. \* Significance difference with control; § Significance difference with HIFT

### بحث و نتیجه گیری

با وجود مطالعات تغذیه‌ای محدود و عمدتاً حیوانی بر نورومتابولیت‌ها که اثر بهبوددهنده مکمل‌های افزایش‌دهنده BHB بر نورومتابولیت‌ها را نشان دادند، اثر هم‌افزایی این مکمل‌ها با ورزش در انسان مشخص نیست (۲۰-۲۲). در مطالعه حاضر برای نخستین بار، اثر HIFT و رژیم کتوژنیک تعدیل‌شده با MCT بر سه نورومتابولیت کلیدی مغز

(mi و Cho, NAA) در بزرگسالان چاق بررسی شد. انتظار می‌رود که ترکیب ورزش شدید با افزایش دسترسی به اجسام کتونی، پاسخ‌های سودمندتری در سطح نورومتابولیت‌ها ایجاد کند؛ اگرچه نتایج مطالعه حاضر نشان داد که این هم‌افزایی همیشه خطی و ساده نیست. افزایش NAA و Cho و کاهش mi در گروه‌های مداخله، با شاخص‌های بهبود یکپارچگی آکسونی، افزایش فعالیت سیناپسی و کاهش آسیب سلولی همسوست. این الگوها پیشتر نیز به‌عنوان نشانگرهای اولیه بهبود عملکرد شناختی و انعطاف‌پذیری عصبی معرفی شدند؛ با این حال، تفسیر نتایج نیازمند احتیاط است؛ زیرا محدودیت‌های پژوهش می‌تواند بر دقت اندازه‌گیری و استنباط اثر بگذارد.

**NAA:** افزایش ۹۱ درصد NAA در تمرین عملکردی در مقایسه با گروه کنترل و افزایش ۳۸ درصد در ترکیب تمرین با رژیم کتوژنیک، مؤید ارتباط مثبت میان آمادگی هوازی و افزایش NAA به‌عنوان شاخص سلامت نرونی، کارایی میتوکندریایی و بقای نورون‌ها است (۲۳). تنها در یک مطالعه روی کودکان دارای صرع مقاوم به دارو، میزان BHB با NAA اثر معکوس داشت (۲۴)؛ در حالی که در سایر مطالعات، افزایش NAA با رژیم یا مکمل گزارش شد (۲۰-۲۲). از طرفی، آمادگی هوازی بالا و تمرین منظم می‌تواند کاهش مرتبط با سن در NAA را معکوس کند و NAA را افزایش دهد (۲۵، ۲۳)؛ این در حالی است که مطالعه حاضر با وجود محدودیت تعداد آزمودنی، نتایج مشابهی در گروه ورزش نشان داد، اما اثر هم‌افزایی ترکیب ورزش با رژیم در مطالعات دیگر مشاهده نشد. این یافته‌ها نشان می‌دهد که تمرینات عملکردی شدید می‌توانند با بهبود سلامت نرونی و افزایش NAA همراه باشند و اثرات مکانیسمی شامل بهبود ظرفیت اکسیداتیو میتوکندری، افزایش سنتز میلین و ارتقای عملکرد نرون-گلیا است (۲۶، ۲۷).

**Cho:** سطوح Cho در دو گروه مداخله افزایش یافت؛ به طوری که گروه تمرین عملکردی ۹۷ درصد و گروه تمرین+رژیم ۱۹۳ درصد افزایش در مقایسه با کنترل داشتند. Cho به‌عنوان شاخص سنتز و تجزیه فسفولیپیدهای غشای سلولی، بازتابی از نوسازی غشا و انعطاف‌پذیری سیناپسی است (۲۵). یافته‌های پژوهش حاضر با گزارش‌های قبلی هم‌راستا است که نشان دادند تمرینات ورزشی می‌توانند با تحریک فاکتورهای نوروتروفیک مانند عامل نوروتروفیکی مشتق از مغز<sup>۱</sup> (BDNF)، سنتز فسفولیپیدهای نرونی را افزایش دهند (۲۸). برخی مطالعات، افزایش Cho را در بیماری‌های دمی‌لینه‌کننده، رشد توموری یا پیری مرتبط با التهاب گزارش کرده‌اند (۳۰، ۲۹)؛ با این حال، در افراد سالم، به‌ویژه در گروه تمرین+رژیم، افزایش Cho بازتابی از تنظیم مثبت عوامل نوروتروفیک، تقویت سنتز غشای نرونی و سازگاری متابولیک مثبت است. سطوح بالاتر Cho در ورزشکاران استقامتی در نواحی پس‌سری مغز نیز گزارش شده است (۳۱، ۳۲).

تغییرات مشاهده‌شده در NAA و Cho ممکن است علاوه بر سازگاری‌های نرونی، تحت تأثیر عواملی مانند وضعیت هیدراتاسیون، نوسانات انرژی در طی تمرینات شدید یا محدودیت‌های تکنیکی MRS باشد. تلاش شد شرایط اسکن برای تمام آزمودنی‌ها یکسان باشد، اما MRS به طور ذاتی به حرکت، ضخامت بافت و نسبت آب آزاد حساس است و این موضوع می‌تواند موجب افزایش واریانس داده‌ها شود.

## 1. Brain-Derived Neurotrophic Factor

**mI**: **mI** در هر دو گروه مداخله کاهش یافت؛ به‌ویژه در گروه تمرین+رژیم که این کاهش تا ۵۷ درصد رسید. **mI** شاخص فعالیت گلیال و تنظیم حجم سلول است (۳۳). کاهش آن ممکن است نشان‌دهنده کاهش التهاب عصبی یا کاهش فعال‌سازی آستروسیتی باشد. دینگ<sup>۱</sup> و همکاران، کاهش **mI** را پس از روزه‌داری گزارش کردند (۳۲) و برخی مطالعات نشان داده‌اند که **mI** در پاسخ به شرایط متابولیک خاصی مانند استرس اکسیداتیو، بیماری آلزایمر یا چاقی تنظیم می‌شود (۳۳، ۳۴). اثر رژیم کتوژنیک و مکمل **MCT** بر متابولیسم مغزی از جمله کاهش مصرف گلوکز و افزایش **BHB**، ممکن است عامل مؤثر بر کاهش **mI** باشد (۳۵، ۳۶). مطالعات جدید نشان داده‌اند که کتون‌ها می‌توانند با بهبود تعادل ردوکس و کاهش استرس اکسیداتیو اثرات ضدالتهابی داشته باشند (۳۷، ۱۶).

کاهش **mI** در گروه مداخله ترکیبی ممکن است بیانگر کاهش گلیوز خفیف باشد؛ با این حال، به دلیل حجم نمونه محدود نمی‌توان با قطعیت درباره شدت یا پایداری این تغییرات نتیجه‌گیری کرد. تفاوت‌های این مطالعه با برخی مطالعات ممکن است به دلیل نوع تمرین (فانکشنال و هوازی)، مدت مداخله، ناحیه مغزی یا جمعیت مطالعه‌شده باشد. از سوی دیگر، نبود گروه رژیم کتوژنیک مستقل، تفسیر اثرات مجزای تمرین و رژیم را دشوار می‌کند؛ به بیان دیگر، مشخص نیست چه میزان از هم‌افزایی مرتبط با مداخله تغذیه‌ای و چه میزان مرتبط با بار تمرینی بوده است.

شناسایی اثرات تعاملی مداخله تمرینات عملکردی شدید و رژیم کتوژنیک بر غلظت نورومتابولیت‌ها می‌تواند تأثیر مهم بر عملکرد و ساختار سلول‌های مغز داشته باشد. به طور خاص، کاهش **NAA** و **Cho** و افزایش **mI** به عنوان پیش‌بینی‌کننده‌های اولیه اختلالات عصبی شناخته شده‌اند (۳۳، ۲۶). مطالعه حاضر این امکان را فراهم کرد که علاوه بر بررسی آثار تمرین عملکردی شدید بر متابولیسم نورونی و شکل‌پذیری سیستم عصبی، جنبه‌های مهم‌تر و کاربردی‌تری از پیامد اجسام کتونی (**KBS**) بر سلامت، عملکردهای روانی و تغییرات ساختاری-فیزیولوژیک مغز روشن شود. براساس نتایج مطالعه حاضر، تمرین عملکردی به همراه رژیم کتوژنیک تأثیرات مثبت بیشتری بر متابولیسم مغز می‌گذارد؛ به گونه‌ای که افزایش **NAA** و **Cho** و کاهش **mI** به معکوس شدن تخریب عصبی کمک می‌کند (۱۵). تمرین عملکردی به تنهایی نیز مؤثر است، اما همراهی رژیم و مصرف مکمل، حفاظت نورونی را بهبود می‌بخشد. این بهبودها منعکس‌کننده افزایش متابولیسم عصبی، بقای نورون‌ها و تقویت سیگنال‌های عصبی است که در نهایت موجب افزایش کیفیت عملکردی، مهارتی و شناختی افراد می‌شود.

مطالعه حاضر چند محدودیت داشت که باید در تفسیر نتایج مدنظر قرار گیرد؛ نخست، به دلیل محدودیت‌های مالی و تعداد محدود آزمودنی‌ها، امکان طراحی پیش‌آزمون-پس‌آزمون برای گروه‌های مداخله فراهم نشد و گروه کنترل نیز به صورت مقطعی (بدون پیش‌آزمون و پس‌آزمون) در نظر گرفته شد. این موضوع ممکن است بر دقت ارزیابی تغییرات ناشی از مداخلات اثرگذار باشد. نبود گروه رژیم کتوژنیک مستقل (بدون تمرین) به دلیل محدودیت‌های منابع، از دیگر محدودیت‌های مطالعه بود. علاوه بر این، ریزش تعدادی از شرکت‌کنندگان در طول مطالعه روی داد که بر حجم نمونه تأثیر گذاشت. همچنین با توجه به انتخاب نمونه‌ها براساس شاخص ترکیب بدنی، تعمیم نتایج به کل جمعیت دارای

1 Ding

اضافه وزن و چاقی محدود است؛ بنابراین انجام مطالعات آتی با طراحی پیش‌آزمون-پس‌آزمون، طراحی طولی، گروه‌های مداخله متنوع‌تر، حجم نمونه بیشتر و کنترل متغیرهای مزاحم از جمله خواب، وضعیت هیدراتاسیون و چرخه قاعدگی، برای رفع این محدودیت‌ها پیشنهاد می‌شود تا امکان ارزیابی دقیق‌تر روابط بین تمرین شدید، کتوزیس و متابولیسم مغز فراهم شود.

### پیام مقاله

اضافه وزن و چاقی با کاهش ان‌استیل آسپاراتات و کولین و افزایش میواینوزیتول در مغز همراه است که می‌تواند خطر اختلالات عصبی و بیماری‌های نورودژنراتیو را افزایش دهد. نتایج نشان می‌دهد تمرینات عملکردی شدید، به‌ویژه در ترکیب با رژیم کتوژنیک حاوی MCT، با بهبود متابولیسم عصبی و کاهش نشانگرهای تخریب عصبی، رویکردی مؤثر برای ارتقای سلامت مغز در این افراد فراهم می‌کند.

### ملاحظات اخلاقی

این پژوهش با کد اخلاق [IR.IUMS.REC.1402.057](https://doi.org/10.14020/IJUMS.REC.1402.057) در دانشگاه علوم پزشکی ایران تأیید شد.

### مشارکت نویسندگان

ایده‌پردازی: کیمیا رحیمی‌پور و مریم نورشاهی

جمع‌آوری داده‌ها: کیمیا رحیمی‌پور و سینا ثنائی

تحلیل داده‌ها: کیمیا رحیمی‌پور

نوشتن مقاله: عطیه سادات میراحمدیان بابااحمدی

بازبینی و ویرایش: مریم نورشاهی

مرور ادبیات: مریم نورشاهی

مدیر پروژه: مریم نورشاهی

### تعارض منافع

بنابر اظهار نویسندگان، این مقاله تعارض منافع ندارد.

### منابع

1. Ibrahim S, Akram Z, Noreen A, Baig MT, Sheikh S, Huma A, et al. Overweight and obesity prevalence and predictors in people living in Karachi. *J Pharm Res Int*. 2021;33(31B):194-202. <https://doi.org/10.9734/jpri/2021/v33i31B31708/>
2. Gómez-Apo E, Mondragón-Maya A, Ferrari-Díaz M, Silva-Pereyra J. Structural brain changes associated with overweight and obesity. *Journal of Obesity*. 2021;2021(1):6613385. <https://doi.org/10.1155/2021/6613385/>
3. Mueller K, Sacher J, Arelin K, Holiga Š, Kratzsch J, Villringer A, et al. Overweight and obesity are associated with neuronal injury in the human cerebellum and hippocampus in young adults: a combined MRI, serum marker and gene expression

- study. *Translational Psychiatry*. 2012;2(12):e200-e. <https://doi.org/10.1038/tp.2012.121>
4. Hwang JJ, Jiang L, Hamza M, Rangel ES, Dai F, Belfort-DeAguiar R, et al. Blunted rise in brain glucose levels during hyperglycemia in adults with obesity and T2DM. *JCI Insight*. 2017;2(20):e95913. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.95913/>
  5. Ledreux A, Håkansson K, Carlsson R, Kidane M, Columbo L, Terjestam Y, et al. Differential effects of physical exercise, cognitive training, and mindfulness practice on serum BDNF levels in healthy older adults: a randomized controlled intervention study. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2019;71(4):1245-61. <https://doi.org/10.3233/JAD-190756/>
  6. Hashimoto T, Tsukamoto H, Ando S, Ogoh S. Effect of exercise on brain health: the potential role of lactate as a myokine. *Metabolites*. 2021;11(12):813. <https://doi.org/10.3390/metabo11120813/>
  7. Rivas-Campo Y, Garcia-Garro PA, Aibar-Almazan A, Martinez-Amat A, Vega-Avila GC, Afanador-Restrepo DF, et al. The effects of high-intensity functional training on cognition in older adults with cognitive impairment: a systematic review. *Healthcare*. 2022;10(4):670. <https://doi.org/10.3390/healthcare10040670/>
  8. Storoni M, Plant GT. The therapeutic potential of the ketogenic diet in treating progressive multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis International*. 2015;2015(1):681289 <https://doi.org/681289/2015/10/1155>
  9. Paoli A. Ketogenic diet for obesity: friend or foe? *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2014;11(2):2092-107. <https://doi.org/10.3390/ijerph110202092/>
  10. Westman EC, Tondt J, Maguire E, Yancy Jr WS. Implementing a low-carbohydrate, ketogenic diet to manage type 2 diabetes mellitus. *Expert Review of Endocrinology & Metabolism*. 2018;13(5):263-72. <https://doi.org/10.1080/17446651.2018.1523713/>
  11. Zilberter Y, Zilberter M. The vicious circle of hypometabolism in neurodegenerative diseases: ways and mechanisms of metabolic correction. *Journal of Neuroscience Research*. 2017;95(11):2217-35. <https://doi.org/10.1002/jnr.24064/>
  12. Avgerinos KI, Egan JM, Mattson MP, Kapogiannis D. Medium Chain Triglycerides induce mild ketosis and may improve cognition in Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis of human studies. *Ageing Research Reviews*. 2020;58:101001. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2019.101001/>
  13. Xu Q, Zhang Y, Zhang X, Liu L, Zhou B, Mo R, et al. Medium-chain triglycerides improved cognition and lipid metabolomics in mild to moderate Alzheimer's disease patients with APOE4-/-: a double-blind, randomized, placebo-controlled crossover trial. *Clinical Nutrition*. 2020;39(7):2092-105. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2019.10.017/>
  14. Juby AG, Blackburn TE, Mager DR. Use of medium chain triglyceride (MCT) oil in subjects with Alzheimer's disease: a randomized, double blind, placebo controlled,

- crossover study, with an open label extension. *Alzheimer's & Dementia: Translational Research & Clinical Interventions*. 2022;8(1):e12259.
15. Grochowska K, Przeliorz A. The effect of the ketogenic diet on the therapy of neurodegenerative diseases and its impact on improving cognitive functions. *Dementia and geriatric Cognitive Disorders Extra*. 2022;12(2):100-6. <https://doi.org/10.1159/000524331/>
  16. Croteau E, Castellano C-A, Richard MA, Fortier M, Nugent S, Lepage M, et al. Ketogenic medium chain triglycerides increase brain energy metabolism in Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2018;64(2):551-61. <https://doi.org/10.3233/JAD-180202/>
  17. Taheri H, Elahifar MA, Bighamian A. Magnetic Resonance Spectroscopy in Neurological Disorders. *Iranian Journal of Radiology (30th Iranian Congress of Radiology)*. 2014;11. <https://doi.org/10.5812/iranjradiol.21326/>
  18. Zhao X, Han Q, Gang X, Wang G. Altered brain metabolites in patients with diabetes mellitus and related complications—evidence from 1H MRS study. *Bioscience Reports*. 2018;38(5):BSR20180660. <https://doi.org/10.1042/BSR20180660/>
  19. Robatjazi M PA, Hassan Karimi H, Assadi M. Molecular imaging with Magnetic Resonance Spectroscopy (MRS). *Iran South Med*. 2015;18(1):210-21. [In Persian].
  20. Pawlosky RJ, Kemper MF, Kashiwaya Y, King MT, Mattson MP, Veech RL. Effects of a dietary ketone ester on hippocampal glycolytic and tricarboxylic acid cycle intermediates and amino acids in a 3xTg AD mouse model of Alzheimer's disease. *Journal of Neurochemistry*. 2017;141(2):195-207.
  21. Pawlosky RJ, Kashiwaya Y, King MT, Veech RL. A dietary ketone ester normalizes abnormal behavior in a mouse model of Alzheimer's disease. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020;21(3):1044.
  22. Zhang F, Wu H, Jin Y, Zhang X. Proton magnetic resonance spectroscopy (H1-MRS) study of the ketogenic diet on repetitive mild traumatic brain injury in adolescent rats and its effect on neurodegeneration. *World Neurosurg*. 2018;120:e1193-e1202. <https://doi.org/101016/j.wneu.2018.09.037>
  23. Erickson KI, Weinstein AM, Sutton BP, Prakash RS, Voss MW, Chaddock L, et al. Beyond vascularization: aerobic fitness is associated with N acetylaspartate and working memory. *Brain and Behavior*. 2012;2(1):32-41. <https://doi.org/10.1002/brb3.30/>
  24. Wright J, Saneto R, Friedman S.  $\beta$ -Hydroxybutyrate detection with proton MR spectroscopy in children with drug-resistant epilepsy on the ketogenic diet. *American Journal of Neuroradiology*. 2018;39(7):1336-40.
  25. Gonzales MM, Tarumi T, Kaur S, Nualnim N, Fallow BA, Pyron M, et al. Aerobic fitness and the brain: increased N-acetyl-aspartate and choline concentrations in endurance-trained middle-aged adults. *Brain Topography*. 2013;26:126-34. <https://doi.org/10.1007/s10548-012-0248-8/>

26. Maddock RJ, Buonocore MH. MR spectroscopic studies of the brain in psychiatric disorders. *Brain Imaging in Behavioral Neuroscience*. 2012;199-251. [https://doi.org/10.1007/7854\\_2011\\_197/](https://doi.org/10.1007/7854_2011_197/)
27. Sporn L, MacMillan EL, Ge R, Greenway K, Vila Rodriguez F, Laule C. Longer repetition time proton MR spectroscopy shows increasing hippocampal and parahippocampal metabolite concentrations with aging. *Journal of Neuroimaging*. 2019;29(5):592-7. <https://doi.org/10.1111/jon.12648/>
28. Sleiman SF, Henry J, Al-Haddad R, El Hayek L, Abou Haidar E, Stringer T, et al. Exercise promotes the expression of brain derived neurotrophic factor (BDNF) through the action of the ketone body  $\beta$ -hydroxybutyrate. *Elife*. 2016;5:e15092. <https://doi.org/10.7554/eLife.15092/>
29. Rae CD. A guide to the metabolic pathways and function of metabolites observed in human brain  $^1\text{H}$  magnetic resonance spectra. *Neurochemical Research*. 2014;39:1-36. <https://doi.org/10.1007/s11064-013-1199-5/>
30. Cleeland C, Pipingas A, Scholey A, White D. Neurochemical changes in the aging brain: a systematic review. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2019;98:306-19. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2019.01.003/>
31. Yin J, Han P, Tang Z, Liu Q, Shi J. Sirtuin 3 mediates neuroprotection of ketones against ischemic stroke. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. 2015;35(11):1783-9. <https://doi.org/10.1038/jcbfm.2015.123/>
32. Ding X-Q, Maudsley AA, Schweiger U, Schmitz B, Lichtinghagen R, Bleich S, et al. Effects of a 72 hours fasting on brain metabolism in healthy women studied in vivo with magnetic resonance spectroscopic imaging. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. 2018;38(3):469-78. <https://doi.org/10.1177/0271678X17697721/>
33. Göschel L, Fillmer A, Dell'Orco A, Melin J, Aydin S, Kurz L, et al. Associations between the glial marker myo-inositol measured by 7T MRS and other AD relevant measures. *Alzheimer's & Dementia*. 2022;18:e069340. <https://doi.org/10.1002/alz.069340/>
34. Warepam M, Mishra AK, Sharma GS, Kumari K, Krishna S, Khan MSA, et al. Brain metabolite, N-acetylaspartate is a potent protein aggregation inhibitor. *Frontiers in Cellular Neuroscience*. 2021;15:617308. <https://doi.org/10.3389/fncel.2021.617308/>
35. Zhu H, Bi D, Zhang Y, Kong C, Du J, Wu X, et al. Ketogenic diet for human diseases: the underlying mechanisms and potential for clinical implementations. *Signal Transduction and Targeted Therapy*. 2022;7(1):11. <https://doi.org/10.1038/s41392-021-00831-w/>
36. Mutoh T, Kunitoki K, Tatewaki Y, Yamamoto S, Thyreau B, Matsudaira I, et al. Impact of medium-chain triglycerides on gait performance and brain metabolic network in healthy older adults: a double-blind, randomized controlled study. *GeroScience*. 2022;44(3):1325-38. <https://doi.org/10.1007/s11357-022-00553-z/>

37. Rojas-Morales P, Pedraza-Chaverri J, Tapia E. Ketone bodies, stress response ,and redox homeostasis. Redox Biology. 2020;29:101395.

