Journal of Sport and Exercise Physiology
2026, 19(3)

Original Article

The effect of the eighth week of high-intensity interval training on some hepatokines FGF21, ANGPTL6 and HFREP1 in the liver tissue of mice with type 2 diabetes

Mahsa Gudarzi[1], Abdolhamid Habibi[1]*, Maryam janbozorgi[1]

1. Department of Exercise Physiology, Faculty of Sport Sciences, Shahid Chamram University of Ahvaz, Ahvaz, Iran.

Abstract

Background and Purpose : Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is one of the most prevalent metabolic disorders worldwide and has become a major public health challenge due to its chronic complications and multifactorial pathophysiology. This disease is associated with impaired liver function and an increased risk of hepatic disorders, imposing a substantial burden on healthcare systems. Therefore, the present study aimed to investigate The effect of the eighth week of high-intensity interval training on some hepatokines FGF21, ANGPTL6 and HFREP1 in the liver tissue of mice with type 2 diabetes

Materials and Methods: In this experimental study, 20 adult male NMRI mice (8 weeks old; 26.0 ± 3.22 g) were randomly assigned to four groups (n = 5 per group): healthy control, healthy training, diabetic control, and diabetic training. Type 2 diabetes was induced through a 5-week high-fat diet (HFD) followed by a single intraperitoneal injection of streptozotocin (STZ). Mice with fasting blood glucose levels above 126 mg/dL were considered diabetic and allocated to the diabetic groups. The training groups performed a high-intensity interval training (HIIT) protocol for 8 weeks, 5 days per week, at 60–90% of maximal running velocity (Vmax), with the number of intervals progressively increasing from 10 in the first week to 13 in the eighth week (2:2 work-to-rest ratio). Forty-eight hours after the final training session, animals were anesthetized, and blood and liver tissue samples were collected under sterile conditions. Hepatic gene expression levels of FGF21, ANGPTL6, and HFREP1 were determined using real-time polymerase chain reaction (RT-PCR). Differences among groups were analyzed using one-way analysis of variance (ANOVA) followed by Tukey's post hoc test. Statistical analyses were performed using SPSS version 27, with the significance level set at $p < 0.05$.

Results: Induction of type 2 diabetes resulted in a significant upregulation of hepatic ANGPTL6, HFREP1, and FGF21 gene expression in diabetic mice ($p = 0.001$, $p = 0.001$, and $p = 0.01$, respectively). In contrast, eight weeks of HIIT significantly reduced the expression of ANGPTL6 and HFREP1 in diabetic mice ($p = 0.001$ and $p = 0.01$, respectively), while further enhancing FGF21 expression compared with diabetic controls ($p = 0.001$).

Conclusion: The observed modulation of hepatic gene expression likely reflects enhanced metabolic adaptations, attenuation of diabetes-induced hepatic stress, and activation of regulatory pathways involved in energy balance and glucose homeostasis. Collectively, these findings suggest that high-intensity interval training (HIIT) may serve as an effective non-pharmacological intervention for mitigating metabolic and hepatic dysfunction associated with type 2 diabetes, potentially through the regulation of hepatokine-mediated signaling pathways.

Keywords: Type 2 Diabetic, HIIT, Hepatokines, ANGPTL-6 , HFREP1, FGF21

How to cite this article: Gudarzi, M., Habibi, A., Janbozorgi, M. The effect of the eighth week of high-intensity interval training (HIIT) on some hepatokines (FGF21, ANGPTL6 and HFREP1) in the body tissue of mice infected with type 2. J Sport Exerc Physiol. 2026;19(3):?-?.

*Corresponding Author's E-mail: : a.habibi@scu.ac.ir

https://joeppa.sbu.ac.ir/article_107514.html

Received: 00/00/2025 Revised: 00/00/2025 Accepted: 00/00/2025

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/).

نسخه پیش انتشار

نشریهٔ فیزیولوژی ورزش و فعالیت بدنی

۱۴۰۵، دورهٔ ۱۹، شمارهٔ ۳، صفحه‌های ؟-؟

مقالهٔ پژوهشی

تأثیر هشت هفته تمرین تناوبی شدید در برخی هپاتوکاین‌های کبدی FGF21، ANGPTL6 و HFREP1 در بافت کبد موش‌های مبتلا به دیابت نوع ۲

مهسا گودرزی[۱]، عبدالحمید حبیبی[۱]*، مریم جان بزرگی[۱]

۱.گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه شهید چمران اهواز، اهواز، ایران

چکیده

زمینه و هدف: دیابت نوع دو یکی از شایع‌ترین اختلالات متابولیک در جهان است که به‌دلیل عوارض مزمن و چندعاملی خود، به یک چالش مهم سلامت عمومی تبدیل شده است. این بیماری با اختلال عملکرد کبد و افزایش خطر بروز بیماری‌های کبدی همراه بوده و بار قابل‌توجهی بر نظام‌های سلامت تحمیل می‌کند. لذا هدف این پژوهش بررسی تأثیر هشت هفته تمرین تناوبی شدید HIIT بر برخی هپاتوکاین‌های کبدی در بافت کبد موش‌های مبتلا به دیابت نوع ۲ می‌باشد.

مواد و روش‌ها: در این پژوهش تجربی تعداد ۲۰ سر موش آزمایشگاهی نر بالغ نژاد NMRIهشت هفته‌ای با میانگین وزنی ۳±۲۶/۲۲ گرم به طور تصادفی ساده به چهار گروه سالم تمرین، سالم کنترل، دیابت تمرین ودیابت کنترل تقسیم شدند (۵ سر موش در هر گروه). دیابت در گروه‌های دیابتی به روش ۵ هفته رژیم غذایی پرچرب (HFD) و یک دوز تزریق درون صفاقی STZ القاء گردید. و در نهایت موش‌هایی که قند خون ناشتای آن‌ها بالای ۱۲۶ بود به‌عنوان موش‌های دیابتی درنظر گرفته شدند و به صورت تصادفی در دو گروه دیابتی تمرین و دیابتی کنترل تقسیم شدند. سپس گروه‌های سالم و دیابتی تمرینی برنامه فعالیت HIIT را به مدت هشت هفته با شدت Vmax %60-90 و ۵ روز در هفته (با افزایش تدریجی از ۱۰ تناوب در هفته اول به ۱۳ تناوب درهفته هشتم به صورت ۲:۲) انجام دادند. ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرین و پس از بی‌هوشی، تحت شرایط استریل، خون و بافت کبد جدا شد و میزان بیان ژن‌های FGF21، ANGPTL6 و HFREP1 با استفاده از روش PCR اندازه‌گیری گردید. برای بررسی تغییرات بیان ژن‌ها در گروه‌های مختلف از آزمون آنوای یک راهه و سپس آزمون تعقیبی توکی استفاده شد. عملیات آماری داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۷ استفاده شد.

نتایج: : ابتلا به دیابت نوع ۲، بیان هر سه ژن ANGPTL-6، HFREP1 و FGF21 را در بافت کبد موش‌های مبتلا به دیابت افزایش (به ترتیب p=۰/۰۰۱ ، p=۰/۰۰۱ و p=۰/۰۱) و در مقابل انجام فعالیت ورزشی HIIT، بیان ژن‌های ANGPTL-6 و HFREP1 را در بافت کبد موش‌های مبتلا به دیابت کاهش (به ترتیب p=۰/۰۰۱ و p=۰/۰۱) و بیان ژن FGF21 را همچنان افزایش می‌دهد (p=۰/۰۰۱).

نتیجه‌گیری: تغییرات بیان ژنی مشاهده شده احتمالاً بیانگر بهبود سازگاری‌های متابولیکی کبد، کاهش تنش‌های ناشی از دیابت و تقویت مسیرهای تنظیم‌کننده همئوستازی انرژی و گلوکز است. ازاین‌رو، HIIT می‌تواند از طریق تنظیم سیگنالینگ هپاتوکاینی، به‌عنوان یک راهبرد غیردارویی مؤثر در بهبود اختلالات متابولیکی و کبدی مرتبط با دیابت نوع ۲ مطرح شود.

واژه‌های کلیدی: دیابت نوع ۲، HIIT، هپاتوکین ها، ANGPTL-6، HFREP1، FGF21

نحوهٔ استناد به این مقاله: گودرزی م، حبیبی ع، جان بزرگی م. تأثیر هشت هفته تمرین تناوبی شدید در برخی هپاتوکاین‌های کبدی FGF21، ANGPTL6 و HFREP1 در بافت کبد موش‌های مبتلا به دیابت نوع ۲. نشریهٔ فیزیولوژی ورزش و فعالیت بدنی. ۱۴۰۵؛۱۹(۳):؟-؟.

* رایانامهٔ نویسندهٔ مسئول:mirzaee@guilan.ac.ir

تاریخ دریافت: ۱۴۰۴/۰۰/۰۰ تاریخ ویرایش: ۱۴۰۴/۰۰/۰۰ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۴/۰۰/۰۰

مقدمه

دیابت یکی از مهم‌ترین چالش‌های بهداشتی قرن حاضر به شمار می‌رود و به‌عنوان یک مشکل عمده سلامت عمومی در سراسر جهان شناخته می‌شود. این بیماری با هیپرگلیسمی مزمن مشخص می‌شود که در نتیجه نقص در ترشح انسولین توسط سلول‌های بتا (β) پانکراس یا کاهش پاسخ سلول‌های هدف به انسولین ایجاد می‌گردد(۱). دیابت به‌طور کلی به دو نوع اصلی دیابت نوع ۱ و دیابت نوع ۲ تقسیم می‌شود که دیابت نوع ۲ شایع‌ترین نوع آن محسوب می‌شود. بر اساس گزارش فدراسیون بین‌المللی دیابت، در سال ۲۰۱۶ حدود ۴۲۵ میلیون نفر در جهان به دیابت مبتلا بودند و پیش‌بینی می‌شود این رقم تا سال ۲۰۴۵ به حدود ۶۲۹ میلیون نفر افزایش یابد. همچنین در سال ۲۰۱۷، دیابت عامل مرگ حدود ۵ میلیون نفر در سراسر جهان بوده و هزینه‌های مرتبط با مراقبت از این بیماری به حدود ۸۵۰ میلیارد دلار رسیده است(۲).این بیماری، یک بیماری چندعاملی است که علاوه بر زمینه‌های ژنتیکی، به‌شدت تحت تأثیر عوامل محیطی و رفتاری نظیر رژیم غذایی پرکالری و کم‌تحرکی قرار دارد(۳). در این میان، توجه روزافزونی به نقش اندام‌های متابولیکی و عوامل ترشحی آن‌ها در پاتوژنز اختلالات متابولیک معطوف شده است. هپاتوکاین‌ها و آدیپوکاین‌ها به‌عنوان پروتئین‌های ترشحی فعال، نقش کلیدی در بروز سندرم متابولیک ایفا می‌کنند؛ سندرمی که با چاقی، اختلال تحمل گلوکز، مقاومت به انسولین، دیس‌لیپیدمی و فشار خون بالا مشخص می‌شود(۴).

کبد به‌عنوان یکی از مهم‌ترین اندام‌های تنظیم‌کننده هموستاز انرژی، نقش محوری در متابولیسم گلوکز و لیپید ایفا می‌کند. این اندام با تشخیص تغییرات وضعیت تغذیه‌ای و پاسخ به شرایط متابولیکی مختلف، از طریق ترشح هپاتوکاین‌ها ارتباط عملکردی خود را با سایر بافت‌ها حفظ می‌کند(۵). در سال‌های اخیر، هپاتوکاین‌های متعددی به‌دلیل نقش آن‌ها در بروز چاقی، مقاومت به انسولین و دیابت نوع ۲ شناسایی شده‌اند(۶). از جمله این عوامل می‌توان به پروتئین شبه آنژیوپویتین ۶ (ANGPTL6) Angiopoietin-related growth factor 6 اشاره کرد که با افزایش مصرف انرژی، اثرات ضدچاقی

نسخه پیش انتشار

از خود نشان می‌دهد(۷). همچنین فاکتور رشد فیبروبلاستی ۲۱(FGF21) Fibroblast growth factor 21 به‌عنوان یک هورمون غدد درون‌ریز، نقش مهمی در تنظیم هموستاز انرژی و افزایش حساسیت به انسولین ایفا می‌کند و تجویز آن موجب کاهش وزن و بهبود حساسیت به انسولین در مدل‌های حیوانی و انسانی شده است(۸)، فتوئینA نیز یک هپاتوکاین مهم است که افزایش آن با دیابت نوع ۲، چاقی و سندرم متابولیک همراه است. علاوه‌براین، هپاتوکاین (HFREP1) Hepatocyte-derived Fibrinogen-related Protein 1 که از سلول‌های کبدی ترشح می‌شود، می‌تواند متابولیسم لیپید را تحت تأثیر قرار دهد، هرچند نقش دقیق آن در مقاومت به انسولین و دیابت هنوز به‌طور کامل مشخص نشده است(۹). هپاتوکاین‌ها به‌عنوان عوامل اندوکرین مشتق از کبد، در ارتباط بین کبد و بافت‌های محیطی و تنظیم همئوستاز انرژی و متابولیسم گلوکز و لیپید نقش دارند و اختلال در عملکرد آن‌ها با مقاومت به انسولین و بیماری‌های متابولیک از جمله دیابت نوع ۲ مرتبط است. در این میان، FGF21و ANGPTL6 عمدتاً به‌عنوان هپاتوکاین‌های تنظیم‌کننده متابولیسم انرژی، حساسیت به انسولین و همئوستاز گلوکز و لیپید شناخته می‌شوند، در حالی که FGL1/HFREP1 نیز به‌عنوان یک ماده ترشحی مشتق از کبد با اختلالات متابولیک و مقاومت به انسولین ارتباط دارد(۱۱- ۱۰).

شواهد نشان می‌دهد که فعال شدن مسیرهای استرس سلولی نظیر MAPK[1] و همچنین اختلال در عملکرد میتوکندری کبد، با افزایش تولید گونه‌های فعال اکسیژن، پراکسیداسیون لیپیدی، تجمع چربی در کبد و در نهایت بروز مقاومت به انسولین کبدی مرتبط است(۱۲). در این راستا، مداخلات غیردارویی به‌ویژه فعالیت بدنی به‌عنوان یکی از مؤثرترین راهکارها برای پیشگیری و مدیریت دیابت نوع ۲ مورد توجه قرار گرفته است. فعالیت ورزشی نه‌تنها کنترل قند خون را بهبود می‌بخشد، بلکه خطر بیماری‌های قلبی‌عروقی را در بیماران دیابتی کاهش می‌دهد(۱۳). تمرینات تناوبی با شدت بالا (HIIT) High-intensity interval training به‌عنوان یکی از اشکال مؤثر تمرین ورزشی، قادر است تغییرات مطلوبی در متابولیسم کبدی و سطوح هپاتوکاین‌ها ایجاد کند. کالج آمریکایی پزشکی ورزشی[2] HIIT را شامل فعالیت‌های متناوب با شدت ۶۴ تا ۹۰ درصد حداکثر مصرف اکسیژن تعریف می‌کند(۱۴). مطالعات اخیر نشان داده‌اند که HIIT می‌تواند با بهبود عملکرد میتوکندری و تنظیم هپاتوکاین‌های کبدی، نقش مهمی در بهبود سلامت متابولیک بیماران دیابتی ایفا کند(۱۵). با این حال، شواهد رو به پیشرفتی درخصوص اثر HIIT بر برخی هپاتوکاین‌های کلیدی نظیرFGF21 ، ANGPTL6 و HFREP1 در بافت کبد وجود دارد.

بنابراین، با توجه به شیوع بالای دیابت نوع ۲ در جهان و ایران، نقش محوری کبد در تنظیم متابولیسم، محدودیت‌های مطالعات انسانی در سطح مولکولی و ضرورت شناسایی راهکارهای غیردارویی مؤثر، هدف پژوهش حاضر بررسی تأثیر هشت هفته تمرین تناوبی با شدت بالا (HIIT) بر سطوح برخی هپاتوکاین‌های کبدی شامل FGF21، ANGPTL6 و HFREP1 در بافت کبد موش‌های مبتلا به دیابت نوع ۲ است.

روش پژوهش

نمونه‌های پژوهش: در این مطالعه تجربی،۲۰ سر موش آزمایشگاهی نر بالغ نژاد NMRI[3] با سن ۸ تا ۱۰ هفته و میانگین وزنی ۳/۲۲±۲۶ گرم از پژوهشکده زیست‌فناوری رویان اصفهان تهیه شد. پس از یک هفته سازگاری با محیط، موش‌ها به‌صورت تصادفی و براساس همگن‌سازی وزنی به چهار گروه ۵ تایی تقسیم شدند: سالم کنترل(HC)Healthy control، دیابت کنترل(DC)Diabetes control، سالم تمرین(HE)Healthy exercise و دیابت تمرین(DE)Diabetes exercise ،

[1] Mitogen-activated protein kinase
[2] American College of Sports Medicine (ACSM)
[3] Naval Medical Research Institute

حیوانات در قفس‌های پلی‌کربنات شفاف در شرایط کنترل‌شده دمایی (۲±۲۲ درجه سانتی‌گراد)، رطوبت ۵۵–۴۵ درصد و چرخه روشنایی–تاریکی ۱۲:۱۲ ساعت نگهداری شدند. آب و غذای پلت استاندارد به‌صورت آزاد در اختیار حیوانات قرار داشت.

روش اجرای پژوهش: القای دیابت نوع ۲: برای القای دیابت نوع ۲، از ترکیب رژیم غذایی پرچرب(High-fat diet (HFD و استرپتوزوتوسین(Strepotozocin (STZ با دوز پایین استفاده شد. موش‌های گروه‌های دیابتی به مدت ۵ هفته رژیم غذایی پرچرب حاوی ۶۰ درصد کالری از چربی دریافت کردند. در پایان هفته پنجم، STZ با دوز ۲۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن، به‌صورت تزریق درون‌صفاقی و یک‌بار مصرف تجویز شد STZ به‌صورت تازه در بافر سیترات با pH=5 تهیه و حداکثر طی ۳۰ دقیقه تزریق گردید(۱۶).

پنج روز پس از تزریق، گلوکز خون ناشتا اندازه‌گیری شد و موش‌هایی با گلوکز ناشتای ۱۲۶- ۴۰۰mg/dl به‌عنوان دیابتی درنظر گرفته شدند(۱۷) و به‌صورت تصادفی به گروه‌های دیابت تمرین و دیابت کنترل تقسیم شدند. گروه‌های سالم هم‌زمان با سایر گروه‌ها تهیه شده و در طول مطالعه رژیم غذایی معمولی دریافت کردند.

مرحله آشناسازی با شرایط جدید: موش‌های گروه‌های تمرینی (دیابت تمرین و سالم تمرین) پیش از شروع پروتکل اصلی، به مدت ۶ روز با تردمیل سازگار شدند. تمرین سازگاری از سرعت ۵ متر بر دقیقه به مدت ۳۰ دقیقه در روز اول آغاز شد و به‌تدریج با افزایش روزانه ۱ متر بر دقیقه سرعت و ۱۰ دقیقه زمان تمرین، تا روز ششم به سرعت ۱۰ متر بر دقیقه و مدت ۶۰ دقیقه رسید(۱۸). تعیین سرعت حداکثر(V_{max}) : آزمون تعیین سرعت حداکثر در پایان هفته آشناسازی، هفته‌های چهارم و هشتم تمرین اصلی انجام گرفته و شدت تمرین مطابق آن تنظیم گردید. پس از ۵ دقیقه گرم کردن با سرعت ۶ متر بر دقیقه، سرعت تردمیل هر ۲ دقیقه، ۲ متر بر دقیقه افزایش یافت تا زمانی که موش‌ها قادر به ادامه دویدن نبودند. بالاترین سرعت ثبت‌شده به‌عنوان V_{max} درنظر گرفته شد و شدت تمرین HIIT بر اساس آن تنظیم گردید(۱۶). پروتکل تمرین اصلی: پروتکل HIIT به مدت ۸ هفته با شدت V_{max} ۹۰-۶۰٪ و ۵ جلسه در هفته اجرا شد.(۱۹). جزئیات سرعت، مدت و تناوب تمرین در هر هفته در جدول۱ مربوطه ارائه شده است. گروه‌های کنترل در طول دوره پژوهش هیچ‌گونه فعالیت ورزشی نداشتند.

جدول۱ : مراحل اصلی تمرین تناوبی با شدت بالا(HIIT)

هفته ها	شدت (درصدV_{max})		مدت (دقیقه)	تناوب
	تمرین	استراحت	تمرین+گرم کردن+سردکردن	
هفته اول	۷۵٪	۶۰٪	۶۰	۱۰
هفته دوم	۷۵٪	۶۰٪	۶۰	۱۰
هفته سوم	۸۰٪	۶۰٪	۶۵	۱۱
هفته چهارم	۸۰٪	۶۰٪	۶۵	۱۱
هفته پنجم	۸۵٪	۶۰٪	۷۰	۱۲
هفته ششم	۸۵٪	۶۰٪	۷۰	۱۲
هفته هفتم	۹۰٪	۶۰٪	۷۵	۱۳
هفته هشتم	۹۰٪	۶۰٪	۷۵	۱۳

روش‌های آزمایشگاهی: در پایان دوره تمرین، موش‌ها پس از بی‌هوشی، قربانی شدند و بافت کبد آن‌ها خارج گردید. نمونه‌ها پس از شستشو با سرم فیزیولوژیک، در ازت مایع فریز و تا زمان انجام آزمایش‌های مولکولی در دمای ۷۰- درجه سانتی‌گراد

نگهداری شدند. بیان ژن‌های *FGF21*، *ANGPTL6* و *HFREP1* در بافت کبد موش با استفاده از روش Real-time PCR اندازه‌گیری شد. پس از استخراج RNA تام از بافت کبد با استفاده از کیت(Extraction Total RNA پارس طوس، ایران)، کیفیت و غلظت RNA به‌صورت اسپکتروفتومتری (Eppendorf، آلمان) در طول موج‌های ۲۶۰، ۲۸۰ و ۲۳۰ نانومتر ارزیابی شد. سنتز cDNA از RNA استخراج‌شده با استفاده از کیت سنتز cDNA انجام شد. واکنش qPCR با استفاده از مسترمیکس SYBR Green و پرایمرهای اختصاصی برای هر ژن در دستگاه Real-time PCR انجام گرفت. ژن Gapdh به‌عنوان ژن مرجع برای نرمال‌سازی داده‌ها استفاده شد. توالی ژن‌های مورد مطالعه در جدول ۲ آمده است.

جدول۲: توالی پرایمرهای ژن های مورد مطالعه

FGF21	Forward (5'→3')	AGATCAGGGAGGATGGAACA
	Reverse (5'→3')	TCAAAGTGAGGCGATCCATA
ANGPTL6	Forward (5'→3')	GACTGTCATCCAGAGACGGCAG
	Reverse (5'→3')	ACGGCTTGTCACCTGATGCACA
HFREP1	Forward (5'→3')	GGAAACTGTGCTGAGGAAGAGC
	Reverse (5'→3')	TCCGTTTCTGCCCTGTAGGAAC

تحلیل آماری: نرمال بودن داده‌ها با آزمون شاپیرو–ویلک و همگنی واریانس‌ها با آزمون لون بررسی شد. برای مقایسه بین گروه‌ها از آزمون آنوای یک‌طرفه و آزمون تعقیبی توکی استفاده گردید. سطح معنی‌داری P<۰/۰۵ درنظر گرفته شد. تحلیل داده‌ها با نرم‌افزار Graphpad Prism10 و Excel 2021 انجام شد.

نتایج

براساس آزمون شاپیروویلک داده‌های تمام متغییرها از توزیع طبیعی برخوردار بودند. میانگین و انحراف معیار وزن اولیه و نهایی و همچنین ژن‌های FGF21 ، ANGPTL6 و HFREP1 در گروه‌های مختلف در جدول۳ آمده است.

جدول۳ : میانگین و انحراف استاندارد متغییرهای پژوهش

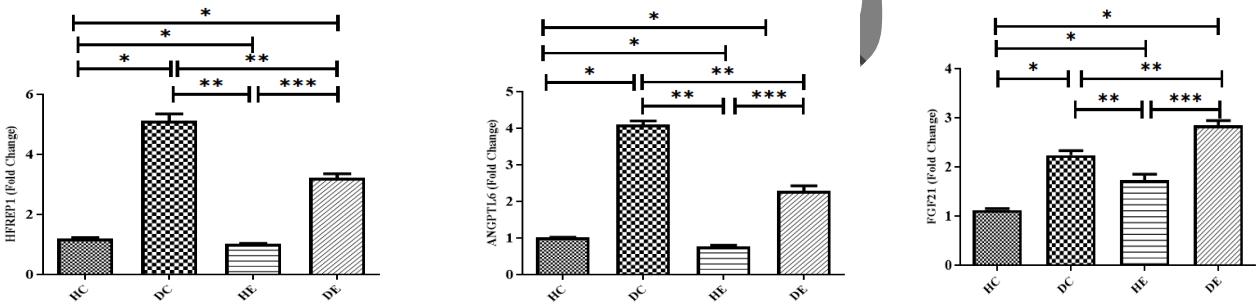
گروه‌ها	وزن		FGF21	ANGPTL6	HFREP1
	اولیه	نهایی	نهایی	نهایی	نهایی
CH	۲۴ ±۰/۶۱	۳۳ ±۳/۶۲	۱/۱۲± ۰/۰۸	۱/۰۲± ۰/۰۱	۱/۱۹± ۰/۰۷
CD	۲۶/۵۵ ±۱/۱۴	۳۴ ±۲/۶۳	۲/۲۳± ۰/۲۳	۴/۰۹± ۰/۲۴	۵/۱۱± ۰/۵۷
HE	۲۷/۲۴ ±۲/۳۲	۴۱/۶۸ ±۰/۵۸	۱/۷۲± ۰/۳۰	۰/۷۷± ۰/۰۸	۱/۰۲± ۰/۰۵
DE	۲۵/۲۲ ±۲/۳۴	۴۰/۶۹ ±۳/۰۴	۲/۸۴± ۰/۲۴	۲/۲۹± ۰/۳۳	۳/۲۲± ۰/۳۲
P Values	۰/۱۲	۰/۰۷	-	-	-

نتایج آزمون آنالیز واریانس یک راهه دربارهٔ میزان بیان ژن‌های مورد مطالعه در جدول ۴ آمده است. این نتایج نشان می‌دهد، دیابت موجب افزایش معنی‌دار FGF21 ، ANGPTL6 و HFREP1 (به ترتیب p=۰/۰۰۱ ، p=۰/۰۱ و p=۰/۰۰۱) می‌گردد. نتایج نشان داد هشت هفته تمرین HIIT بر سطح بیان ژن FGF21 در بافت کبد موش‌های آزمایشگاهی مبتلا به دیابت نوع ۲ اثر معنی‌دار دارد (F=۶۱/۲۹، p= ۰/۰۰۰۱) و مقایسه‌های بین‌گروهی نشان داد بیان ژن FGF21 در گروه دیابت کنترل نسبت به گروه کنترل سالم به‌طور معنی‌داری افزایش یافته است؛ همچنین، بیان این ژن در گروه‌های سالم تمرین و دیابت تمرین در مقایسه با گروه دیابت کنترل تفاوت معنی‌داری داشت (P<۰/۰۵) (شکل۱الف) همچنین نتایج آنوای یک‌راهه نشان داد تمرین تناوبی شدید بر سطح ANGPTL6 اثر معنی‌دار دارد (F=۳۶۲/۹۲، p =۰/۰۰۰۱). مقایسه‌های بین‌گروهی نشان داد بیان ژن ANGPTL6 در گروه دیابت کنترل نسبت به گروه کنترل سالم به‌طور معنی‌داری افزایش و بیان این ژن

در گروه‌های سالم تمرین و دیابت تمرین در مقایسه با گروه دیابت کنترل تفاوت معنی‌داری داشت (P<۰/۰۵) (شکل۱ب) تمرین HIIT سطح بیان ژن HFREP1 بافت کبد را نیز کاهش معنی‌دار داد (p=۰/۰۰۰۱،F=۵۰۴/۶۳) و مقایسه‌های بین‌گروهی نشان داد بیان ژن HFREP1 در گروه دیابت کنترل نسبت به گروه کنترل سالم به‌طور معنی‌داری افزایش یافته است. همچنین، بیان این ژن در گروه‌های سالم تمرین و دیابت تمرین در مقایسه با گروه دیابت کنترل تفاوت معنی‌داری داشت (P<۰/۰۵) (شکل۱ج).

جدول۴: نتایج آزمون تحلیل واریانس یک راهه ژن‌های مورد پژوهش

متغییرها	شاخص	SS	df	F	P
FGF21	بین گروهی	۹/۶۸	۳	۶۱/۲۹	۰/۰۰۰۱
	درون گروهی	۱/۰۵	۲۰		
ANGPTL6	بین گروهی	۴/۹۴	۳	۳۶۲/۹۲	۰/۰۰۰۱
	درون گروهی	۰/۰۹	۲۰		
HFREP1	بین گروهی	۲/۰۴	۳	۵۰۴/۶۳	۰/۰۰۰۱
	درون گروهی	۰/۰۳	۲۰		



الف: تغییرات بیان ژن FGF21 ب: تغییرات بیان ژن ANGPTL6 ج: تغییرات بیان ژن HFREP1

شکل۱: نمودار تغییرات بیان ژن های مورد پژوهش در گروه‌های مختلف. HC: کنترل سالم DC: کنترل دیابت HE: سالم تمرین DE: دیابت تمرین

بحث و نتیجه‌گیری

هدف پژوهش حاضر بررسی تأثیر هشت هفته تمرین تناوبی با شدت بالا (HIIT) بر بیان ژن‌های هپاتوکاینی FGF21، ANGPTL6 و HFREP1 در بافت کبد موش‌های مبتلا به دیابت نوع ۲ بود. یافته‌های مطالعه نشان داد، دیابت نوع ۲ به افزایش معنی‌دار بیان هر سه ژن در بافت کبد منجر می‌شود و تمرین HIIT به‌صورت انتخابی می‌تواند موجب افزایش بیان FGF21 و کاهش بیان ANGPTL6 و HFREP1 شود که بیانگر نقش تنظیمی و بهبودبخش تمرین تناوبی شدید بر هپاتوکاین‌های درگیر در متابولیسم گلوکز و مقاومت به انسولین است.

نتایج پژوهش پیش رو نشان داد که بیان ژن FGF21 در گروه دیابت کنترل به‌طور معنی‌داری بالاتر از گروه کنترل سالم بود که این افزایش احتمالاً پاسخی جبرانی به اختلالات متابولیکی ناشی از دیابت نوع ۲ محسوب می‌شود، چراکه FGF21 به‌عنوان یک هورمون متابولیک با منشأ عمدتاً کبدی، نقش مهمی در تنظیم هموستاز گلوکز، اکسیداسیون اسیدهای چرب و افزایش حساسیت به انسولین دارد(۲۰). شواهد نشان داده‌اند که افزایش FGF21 در شرایطی مانند چاقی، مقاومت به انسولین و دیابت نوع ۲ لزوماً به معنای بهبود وضعیت متابولیکی نیست، بلکه می‌تواند بازتابی از افزایش تحریک این سیستم در پاسخ به فشار متابولیکی و یا کاهش نسبی حساسیت بافتی به FGF21 باشد (۲۲،۲۱). بنابراین، افزایش بیان FGF21 در گروه

دیابت کنترل در مطالعه حاضر را می‌توان به‌عنوان بخشی از یک پاسخ تطابقی کبد به اختلالات متابولیکی ناشی از دیابت در نظر گرفت. همچنین در پژوهش حاضر، تمرین HIIT موجب افزایش معنی‌دار بیان FGF21 در هر دو گروه سالم تمرین و دیابت تمرین شد، به‌گونه‌ای که تفاوت بین گروه دیابت کنترل با هر دو گروه تمرینی معنی‌دار بود. این یافته در نگاه نخست ممکن است متناقض به نظر برسد؛ زیرا دیابت و تمرین HIIT هر دو موجب افزایش بیان FGF21 شده‌اند. با این حال، FGF21 یک هورمون پاسخ‌دهنده به تغییرات متابولیکی و تقاضای انرژی است و افزایش آن در پاسخ به ورزش نیز گزارش شده است. در یک فراتحلیل شامل ۱۰ مطالعه و ۳۷۶ شرکت‌کننده، ورزش در مقایسه با شرایط بدون ورزش با افزایش معنی‌دار FGF21 همراه بود (۲۳). همچنین، شواهد حاصل از مطالعات مربوط به افراد مبتلا به دیابت نوع ۲ نشان می‌دهد که تمرینات ورزشی می‌توانند پروفایل فاکتورهایی مثل FGF21، را تعدیل کنند و این تغییرات با بهبود شاخص‌های کنترل متابولیکی همراه هستند (۲۴). از این منظر، افزایش بیشتر FGF21 در پاسخ به HIIT می‌تواند نشان‌دهنده فعال‌شدن یک پاسخ تطابقی به افزایش تقاضای انرژی و استرس متابولیکی ناشی از تمرین باشد، نه الزاماً تشدید اختلال متابولیکی، این یافته نشان می‌دهد تمرین تناوبی با شدت بالا، حتی در شرایط دیابت، می‌تواند مسیرهای تنظیم‌کننده FGF21 را فعال کند. هرچند عضله اسکلتی منبع اصلی ترشح FGF21 محسوب نمی‌شود، اما شواهد انسانی و حیوانی نشان داده‌اند، استرس متابولیکی ناشی از تمرین شدید می‌تواند بیان FGF21 را در کبد و گردش خون افزایش دهد(۲۵). همسو با نتایج حاضر، کروسو و همکاران(۲۰۱۷) گزارش کردند که تمرین ورزشی منجر به افزایش FGF21 پلاسما و بهبود حساسیت به انسولین در افراد مبتلا به چاقی و دیابت نوع ۲ می‌شود. افزایش FGF21 در پاسخ به تمرین HIIT در مطالعه حاضر احتمالاً ناشی از فعال‌سازی مسیرهای AMPK–PGC1α و افزایش نیاز متابولیکی کبد به تنظیم مصرف انرژی است. همچنین تفاوت معنی‌دار بین گروه سالم تمرین و دیابت تمرین نشان می‌دهد که هرچند تمرین اثرات مثبتی دارد، اما وجود دیابت می‌تواند پاسخ تطابقی کامل کبد به تمرین را محدود کند(۲۶).

بنابراین، الگوی مشاهده‌شده در پژوهش حاضر را می‌توان به‌صورت «افزایش FGF21 در پاسخ به دو محرک متابولیکی متفاوت» تفسیر کرد؛ به‌طوری‌که دیابت احتمالاً با ایجاد اختلال متابولیکی موجب تحریک جبرانی محور FGF21 شده است، در حالی که HIIT با ایجاد یک محرک فیزیولوژیک کنترل‌شده، این پاسخ تطابقی را تقویت کرده است. با این حال، باید توجه داشت که در مطالعه حاضر تنها بیان ژن FGF21 در بافت کبد اندازه‌گیری شده است و نمی‌توان از افزایش mRNA به‌تنهایی درباره افزایش غلظت پروتئین FGF21، فعالیت زیستی آن یا افزایش حساسیت بافتی به این هورمون نتیجه‌گیری قطعی کرد. ازاین‌رو، بررسی هم‌زمان سطح پروتئین FGF21 و اجزای مسیر گیرنده آن، به‌ویژه β-Klotho و FGFR1c، در مطالعات آینده می‌تواند به روشن‌شدن اینکه افزایش FGF21 ناشی از HIIT نشان‌دهنده افزایش پاسخ مؤثر هورمونی یا صرفاً افزایش تحریک جبرانی این مسیر است، کمک کند.

یافته‌های پژوهش حاضر نشان داد که بیان ژن ANGPTL6 در موش‌های دیابتی به‌طور معنی‌داری افزایش یافت . ANGPTL6 که با عنوان Angiopoietin-related Growth Factor (AGF) نیز شناخته می‌شود، یک هپاتوکاین مشتق از کبد است و علاوه بر نقش‌های رگ‌زایی، در تنظیم متابولیسم انرژی، مصرف گلوکز و تعادل وزن بدن نقش دارد(۲۷). افزایش ANGPTL6 در شرایط دیابت و چاقی در مطالعات انسانی و حیوانی به‌عنوان یک پاسخ جبرانی برای مقابله با مقاومت به انسولین گزارش شده است(۲۸). با این حال، نتایج مطالعه حاضر نشان می‌دهد، تمرین ورزشی HIIT موجب کاهش معنی‌دار بیان ANGPTL6 در هر دو گروه تمرینی می‌شود، به‌گونه‌ای که تفاوت بین گروه دیابت کنترل و گروه‌های تمرین(بویژه گروه دیابت تمرین) معنی‌دار است. این کاهش می‌تواند نشان‌دهنده بهبود وضعیت متابولیکی کبد و کاهش نیاز به پاسخ جبرانی ANGPTL6 باشد. پژوهش‌ها نشان داده‌اند، ANGPTL6 نقش تعدیل‌کننده‌ای در دیابت دارد و تغییرات آن می‌تواند بازتابی از وضعیت متابولیکی بدن باشد. یافته‌های حاضر با نتایج باقری و همکاران(۲۰۲۴) همخوانی دارد که

کاهش ANGPTL6 را در پاسخ به مداخلات تمرینی گزارش کردند. تفاوت معنی‌دار بین گروه سالم تمرین و دیابت تمرین در پژوهش حاضر نشان می‌دهد، شدت اختلالات متابولیکی در دیابت، میزان پاسخ‌پذیری ANGPTL6 به تمرین را تحت تأثیر قرار می‌دهد(۲۹).

در پژوهش حاضر، بیان ژن HFREP1 در گروه دیابت کنترل به‌طور معنی‌داری افزایش یافت HFREP1 .که با نام هپاسوسین نیز شناخته می‌شود، یک هپاتوکاین درگیر در رشد سلول‌های کبدی و اختلالات متابولیکی است و مطالعات متعددی افزایش آن را با مقاومت به انسولین و دیابت نوع ۲ (۳۰) و کاهش آن را با فعالیت ورزشی(۳۱) مرتبط دانسته‌اند. تمرین HIIT موجب کاهش معنی‌دار بیان HFREP1 در بافت کبد موش‌های دیابتی میگردد، به‌گونه‌ای که تفاوت بین گروه دیابت کنترل و گروه‌های تمرینی معنی‌دار است. این یافته از اهمیت بالایی برخوردار است، زیرا HFREP1 از طریق فعال‌سازی مسیر ERK می‌تواند سیگنال‌دهی انسولین را مختل کرده و مقاومت به انسولین را تشدید کند(۳۰). بنابراین، کاهش HFREP1 در پاسخ به تمرین HIIT می‌تواند یکی از مکانیسم‌های بهبود حساسیت به انسولین باشد.

نتایج این بخش با مطالعه هاشمی‌جوکار و همکاران(۲۰۲۰) همخوان است که گزارش کرده‌اند تمرینات مقاومتی با شدت بالا موجب کاهش بیشتر HFREP1 در زنان یائسه چاق می‌شود. در پژوهش حاضر نیز اثرات بهبودی تمرین در گروه سالم تمرین بیشتر از گروه دیابت تمرین بود که نشان می‌دهد وجود دیابت ممکن است پاسخ تطابقی کامل کبد به تمرین را محدود کند، اما همچنان تمرین HIIT یک مداخله مؤثر محسوب می‌شود(۹).

در مجموع، نتایج پژوهش حاضر نشان داد که هشت هفته تمرین تناوبی با شدت بالا (HIIT) در موش‌های مبتلا به دیابت نوع ۲ با افزایش بیان ژن FGF21 و کاهش بیان ژن‌های ANGPTL6 و HFREP1 در بافت کبد همراه است. با توجه به نقش این هپاتوکاین‌ها در ارتباط بین کبد و بافت‌های محیطی و مشارکت آن‌ها در تنظیم متابولیسم انرژی، هومئوستاز گلوکز و حساسیت به انسولین، به نظر می‌رسد برنامه تمرینی مورد استفاده در این مطالعه می‌تواند به‌عنوان یک راهکار تمرینی مؤثر در تعدیل بیان برخی هپاتوکاین‌های مرتبط با اختلالات متابولیکی در دیابت نوع ۲ مطرح باشد. با این حال، از آنجا که در پژوهش حاضر تنها یک پروتکل تمرینی بررسی شد، انجام مطالعات آینده با بررسی پروتکل‌های تمرینی مختلف و ارزیابی هم‌زمان سطوح هپاتوکاین‌ها در کنار شاخص‌های متابولیکی، می‌تواند به درک دقیق‌تر سازگاری‌های ناشی از تمرین در دیابت نوع ۲ کمک کند. در نهایت، یافته‌های این مطالعه بر ظرفیت تمرینات منظم با شدت متوسط تا بالا به‌عنوان یک رویکرد غیردارویی بالقوه برای تعدیل برخی مسیرهای مرتبط با تنظیم متابولیسم و هومئوستاز انرژی در دیابت نوع ۲ تأکید دارد.

تشکر و قدردانی

از همهٔ افرادی که در طراحی و انجام این پژوهش ما را یاری کردند، تشکر می‌شود.

حمایت مالی

در این پژوهش از هیچ سازمانی حمایت مالی دریافت نشده است.

مشارکت نویسندگان

نویسندگان به‌طور یکسان در این پژوهش مشارکت داشتند.

نسخه پیش انتشار

تعارض منافع

نویسندگان تعـارض منـافعی در نگارش این مقاله ندارند.

منابع

1. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus. Provisional report of a WHO consultation. Diabet Med. 1998;15(7):539-53. https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-9136(199807)15:7<539::AID-DIA668>3.0.CO;2-SDigital Object Identifier (DOI)

2. Cho NH, Shaw JE, Karuranga S, Huang Y, da Rocha Fernandes JD, Ohlrogge AW, et al. IDF Diabetes Atlas: global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. Diabetes Res Clin Pract. 2018;138:271-81. doi:10.1016/j.diabres.2018.02.023.

3. Pedrosa A, Furtado G, de Barros MP, Bachi ALL, Ferreira JP, Sardão VA, et al. The impact of moderate-to-high-intensity exercise protocols on glycated hemoglobin levels in type 2 diabetes patients. Diabetology. 2023;4(1):11-18. https://doi.org/10.3390/diabetology4010002

4. Mukhuty A, Mondal SA, Mukhopadhyay S. Hepatokines and adipokines in metabolic syndrome. Ann Natl Acad Med Sci (India). 2023;59:4-12. doi:10.1055/s-0042-1760087

5. Smati S, Régnier M, Fougeray T, Polizzi A, Fougerat A, Lasserre F, et al. Regulation of hepatokine gene expression in response to fasting and feeding: influence of PPAR-α and insulin-dependent signalling in hepatocytes. Diabetes Metab. 2020;46(2):129-36. doi:10.1016/j.diabet.2019.05.005.

6. Han HS, Kang G, Kim JS, Choi BH, Koo SH. Regulation of glucose metabolism from a liver-centric perspective. Exp Mol Med. 2016;48(3):e218. doi:10.1038/emm.2015.122.

7. Qaddoumi MG, Alanbaei M, Hammad MM, Al Khairi I, Cherian P, Channanath A, et al. Investigating the role of myeloperoxidase and angiopoietin-like protein 6 in obesity and diabetes. Sci Rep. 2020;10(1):6170. https://doi.org/10.1038/s41598-020-63149-7

8. Spann RA, Morrison CD, den Hartigh LJ. The nuanced metabolic functions of endogenous FGF21 depend on the nature of the stimulus, tissue source, and experimental model. Front Endocrinol (Lausanne). 2022;12:802541. https://doi.org/10.3389/fendo.2021.802541

9. Jokar SE, Peeri M, Azarbayjani MA. The effect of high, low and moderate intensity circuit resistance training on the levels of hepatocyte-derived fibrinogen-related protein 1 (HFREP1) and lipid profile in obese postmenopausal women. J Basic Res Med Sci. 2022;9(2):61-70. http://jbrms.medilam.ac.ir/article-1-570-en.html

10. Iglesias P. The endocrine role of hepatokines: implications for human health and disease. Front Endocrinol (Lausanne). 2025;16:1663353. https://doi.org/10.3389/fendo.2025.1663353

11. Chen HC, Hii HP, Cheng KP, Wu HT, Kuo HY, Ou HY. Hepassocin (FGL-1) as a hepatokine in liver physiology and metabolic dysfunction: a narrative review. Int J Mol Sci. 2026;27(13):5699. https://doi.org/10.3390/ijms27135699

12. Ahmad AM, Ali F, Ali HM. Effect of high-intensity interval training versus moderate-intensity continuous training on plasminogen activator inhibitor-1 in type 2 diabetic women. Adv Rehabil. 2022;36(4). https://doi.org/10.5114/areh.2022.122031

13. Silva LRB, Gentil P, Seguro CS, de Oliveira JC, Silva MS, Marques VA, et al. High-intensity interval training improves cardiac autonomic function in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. Biology (Basel). 2022;11(1):66. https://doi.org/10.3390/biology11010066

14. Butt SM. Management and treatment of type 2 diabetes. Int J Comput Inf Manuf. 2022;2(1). https://doi.org/10.54489/ijcim.v2i1.71

15. Garber CE, Blissmer B, Deschenes MR, Franklin BA, Lamonte MJ, Lee IM, et al. American College of Sports Medicine position stand. Quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory, musculoskeletal, and neuromotor fitness in apparently healthy adults: guidance for prescribing exercise. Med Sci Sports Exerc. 2011;43(7):1334-59. doi:10.1249/MSS.0b013e318213fefb.

16. Janbozorgi M, Gaini AA, Choobineh S, Tabandeh MR. The effect of eight weeks of aerobic exercise on the expression of senescence proteins P53 and P16 in pancreatic tissue of diabetic mice. Iran J Diabetes Lipid Disord. 2022;22(1):45-54. [In Persian]. http://ijdld.tums.ac.ir/article-۱-۶۱۲۳-fa.html

17. Ramezani N, Gaini AA, Kordi M, Hedaiati M. Changes of RBP-4 and insulin resistance after 8 weeks of aerobic training in type 2 diabetic rats. J Metab Exerc. 2017;5(2):89-98. https://jme.guilan.ac.ir/article_2065.html?lang=en [In Persian].

18. Wang J, Polaki V, Chen S, Bihl JC. Exercise improves endothelial function associated with alleviated inflammation and oxidative stress of perivascular adipose tissue in type 2 diabetic mice. Oxid Med Cell Longev. 2020;2020:8830537. https://doi.org/10.1155/2020/8830537

19. Marcinko K, Sikkema SR, Samaan MC, Kemp BE, Fullerton MD, Steinberg GR. High intensity interval training improves liver and adipose tissue insulin sensitivity. Mol Metab. 2015;4(12):903-15. https://doi.org/10.1016/j.molmet.2015.09.006

20. Chevalier N, Paul-Bellon R, Camparo P, Michiels JF, Chevallier D, Fénichel P. Genetic variants of GPER/GPR30, a novel estrogen-related G protein receptor, are associated with human seminoma. Int J Mol Sci. 2014;15(1):1574-89. https://doi.org/10.3390/ijms15011574

21. Woo YC, Xu A, Wang Y, Lam KS. Fibroblast growth factor 21 as an emerging metabolic regulator: clinical perspectives. Clin Endocrinol (Oxf). 2013;78(4):489-96. https://doi.org/10.1111/cen.12095

22. Izaguirre M, Gil MJ, Monreal I, Montecucco F, Frühbeck G, Catalán V. The role and potential therapeutic implications of the fibroblast growth factors in energy balance and type 2 diabetes. Curr Diab Rep. 2017;17(6):43. https://doi.org/10.1007/s11892-017-0866-3

23. Kim H, Jung J, Park S, Joo Y, Lee S, Sim J, et al. Exercise-induced fibroblast growth factor-21: a systematic review and meta-analysis. Int J Mol Sci. 2023;24(8):7284. https://doi.org/10.3390/ijms24087284

24. García-Hermoso A, Ramírez-Vélez R, Díez J, González A, Izquierdo M. Exercise training-induced changes in exerkine concentrations may be relevant to the metabolic control of type 2 diabetes mellitus patients: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. J Sport Health Sci. 2023;12(2):147-57. doi:10.1016/j.jshs.2022.11.003.

25. Kim KH, Kim SH, Min YK, Yang HM, Lee JB, Lee MS. Acute exercise induces FGF21 expression in mice and in healthy humans. PLoS One. 2013;8(5):e63517. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0063517

26. Kruse R, Vienberg SG, Vind BF, Andersen B, Højlund K. Effects of insulin and exercise training on FGF21, its receptors and target genes in obesity and type 2 diabetes. Diabetologia. 2017;60(10):2042-51. https://doi.org/10.1007/s00125-017-4373-5

27. Uc A, Husted RF, Giriyappa RL, Britigan BE, Stokes JB. Hemin induces active chloride secretion in Caco-2 cells. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2005;289(2):G202-8 https://doi.org/10.1152/ajpgi.00518.2004

28. Arora S, Henderson SO, Long T, Menchine M. Diagnostic accuracy of point-of-care testing for diabetic ketoacidosis at emergency-department triage: β-hydroxybutyrate versus the urine dipstick. Diabetes Care. 2011;34(4):852-4. https://doi.org/10.2337/dc10-1844

29. Bagheri L, Faramarzi M, Hemati Farsani Z, Hossein Zadeh M. Comparison of the effect of a course of resistance and endurance training with ursolic acid consumption on the levels of fetuin-A and -B in the liver tissue of elderly male diabetic rats. Iran J Diabetes Metab. 2024;23(6):398-408. https://ijdld.tums.ac.ir/article-1-6275-en.html

30. Wu HT, Ou HY, Hung HC, Su YC, Lu FH, Wu JS, et al. A novel hepatokine, HFREP1, plays a crucial role in the development of insulin resistance and type 2 diabetes. Diabetologia. 2016;59(8):1732-42. https://doi.org/10.1007/s00125-016-3991-7.

31. Keihanian A, Arazi H, Kargarfard M. The effect of eight-week resistance and aerobic training on lipid profile and serum levels of hepatokine HFREP1 in obese men with type 2 diabetes. Sport Physiol. 2018;10(40):85-98. [In Persian]. Doi:10.22089/spj.2018.5891.1773

نسخه پیش انتشار