

## اثر تمرین هوازی بر سطوح سرمی WISP1، TNF- $\alpha$ و شاخص مقاومت به انسولین در مردان چاق مبتلا به دیابت نوع دو

علی خرقانی<sup>۱</sup>، نجمه رضائیان<sup>۲</sup>، علی یعقوبی<sup>۳</sup>

### چکیده

**اهداف:** دیابت نوع دو با افزایش سطح فاکتورهای التهابی سیستمیک همراه می‌باشد که موجب اختلال در عملکرد انسولین می‌شود. بنابراین هدف از مطالعه حاضر بررسی تأثیر هشت هفته تمرین هوازی بر سطوح سرمی WISP1، فاکتور نکروز دهنده توموری آلفا (TNF- $\alpha$ ) و شاخص مقاومت به انسولین (HOMA-IR) در مردان مبتلا به دیابت نوع دو بود.

**روش مطالعه:** ۲۲ مرد چاق مبتلا به دیابت نوع دو (سن: ۳۵/۷±۴/۹؛ شاخص توده بدن: ۳۰/۴۵±۲/۳۵) به طور داوطلبانه در این تحقیق شرکت نمودند و بر اساس سطح گلوکز خون به دو گروه تمرین و کنترل تقسیم شدند. آزمودنی‌های گروه تمرین در هشت هفته تمرینات هوازی با شدت ۷۰ درصد ضربان قلب بیشینه، سه جلسه در هفته و ۴۵-۵۰ دقیقه در هر جلسه شرکت کردند. خون‌گیری جهت ارزیابی فاکتورهای خونی مورد بررسی قبل و ۴۸ ساعت بعد از آخرین جلسه تمرین انجام شد. تجزیه و تحلیل آماری با استفاده از آزمون آنالیز واریانس دو طرفه، تی زوجی و همبستگی پیرسون در سطح معنی‌داری  $P \leq 0.05$  انجام شد.

**یافته‌ها:** هشت هفته تمرینات هوازی منجر به کاهش معنی‌دار سطوح سرمی WISP1 ( $P=0.002$ )، TNF- $\alpha$  ( $P<0.001$ )، انسولین ( $P=0.001$ )، گلوکز ( $P=0.004$ )، HOMA-R ( $P=0.001$ )، وزن بدن ( $P=0.001$ ) و شاخص توده بدنی (BMI) ( $P=0.001$ ) در پس‌آزمون در مقایسه با پیش‌آزمون گردید. علاوه بر این، تفاوتی معنی‌دار در سطوح سرمی WISP1 ( $P=0.007$ )، TNF- $\alpha$  ( $P=0.002$ )، انسولین ( $P=0.001$ )، HOMA-IR ( $P=0.018$ )، وزن بدن ( $P<0.001$ ) و BMI ( $P<0.001$ ) بین گروه تجربی در مقایسه با کنترل وجود داشت. همچنین ارتباط معنی‌داری بین تغییرات غلظت WISP1 بعد از هشت هفته تمرینات هوازی و HOMA-IR وجود داشت ( $P=0.043$ ).

**نتیجه‌گیری:** به نظر می‌رسد تمرینات هوازی از طریق تعدیل سایتوکاین‌های پیش‌التهابی از قبیل WISP1 و TNF- $\alpha$  موجب بهبود مقاومت به انسولین در مردان چاق مبتلا به دیابت نوع دو می‌شود.

**واژه‌های کلیدی:** تمرین هوازی، التهاب، مقاومت به انسولین، دیابت نوع دو،

<sup>۱</sup> دانشجوی دکتری تخصصی فیزیولوژی ورزشی، گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، واحد بجنورد، دانشگاه آزاد اسلامی، بجنورد، ایران.

<sup>۲</sup> استادیار فیزیولوژی ورزشی، گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، واحد بجنورد، دانشگاه آزاد اسلامی، بجنورد، ایران. نویسنده مسئول:

Rezaeian.n@gmail.com

<sup>۳</sup> استادیار فیزیولوژی ورزشی، گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، واحد بجنورد، دانشگاه آزاد اسلامی، بجنورد، ایران.

## مقدمه

دیابت یک بیماری مزمن با شیوع ۲۵ تا ۳۴ درصد در جامعه می‌باشد (۱). مقاومت به انسولین به عنوان یکی از مشخصه‌های اصلی دیابت نوع دو به کاهش پاسخ بافت‌های محیطی به انسولین گفته می‌شود (۲). طی چاقی، تغییر در مقاومت به انسولین تحت تأثیر شاخص‌های مترشحه از بافت‌های مختلف از قبیل بافت چربی است. بافت چربی منبع اصلی سنتز و ترشح نشان‌گرهای التهابی و همچنین هدف فرآیندهای التهابی در دیابت می‌باشد (۳). افزایش سطوح سایتوکاین‌های پیش‌برنده التهاب در کنار اختلال در نیم‌رخ لیپیدی در بیماران مبتلا به دیابت نوع نه تنها عملکرد سلول‌های بتای پانکراس را مختل می‌کند، بلکه، زنده ماندن این سلول‌ها را نیز تحت تأثیر قرار می‌دهد (۴). پروتئین مسیر سیگنالی القائی نوع وینگلت (WISP-1)<sup>۱</sup> یک پروتئین ماتریکس خارج سلولی و از جمله شاخص‌های التهابی مترشحه از بافت چربی است که با کنترل فعال شدن پروتئین کیناز فعال شده با AMP (AMPK)<sup>۲</sup> در اختلال هموستاز گلوکز نقش دارد (۵). علاوه بر این گزارش شده است WISP1 ممکن است به واسطه اثر تنظیمی بر التهاب در پاتوژنز کبد چرب غیرالکلی و مقاومت به انسولین نقش داشته باشد. طی چاقی، WISP1 قطبیت ماکروفاژها را به فنوتیپ پیش التهابی (M1) تغییر داده (۶) و سبب افزایش ترشح سایتوکاین‌های پیش التهابی از قبیل فاکتور نکروز دهنده توموری آلفا (TNF- $\alpha$ )<sup>۳</sup> می‌گردد (۷). TNF- $\alpha$  مولکول اصلی درگیر در مقاومت به انسولین محیطی در مدل‌های حیوانی و کشت سلولی است (۸). مطالعات انجام شده نشان داد تزریق TNF- $\alpha$  در افراد سالم با تأثیر بر مسیر سیگنالی انسولین و اختلال در فسفوریلاسیون سوبسترای پروتئین کیناز B برداشت محیطی گلوکز تحریک‌شده با انسولین را مهار می‌کند (۹). بنابراین، شاید بتوان به واسطه تأثیر بر WISP1 و کنترل التهاب همراه با چاقی احتمال بروز بیماری‌های التهابی همراه با چاقی هم‌چون دیابت نوع دو را تعدیل و کنترل نمود.

کاهش سطح فعالیت بدنی روزانه با وقوع دیابت نوع دو همراه است. چراکه، عضله اسکلتی مهم‌ترین محل برداشت گلوکز بوده و مقاومت به انسولین عضله اسکلتی یکی از مهم‌ترین علل بروز دیابت نوع دو در نظر گرفته شده است (۱۰). بنابراین، فعالیت بدنی می‌تواند راهکار درمانی کم‌خطر و مقرون به صرفه در کنترل دیابت باشد، به طوری که، فعالیت ورزشی با افزایش انتقال‌دهنده گلوکز به سطح سلول و تحریک برداشت عضلانی گلوکز مستقل از انسولین نقشی مهم در کنترل هموستاز گلوکز و بهبود حساسیت به انسولین دارد (۱۱). علاوه بر این، تمرینات ورزشی به واسطه افزایش آزادسازی سایتوکاین‌های ضدالتهابی و کاهش سایتوکاین‌های پیش‌برنده التهابی، موازنه التهابی بدن را تعدیل کرده و موجبات بهبود حساسیت به انسولین را فراهم می‌آورد (۱۲). از جمله، اجرای ۱۲ هفته تمرینات مقاومتی در بیماران مبتلا به سرطان سینه با کاهش سطوح WISP1 و بهبود مقاومت به انسولین همراه بود و این کاهش ارتباطی منفی معنی‌دار با تغییرات مقاومت به انسولین داشت (۱۳). با این‌همه، محققین کاهش غیر معنی‌دار سطح WISP1 و TNF- $\alpha$  همراه با کاهش مقاومت به انسولین در دختران دارای اضافه وزن بعد از هشت هفته تمرین تداومی را نشان دادند (۱۴). بنابراین، به توجه به تناقض در نتایج مطالعات و نظر به توصیه انجمن دیابت آمریکا مبنی بر اجرای حداقل ۱۵۰ دقیقه تمرین هوازی با شدت متوسط، سه روز در هفته جهت کاهش وزن، بهبود کنترل گلوکز و کاهش خطر وقوع بیماری‌های قلبی-عروقی از یک سو (۱۵) و از سوی دیگر فقدان مطالعات انجام

1 Wingless-Type (Wnt) Inducible Signalling Pathway Protein-1

2 AMP-Activated Protein Kinase

3 Tumor Necrosis Factor  $\alpha$

شده با هدف بررسی تأثیر تمرین ورزشی بر تغییرات WISPI در افراد مبتلا به دیابت نوع دو در ارتباط با مقاومت به انسولین و دیگر شاخص‌های التهابی از قبیل TNF- $\alpha$ ، مطالعه حاضر با هدف بررسی تأثیر هشت هفته تمرینات هوازی بر التهاب سیستمیک و شاخص مقاومت به انسولین در مردان مبتلا به دیابت نوع دو انجام شد.

### روش‌شناسی تحقیق

تحقیق حاضر در دسته پژوهش‌های نیمه تجربی و کاربردی قرار می‌گیرد. جامعه آماری تحقیق حاضر را مردان مبتلا به دیابت نوع دو سنین ۳۰ تا ۵۰ سال تشکیل می‌دادند که در مهرماه ۱۴۰۱ به درمانگاه دیابت شهر تربت حیدریه مراجعه نمودند. بعد از انجام آزمون جی پاور و بر اساس پیشینه مطالعات موجود تعداد آزمودنی‌ها تعیین گردید. آن‌گاه، به روش نمونه‌گیری در دسترس و پس از تکمیل فرم رضایت‌نامه، ۲۲ مرد مبتلا به دیابت نوع دو و واجد شرایط شرکت در تحقیق انتخاب شدند. معیار ورود به مطالعه شامل اضافه وزن (توده بدنی بیشتر از ۲۵ کیلوگرم بر مترمربع)، حداقل ۵ سال سابقه ابتلا به دیابت نوع دو، قند ناشتا بیش از ۱۲۰ میلی‌گرم در دسی لیتر، عدم ابتلا به هر گونه بیماری قلبی-تنفسی و بیماری‌های غده تیروئید، مشکلات مفصلی، عدم مصرف داروهای کاهنده چربی خون و انجام فعالیت جسمانی منظم در شش ماه قبل از شروع مطالعه بود. همچنین، معیارهای خروج از مطالعه عبارت بودند از عدم رعایت پروتکل مطالعه و تغییر در درمان معمول بیمار طبق نظر پزشک. سپس، افراد واجد شرایط به طور تصادفی بعد از اندازه‌گیری گلوکز ناشتا با استفاده از گلوکومتر (Accu check، ساخت آلمان) به دو گروه کنترل و تمرینات هوازی (۱۱ نفر در هر گروه) تقسیم شدند. پروتکل تحقیق و کلیه مراقبت‌های پزشکی بر اساس دستورالعمل توسط کمیته اخلاق دانشگاه آزاد بجنورد مورد تأیید قرار گرفت (کد اخلاق: 162533738).

### روش اجرای تحقیق

بیست و دو مرد چاق مبتلا به دیابت نوع دو بر اساس سطح گلوکز ناشتا به دو گروه ۱۱ نفری تمرین و کنترل تقسیم شدند. گروه تمرین، فعالیت هوازی با شدت متوسط را به مدت هشت هفته انجام دادند. اما گروه کنترل به فعالیت معمول خود طی هشت هفته ادامه داده و در هیچ گونه فعالیت ورزشی سازمان یافته شرکت نکردند. قبل از شروع پروتکل‌های تمرینی، نمونه‌گیری خونی (پیش‌آزمون) در حالت ناشتا جمع‌آوری شد. ۴۸ ساعت بعد از آخرین جلسه تمرینی در حالت ناشتا نمونه‌گیری خونی دوم (پس‌آزمون) و شاخص‌های آنترپومتری مشابه با وضعیت پیش‌آزمون مورد اندازه‌گیری قرار گرفت. سپس برای آنالیز سطوح سرمی WISPI، TNF- $\alpha$ ، گلوکز و انسولین به آزمایشگاه منتقل شد.

### پروتکل تمرین

آزمودنی‌ها در گروه تجربی در هشت هفته تمرینات هوازی و سه روز در هفته بر اساس توصیه کالج پزشکی ورزشی آمریکا در افراد میان‌سال مبتلا به دیابت نوع دو شرکت کردند. در هفته اول، تمرین هوازی در شدت ۳۰ درصد ضربان قلب بیشینه به مدت ۱۵ دقیقه در هر جلسه تمرینی آغاز شد. در هفته دوم، شدت تمرین به ۴۰ درصد ضربان قلب بیشینه و مدت زمان هر جلسه تمرینی به ۲۰ دقیقه افزایش یافت. آزمودنی‌ها در هفته سوم و چهارم به مدت ۲۵-۳۰ دقیقه و با شدت ۵۰ درصد ضربان قلب بیشینه تمرین کردند. تمرینات هوازی در هفته پنجم و ششم با شدت ۶۰ درصد ضربان قلب بیشینه و به مدت ۳۵-۴۰ دقیقه در هر جلسه انجام شد. و در هفته هفتم و هشتم به مدت ۴۵-۵۰ دقیقه و با شدت ۷۰ درصد ضربان قلب بیشینه اجرا گردید (۱۶). هر جلسه تمرینی با ۱۰ دقیقه گرم کردن

(راه رفتن سریع، تمرینات کششی و دویدن آرام در شدت ۴۰ درصد ضربان قلب ذخیره) شروع شد و با ۱۰ دقیقه سرد کردن به پایان رسید.

برای محاسبه درصد چربی بدن، ضخامت چربی سه ناحیه (سینه، شکم و ران) با استفاده از کالیپر هارپندن (ساخت انگلیس) اندازه گیری شد برای هر ناحیه دو بار اندازه‌گیری بعمل آمد و میانگین دو بار برای محاسبه استفاده شد سپس با استفاده از معادله جکسون و پولاک<sup>۱</sup> چگالی بدن برای مردان (۱۷) و درصد چربی هم با استفاده از معادله سیری<sup>۲</sup> محاسبه شد (۱۸).

$0.002574 - (\Sigma 3M)^2 / 0.000016 + (\Sigma 3M) / 0.000267 - 0.009380 =$  چگالی بدن برای مردان (سن).

$100 \times [4/5 - (\text{چگالی بدن} / 4/95)] =$  درصد چربی

$\Sigma 3M =$  مجموع ضخامت چربی سه ناحیه به میلی‌متر

### روش تجزیه و تحلیل آزمایشگاهی

در دو مرحله پیش‌آزمون و پس‌آزمون نمونه‌های خونی به میزان ۵ سی‌سی از ورید بازویی در حالت استراحت و ناشتا جمع‌آوری شد. سپس، نمونه خونی در دمای اتاق به مدت ۲۰ دقیقه تا لخته شدن خون نگهداری شدند. پس از لخته شدن خون، نمونه‌های خونی در دمای ۴ درجه سانتی‌گراد به مدت ۱۵ دقیقه با سرعت ۳۰۰۰ دور در دقیقه سانتریفیوژ شدند. پس از جداسازی سرم، نمونه‌های خونی تا زمان آنالیز متغیرهای مورد مطالعه در دمای ۲۰- در یخچال ذخیره شدند. سطوح سرمی WISP1 با استفاده از روش الایزا و کیت تجاری شرکت Cat.No.: E-Elabscience ساخت EL-H5542 ساخت چین و  $\text{TNF-}\alpha$  نیز با استفاده از روش الایزا و کیت تجاری شرکت Diaclone، ساخت فرانسه اندازه‌گیری شد. در این تحقیق انسولین با استفاده از روش الایزا (شرکت مرکودیا، فرانسه) و گلوکز با استفاده از کیت شرکت پارس آزمون مورد ارزیابی قرار گرفت. شاخص مقاومت به انسولین (HOMA-IR) از حاصل ضرب مقدار گلوکز (میلی مول در لیتر) در انسولین ناشتا (میلی واحد بین‌المللی در لیتر) تقسیم بر ۲۲/۵ محاسبه شد (۱۹).

### روش تجزیه و تحلیل آماری

طبیعی بودن توزیع واریانس متغیرهای مورد مطالعه از طریق آزمون شاپیرو ویلک تأیید شد. برای مقایسه بین گروهی از آزمون آنالیز واریانس با عامل بین گروهی (۲×۲) و جهت مقایسه تغییرات درون گروهی پس‌آزمون در مقایسه با پیش‌آزمون از آزمون تی وابسته استفاده شد. از آزمون همبستگی پیرسون جهت بررسی ارتباط بین شاخص‌های مورد نظر استفاده گردید. برای تجزیه و تحلیل اطلاعات از نرم‌افزار آماری SPSS نسخه ۲۳ در سطح معنی‌داری  $P \leq 0.05$  استفاده گردید.

### یافته‌ها

اطلاعات آنتروپومتری آزمودنی‌های تحقیق در دو گروه تجربی و کنترل در دو نوبت پیش‌آزمون و پس‌آزمون در جدول ۱ ذکر شده است. نتایج آنالیز واریانس نشان داد اجرای هشت هفته تمرینات هوازی با کاهش معنی‌دار وزن بدن ( $F=53/6, P<0/001$ )، BMI ( $F=51/2, P<0/001$ ) و درصد چربی بدن ( $F=7/6, P=0/012$ ) در گروه تجربی در مقایسه با گروه کنترل همراه بود (جدول ۱).

<sup>1</sup> Jackson and Pollock

<sup>2</sup> Siri

همچنین در بررسی درون گروهی، نتایج آزمون تی وابسته نشان داد اجرای هشت هفته تمرینات هوازی در گروه تجربی با کاهش معنی‌دار وزن بدن ( $t=16/58, P<0/001$ )، BMI، ( $t=15/98, P<0/001$ ) و درصد چربی بدن ( $t=9/69, P<0/001$ ) در پس‌آزمون در مقایسه با پیش‌آزمون همراه بود (جدول ۲).

جدول ۱: ویژگی‌های آنتروپومتریک (میانگین $\pm$ انحراف استاندارد) گروه‌های پژوهش				
متغیر	مرحله	تجربی (n=10)	کنترل (n=10)	‡ P
وزن (کیلوگرم)	پیش‌آزمون	91/09 $\pm$ 2/25	89/00 $\pm$ 3/16	<0/001
	پس‌آزمون	86/09 $\pm$ 2/5	88/81 $\pm$ 2/71	
	درصد تغییرات	- 5/4	- 0/21	
	ارزش P <sup>†</sup>	<0/001	0/7	
شاخص توده بدنی (کیلوگرم بر مترمربع)	پیش‌آزمون	30/78 $\pm$ 1/59	30/11 $\pm$ 2/69	<0/001
	پس‌آزمون	29/09 $\pm$ 2/59	30/05 $\pm$ 2/59	
	درصد تغییرات	- 5/49	- 0/19	
	ارزش P <sup>†</sup>	<0/001	0/7	
درصد چربی بدن	پیش‌آزمون	33/54 $\pm$ 3/58	34/36 $\pm$ 4/36	0/12
	پس‌آزمون	32/36 $\pm$ 3/52	34/09 $\pm$ 4/15	
	درصد تغییرات	-3/5	-0/7	
	ارزش P <sup>†</sup>	<0/001	0/3	

$P \leq 0/05$  بعنوان سطح معنادار در نظر گرفته شده است

<sup>†</sup> نتایج آزمون تی وابسته (ارزیابی تغییرات درون گروهی پس‌آزمون در مقایسه با پیش‌آزمون)

<sup>‡</sup> آنالیز واریانس بین دو گروه

مقادیر شاخص‌های سرمی دو گروه تجربی و کنترل در دو نوبت پیش‌آزمون و پس‌آزمون در جدول ۲ ذکر شده است.

بر اساس نتایج آنالیز واریانس مشخص شد که اجرای هشت هفته تمرینات هوازی با کاهش معنی‌دار غلظت سرمی WISPI ( $F=8/87, P=0/007$ )، TNF- $\alpha$  ( $F=6/43, P=0/02$ )، انسولین ( $F=6/69, P=0/01$ ) و HOMA-IR ( $F=9/03, P=0/018$ ) در گروه تجربی در مقایسه با گروه کنترل همراه بود. با این‌همه، تفاوت معنی‌داری بین دو گروه در ارتباط با سطوح سرمی گلوکز وجود نداشت ( $F=3/43, P=0/082$ ) (جدول ۲).

در بررسی درون گروهی، نتایج آزمون تی وابسته نشان داد اجرای هشت هفته تمرینات هوازی در گروه تجربی ضمن کاهش معنی‌دار غلظت سرمی WISPI ( $t=4/29, P=0/002$ )، TNF- $\alpha$  ( $t=6/92, P<0/001$ )، انسولین ( $t=7/48, P=0/001$ )، سبب کاهش معنی‌دار گلوکز خون ( $t=3/67, P=0/004$ ) و HOMA-IR ( $t=7/48, P=0/001$ ) در پس‌آزمون در مقایسه با پیش‌آزمون گردید (جدول ۲).

بنابراین نتایج آزمون همبستگی پیرسون بین تغییرات WISPI پس از هشت هفته تمرینات هوازی با HOMA-IR و درصد چربی بدن ارتباطی معنی‌دار وجود داشت ( $P \leq 0/05$ ) (جدول ۳).

جدول ۲: مقادیر شاخص‌های سرمی (میانگین $\pm$ انحراف استاندارد) پیش و پس از آزمون				
متغیر	مرحله	تجربی (n=۱۱)	کنترل (n=۱۱)	ارزش P <sup>‡</sup>
<b>WISP1</b> (نانوگرم بر میلی لیتر)	پیش آزمون	۵۷۵/۴ $\pm$ ۴۷/۴	۵۸۵/۱ $\pm$ ۵۲/۲	* / * * ۷
	پس آزمون	۴۷۲/۱ $\pm$ ۴۷/۶	۵۸۷/۳ $\pm$ ۵۲/۸	
	درصد تغییرات	- ۱۷/۹	۰/۳۷	
	ارزش P <sup>†</sup>	* / * * ۲	* / ۹	
<b>TNF-<math>\alpha</math></b> (پیکوگرم بر میلی لیتر)	پیش آزمون	۷/۰۰ $\pm$ ۰/۷	۷/۴ $\pm$ ۱/۱	* / * ۲
	پس آزمون	۴/۸ $\pm$ ۰/۸	۶/۸ $\pm$ ۱/۴	
	درصد تغییرات	- ۳۱/۴	- ۸/۱	
	ارزش P <sup>†</sup>	< * / * * ۱	۰/۲	
انسولین (UI/ml)	پیش آزمون	۱۲/۳۵ $\pm$ ۱/۵	۱۱/۵۷ $\pm$ ۲/۴	* / * ۱
	پس آزمون	۱۰/۸۲ $\pm$ ۰/۸۱	۱۱/۷ $\pm$ ۱/۹	
	درصد تغییرات	- ۱۲/۳	۱/۱	
	ارزش P <sup>†</sup>	* / * * ۱	* / ۸	
گلوکز ناشتا (میلی مول بر میلی لیتر)	پیش آزمون	۷/۹۴ $\pm$ ۱/۰۳	۸/۳۷ $\pm$ ۰/۵۷	* / * ۱۸
	پس آزمون	۷/۱۹ $\pm$ ۰/۹۸	۸/۲۵ $\pm$ ۰/۹۵	
	درصد تغییرات	- ۹/۴۴	- ۱/۴	
	ارزش P <sup>†</sup>	* / * * ۴	* / ۶	
شاخص مقاومت به انسولین	پیش آزمون	۴/۳۶ $\pm$ ۰/۸۱	۴/۳ $\pm$ ۰/۹۷	< * / * * ۱
	پس آزمون	۳/۴۶ $\pm$ ۰/۶۴	۴/۲۸ $\pm$ ۰/۸۱	
	درصد تغییرات	- ۲۰/۶	- ۰/۴۶	
	ارزش P <sup>†</sup>	< * / * * ۱	* / ۹	

$P \leq 0.05$  بعنوان سطح معنادار در نظر گرفته شده است. <sup>†</sup> نتایج آزمون تی وابسته (ارزیابی تغییرات درون گروهی پس از آزمون در مقایسه با پیش آزمون) <sup>‡</sup>. آنالیز واریانس بین دو گروه

جدول ۳: ضریب همبستگی بین تغییرات سطوح سرمی WISP1 با دیگر شاخص‌ها

WISP1		متغیر
P	r	
۰/۲۹	۰/۲۳	TNF- $\alpha$
۰/۰۴۳	۰/۴۳۴	شاخص مقاومت به انسولین
۰/۰۵۹	۰/۴۰۹	انسولین
۰/۲۵	۰/۲۴	گلوکز
۰/۱۳	۰/۳۳	وزن بدن
۰/۱۲	۰/۳۳	شاخص توده بدنی
۰/۰۰۶	۰/۵۶۶	درصد چربی بدن

$P \leq 0.05$  بعنوان سطح معنادار در نظر گرفته شده است

## بحث و بررسی:

نتایج تحقیق حاضر نشان داد اجرای هشت هفته تمرینات هوازی با کاهش معنی‌دار سطوح سرمی WISP1 در مردان چاق مبتلا به دیابت نوع دو همراه بود. در تعداد معدودی از مطالعات اثر تمرینات ورزشی بر سطوح سرمی WISP1 مورد بررسی قرار گرفته است (۱۴، ۲۰). با این حال، با توجه به بررسی‌های انجام شده، اثر تمرینات ورزشی و به‌ویژه هوازی بر سطح سرمی WISP1 در افراد مبتلا به دیابت نوع دو بررسی نشده است.

WISP1 که عمدتاً در بافت چربی احشایی بیان می‌شود، از جمله آدیپوکاین‌های پیش‌برنده التهاب است که از بافت چربی ترشح شده و در فرآیندهای مختلف سلولی از قبیل تکثیر، تمایز، آپوپتوز و چسبندگی نقشی مهم داشته و یک هدف بالقوه در توسعه دیابت نوع دو نیز شناخته می‌شود (۲۱). به طوری که، برخی مطالعات بر افزایش سطوح سرمی WISP1 در بیماران مبتلا به دیابت نوع دو در مقایسه با آزمودنی‌های سالم اذعان داشتند (۲۲، ۲۳). با این همه، هستند مطالعاتی که گزارش کردند سطوح سرمی WISP1 بین بیماران دیابتی و افراد سالم تفاوتی معنی‌دار ندارد (۲۴، ۲۵) که البته این احتمال وجود دارد کنترل مطلوب گلیسمی در بیماران مبتلا به دیابت نوع دو دلیل بروز این تناقض باشد (۲۵). بنابراین، فرض اثربخشی WISP1 بر کنترل گلیسمی بدن به قوت خود باقی خواهد بود.

همراستا با نتایج مطالعه حاضر، کامرانی و همکاران (۱۴۰۱) بر کاهش سطوح سرمی WISP1 و بهبود ترکیب بدن پس از ۱۲ هفته تمرینات مقاومتی تناوبی و دایره‌ای در مردان جوان چاق اذعان داشتند (۲۰). تغییرات وزن بدن بر سطوح در گردش و بیان ژنی WISP1 اثر تنظیمی دارد. به طوری که، mRNA ژن WISP1 در بافت چربی زنان چاق به دنبال کاهش وزن با کاهشی معنی‌دار همراه بود (۶) و ارتباط منفی بین تغییرات WISP1 و شاخص توده بدنی نیز گزارش شده است (۲۳). در مطالعه حاضر، اجرای هشت هفته تمرینات هوازی با کاهش وزن، شاخص توده بدنی و درصد چربی بدن همراه بود. همچنین ارتباط مثبت معنی‌داری بین تغییرات WISP1 و تغییرات درصد چربی بدن در پاسخ به تمرین هوازی در این تحقیق یافت شد، به عبارت دیگر، کاهش درصد چربی بدن با کاهش در سطح سرمی WISP1 همراستا بود. موافق با تحقیق حاضر محققین ارتباط مثبت معنی‌داری بین WISP1 و درصد چربی بدن را گزارش نمودند (۲۲). از آنجا که، تمرین ورزشی با تعدیل مسیرهای التهابی همراه می‌باشد (۲۶). مطالعات انجام شده نیز بر ارتباط منفی بین WISP1 و شاخص‌های ترکیب بدن اذعان دارند؛ این احتمال وجود دارد در این مطالعه اجرای هشت هفته تمرین هوازی به واسطه کاهش وزن بدن ناشی از کاهش توده چربی سبب کاهش سطوح سرمی WISP1 و التهاب شده باشد.

بیان WISP1 mRNA در بافت چربی احشایی و زیرپوستی با نفوذ ماکروفاژها ارتباط دارد. به طوری که، WISP1 ضمن افزایش mRNA سایتوکاین‌های پیش‌التهابی هم‌چون اینترلوکین-۶، پروتئین واکنش‌گر C (CRP)<sup>۱</sup> و TNF- $\alpha$ ، قطبیت ماکروفاژها را به فنوتیپ پیش‌التهابی (M1) تغییر می‌دهد (۶) و بنابراین سبب گسترش التهاب می‌گردد. نتایج مطالعه حاضر نشان داد اجرای هشت هفته تمرین هوازی با کاهش معنی‌دار سطوح سرمی TNF- $\alpha$  در گروه تجربی در مقایسه با گروه کنترل همراه بود. از آنجا که TNF- $\alpha$  از بافت چربی و عمدتاً از ماکروفاژهای التهابی M1 ترشح می‌شود (۷)، دور از انتظار نیست که با توجه به رابطه مثبت بین WISP1 و TNF- $\alpha$  (۲۷) شاهد کاهش توأمان WISP1 و TNF- $\alpha$  به دنبال تمرینات هوازی باشیم.

سایتوکاین‌های پیش‌التهابی نقشی مهم در توسعه مقاومت به انسولین دارند و در این میان TNF- $\alpha$  به عنوان شاخص اصلی ارتباط دهنده مقاومت به انسولین، چاقی و التهاب شناخته شده است. TNF- $\alpha$  به واسطه تاثیر بر

<sup>۱</sup> C- Reactive Protein (CRP)

مسیرهای پیام‌دهی IKK $\beta$ /NF-K $\beta$  و JNK قادر است مقاومت به انسولین را تنظیم می‌کند (۲۸). به گونه‌ای که، تولید بیش از حد TNF- $\alpha$  در بافت چربی موجب مقاومت به انسولین در بافت‌های محیطی از طریق القاء دیابت و مرگ سلول‌های بتا در پانکراس می‌شود (۲۹). از سوی دیگر، تزریق WISP1 فسفوریلاسیون گیرنده انسولین، پروتئین کیناز  $\beta$  و گلیکوژن سنتاز کیناز  $\beta$  3 را در سلول‌های عضلات اسکلتی انسان و سلول‌های کبدی جوندگان مهار کرده و سبب اختلال در عملکرد انسولین می‌شود (۲۴). علاوه بر این، WISP1 با مهار گلیکوژن سنتاز تحریک‌شده با انسولین و سرکوب ژن‌های گلوکونوژنیک در بروز مقاومت به انسولین نقش دارد (۲۴). بنابراین، با توجه به نقش WISP1 و TNF- $\alpha$  در بروز و توسعه مقاومت به انسولین، انتظار می‌رود مقاومت به انسولین در این مطالعه پس از اجرای تمرینات ورزشی هوازی بهبود یابد.

بنابر نتایج مطالعه حاضر اجرای هشت هفته تمرینات هوازی با کاهش سطوح انسولین و شاخص مقاومت به انسولین همراه بود و ارتباط مثبت معنی‌دار بین غلظت در گردش WISP1 و شاخص مقاومت به انسولین نیز مشاهده شد. سازوکارهای مختلف در توضیح بهبود مقاومت به انسولین به دنبال تمرینات ورزشی پیشنهاد شده است. از جمله، تمرین ورزشی در آزمودنی‌های سالم، بیماران مبتلا به دیابت و نقص در تحمل گلوکز از طریق افزایش معنی‌دار بیان ژنی GLUT4 در سلول‌های عضلات اسکلتی و انتقال GLUT4 به غشای پلاسمایی موجب افزایش توانایی عضلات اسکلتی در برداشت و انتقال گلوکز می‌شود (۳۰). علاوه بر این، تمرینات استقامتی به واسطه افزایش ظرفیت میتوکندریایی عضلات اسکلتی، افزایش فعالیت اکسیدازی و تنظیم محتوای لیپیدی میتوکندری منجر به بهبود عملکرد میتوکندری در استفاده از اکسیداسیون گلوکز می‌شود (۳۱). تغییر در سایتوکاین‌ها دیگر سازوکار بهبود حساسیت به انسولین در پاسخ به تمرینات ورزشی می‌باشد که ممکن است مستقل از کاهش توده چربی نیز اتفاق بیفتد (۳۲). با این وجود در این تحقیق، با کاهش درصد چربی بدن در اثر تمرین هوازی، شاخص‌های التهابی نیز کاهش پیدا نمود. در این رابطه گزارش شده است که مقاومت به انسولین در بافت‌های هدف به طور مستقیم با التهاب مزمن ارتباط دارد (۳۳) و تمرینات ورزشی ضمن کاهش توده چربی احشایی سبب افزایش سطوح سایتوکاین‌های ضدالتهابی از قبیل اینترلوکین-۱۰ و کاهش سایتوکاین‌های پیش‌برنده التهاب هم‌چون اینترلوکین-۶ و TNF- $\alpha$  و متعاقباً کاهش التهاب و بهبود مقاومت به انسولین می‌گردد (۳۴).

بنابراین، در مطالعه حاضر چنین به نظر می‌رسد بهبود ترکیب بدن به واسطه کاهش شاخص التهابی WISP1 و متعاقباً کاهش TNF- $\alpha$  سبب بهبود مقاومت به انسولین گردیده است. با این وجود، تحقیق حاضر دارای محدودیت‌هایی هم بود. از جمله، عدم کنترل تغذیه آزمودنی‌ها طی دوره تحقیق که می‌توانست بر نتایج تحقیق به ویژه گلوکز و انسولین تأثیر بگذارد. یکی دیگر از محدودیت‌های تحقیق عدم ارزیابی تحمل گلوکز به صورت حاد و مزمن بود که می‌توانست بینش بهتری راجع به اثر تمرین در بیماران مبتلا به دیابت نوع دو ایجاد نماید. بنابراین، نتایج تحقیق با توجه به این محدودیت‌ها باید با احتیاط تفسیر شود.

### نتیجه‌گیری

نتایج تحقیق حاضر نشان داد اجرای هشت هفته تمرین هوازی با کاهش معنی‌دار سطح در گردش سایتوکاین‌های پیش التهابی از قبیل WISP1 و TNF- $\alpha$  در مردان مبتلا به دیابت نوع دو همراه می‌باشد. این تغییرات در سطح سایتوکاین‌های پیش التهابی هم‌راستا با کاهش معنی‌دار در سطح سرمی انسولین و مقاومت به انسولین رخ داد، هر چند سطح گلوکز خون در مقایسه با گروه کنترل تفاوتی معنی‌دار نداشت. در مجموع، نتایج مطالعه حاضر پیشنهاد



می‌نماید تمرینات ورزشی هوازی می‌تواند از طریق کاهش سایتوکاین‌های پیش التهابی ناشی از کاهش توده چربی بدن موجب بهبود متابولیسم گلوکز در افراد مبتلا به دیابت نوع دو گردد.

### تشکر و قدردانی

این مقاله برگرفته از پایان‌نامه مقطع دکتری تخصصی دانشگاه آزاد اسلامی بجنورد می‌باشد. بدین‌وسیله از کلیه عزیزانی که در انجام این تحقیق ما را یاری نمودند تشکر و قدردانی می‌گردد.

### تعارض منافع

بنابر اظهار نویسندگان، این مقاله تعارض منافع ندارد.

### منابع

- 1 Newton, C. A., Adeel, S., Sadeghi-Yarandi, S., Powell, W., Migdal, A., Smiley, D., . . . Toyoshima, M. (2013). Prevalence, quality of care, and complications in long term care residents with diabetes: a multicenter observational study. *Journal of the American Medical Directors Association*, 14(11), 842-846.
- 2 Feng, Y.-M., Zhao, D., Zhang, N., Yu, C.-G., Zhang, Q., Thijs, L., & Staessen, J. A. (2016). Insulin resistance in relation to lipids and inflammation in type-2 diabetic patients and non-diabetic people. *PloS one*, 11(4), e0153171.
- 3 Shoelson, S. E., Herrero, L., & Naaz, A. (2007). Obesity, inflammation, and insulin resistance. *Gastroenterology*, 132(6), 2169-2180.
- 4 Teixeira-Lemos, E., Nunes, S., Teixeira, F., & Reis, F. (2011). Regular physical exercise training assists in preventing type 2 diabetes development: focus on its antioxidant and anti-inflammatory properties. *Cardiovascular diabetology*, 10(1), 1-15.
- 5 Fasshauer, M., & Blüher, M. (2015). Adipokines in health and disease. *Trends in pharmacological sciences*, 36(7), 461-470.
- 6 Murahovschi, V., Pivovarov, O., Ilkavets, I., Dmitrieva, R. M., Döcke, S., Keyhani-Nejad, F., . . . Hornemann, S. (2015). WISP1 is a novel adipokine linked to inflammation in obesity. *Diabetes*, 64(3), 856-866.
- 7 Esser, N., Legrand-Poels, S., Piette, J., Scheen, A. J., & Paquot, N. (2014). Inflammation as a link between obesity, metabolic syndrome and type 2 diabetes. *Diabetes research and clinical practice*, 105(2), 141-150.
- 8 Hotamisligil, G. S., Peraldi, P., Budavari, A., Ellis, R., White, M. F., & Spiegelman, B. M. (1996). IRS-1-mediated inhibition of insulin receptor tyrosine kinase activity in TNF- $\alpha$ -and obesity-induced insulin resistance. *Science*, 271(5249), 665-670.
- 9 Plomgaard, P., Bouzakri, K., Krogh-Madsen, R., Mittendorfer, B., Zierath, J. R., & Pedersen, B. K. (2005). Tumor necrosis factor- $\alpha$  induces skeletal muscle insulin resistance in healthy human subjects via inhibition of Akt substrate 160 phosphorylation. *Diabetes*, 54(10), 2939-2945.
- 10 Chakrabarti, P., & Kandror, K. V. (2015). The role of mTOR in lipid homeostasis and diabetes progression. *Current Opinion in Endocrinology & Diabetes and Obesity*, 22(5), 340-346.

- 11 Richter, E. A., & Hargreaves, M. (2013). Exercise, GLUT4, and skeletal muscle glucose uptake. *Physiological reviews*.
- 12 Pedersen, B. K., & Febbraio, M. A. (2012). Muscles, exercise and obesity: skeletal muscle as a secretory organ. *Nature Reviews Endocrinology*, 8(8), 457-465.
- 13 Chang, J. S., Kim, T. H., & Kong, I. D. (2020). Exercise intervention lowers aberrant serum WISP-1 levels with insulin resistance in breast cancer survivors: A randomized controlled trial. *Scientific reports*, 10(1), 1-9.
- 14 Bahreini, A., & Fathi, R. (2017). Comparing the Effect of Eight Weeks of Interval and Continuous Aerobic Training on Serum Levels of WISP1 and TNF- $\alpha$  in Overweight/Obese Girls. *Journal of Sport and Biomotor Sciences*, 10(18), 1-12.
- 15 Association, A. D. (2020). 1. Improving care and promoting health in populations: Standards of Medical Care in Diabetes—2020. *Diabetes care*, 43(Supplement\_1), S7-S13.
- 16 Saremi, A., Sh, S., & Kavyani, A. (2016). The Effect of Aerobic Training on Metabolic Parameters and 1SerumLevel of Sirtuin1 in Women with Type 2 Diabetes. *AMUJ*, 19(114), 88-97.
- 17 Jackson, A., & Pollock, M. (1978). Generalized equations for predicting body density of men. *British Journal of Nutrition*, 40(03), 497-504.
- 18 Siri, W. E. (1956). The gross composition of the body. *Adv Biol Med Phys*, 4, 239-280.
- 19 Fiorentino, T. V., De Vito, F., Suraci, E., Marasco, R., Hribal, M. L., Luzzza, F., & Sesti, G. (2023). Obesity and overweight are linked to increased sodium-glucose cotransporter 1 and glucose transporter 5 levels in duodenum. *Obesity*, 31(3), 724-731.
- 20 Kermani, S., Abbassi Dalooi, A., Abdi, A., & Saeidi, A. (2022). The effect of resistance training on hormones secreted from the adipose tissue (WISP-1 and WISP-2) in obese men. *EBNESINA*, 24(3), 15-24.
- 21 Davies, S. R., Davies, M. L., Sanders, A., Parr, C., Torkington, J., & Jiang, W. G. (2010). Differential expression of the CCN family member WISP-1, WISP-2 and WISP-3 in human colorectal cancer and the prognostic implications. *International journal of oncology*, 36(5), 1129-1136.
- 22 Klimontov, V. V., Bulumbaeva, D. M., Fazullina, O. N., Lykov, A. P., Bgatova, N. P., Orlov, N. B., . . . Rudovich, N. (2020). Circulating Wnt1-inducible signaling pathway protein-1 (WISP-1/CCN4) is a novel biomarker of adiposity in subjects with type 2 diabetes. *Journal of cell communication and signaling*, 14(1), 101-109.
- 23 Sahin Ersoy, G., Altun Ensari, T., Subas, S., Giray, B., Simsek, E. E., & Cevik, O. (2017). WISP1 is a novel adipokine linked to metabolic parameters in gestational diabetes mellitus. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine*, 30(8), 942-946.
- 24 Hörbelt, T., Tacke, C., Markova, M., Herzfeld de Wiza, D., Van de Velde, F., Bekaert, M., . . . Seebeck, N. (2018). The novel adipokine WISP1 associates

- with insulin resistance and impairs insulin action in human myotubes and mouse hepatocytes. *Diabetologia*, 61(9), 2054-2065.
- 25 Tacke, C., Aleksandrova, K., Rehfeldt, M., Murahovschi, V., Markova, M., Kemper, M., . . . Gerbracht, C. (2018). Assessment of circulating Wnt1 inducible signalling pathway protein 1 (WISP-1)/CCN4 as a novel biomarker of obesity. *Journal of cell communication and signaling*, 12(3), 539-548.
- 26 Montgomery, M. K., & Turner, N. (2015). Mitochondrial dysfunction and insulin resistance: an update. *Endocrine connections*, 4(1), R1.
- 27 Barchetta, I., Cimini, F. A., Capoccia, D., De Gioannis, R., Porzia, A., Mainiero, F., . . . Leonetti, F. (2017). WISP1 is a marker of systemic and adipose tissue inflammation in dysmetabolic subjects with or without type 2 diabetes. *Journal of the Endocrine Society*, 1(6), 660-670.
- 28 Tilg, H., & Moschen, A. R. (2008). Inflammatory mechanisms in the regulation of insulin resistance. *Molecular medicine*, 14(3), 222-231.
- 29 Rosenvinge, A., Krogh-Madsen, R., Baslund, B., & Pedersen, B. (2007). Insulin resistance in patients with rheumatoid arthritis: effect of anti-TNF $\alpha$  therapy. *Scandinavian journal of rheumatology*, 36(2), 91-96.
- 30 Hussey, S., McGee, S. L., Garnham, A., McConell, G., & Hargreaves, M. (2012). Exercise increases skeletal muscle GLUT4 gene expression in patients with type 2 diabetes. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 14(8), 768-771.
- 31 Gordon, J. W., Dolinsky, V. W., Mughal, W., Gordon, G. R., & McGavock, J. (2015). Targeting skeletal muscle mitochondria to prevent type 2 diabetes in youth. *Biochemistry and cell biology*, 93(5), 452-465.
- 32 Wang, X., You, T., Murphy, K., Lyles, M. F., & Nicklas, B. J. (2015). Addition of exercise increases plasma adiponectin and release from adipose tissue. *Medicine and science in sports and exercise*, 47(11), 2450.
- 33 DeFronzo, R. A. (2009). From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes*, 58(4), 773-795.
- 34 Keshewani, V., Chavali, V., Hackfort, B. T., Tyagi, S. C., & Mishra, P. K. (2015). Exercise ameliorates high fat diet induced cardiac dysfunction by increasing interleukin 10. *Frontiers in physiology*, 6, 124.

## **Effect of Aerobic Training on Serum Levels of WISP1 and TNF- $\alpha$ and Insulin Resistance in Obese Men with Type 2 Diabetes**

Ali Kharghani, Najmeh Rezaeian \*, Ali Yaghoubi

Department of Physical Education, Bojnourd Branch, Islamic Azad University, Bojnourd, Iran.

\* **Corresponding author:** [Rezaeian.n@gmail.com](mailto:Rezaeian.n@gmail.com)

### **Abstract**

**Objectives** Type 2 diabetes is associated with an increase in levels of inflammatory factors in the systemic circulation, which causes impaired insulin function. Thus, the aim of this study was to investigate the impact of eight weeks of aerobic training on WISP1, tumor necrosis factor alpha (TNF- $\alpha$ ) and insulin resistance index (HOMA-IR) in obese men with type 2 diabetes.

**Methods:** Twenty-two obese men with type 2 diabetes (Age:  $35.7 \pm 4.9$ , BMI:  $30.45 \pm 2.35$ ) volunteered to participate in the study and divided into two groups of training and control based on their fasting blood glucose levels. Subjects in training group performed eight weeks of aerobic training at intensity of 70 percent of maximum heart rate, three sessions per week and 45-50 minutes per session. Blood samples were collected before and 48 hours after training protocol to measure the blood factors assessed. Statistical analysis was done by two way analysis of variance, paired t-test and Pearson correlation at significant level of  $P < 0.05$ .

**Results:** Eight weeks of aerobic training resulted in significant decreases in the serum levels of WISP1 ( $P=0.002$ ), TNF- $\alpha$  ( $P < 0.001$ ) and insulin ( $P=0.001$ ), fasting blood glucose ( $P=0.004$ ), HOMA-IR ( $P=0.001$ ), body weight ( $P < 0.001$ ), and body mass index (BMI) ( $P < 0.001$ ) in post-test compared to the pre-test. Moreover, there existed significant differences between training group compared to control group for serum levels of WISP1 ( $P=0.007$ ), TNF- $\alpha$  ( $P=0.02$ ) and insulin, ( $P=0.01$ ), HOMA-IR ( $P=0.018$ ), body weight ( $P < 0.001$ ) and BMI ( $P < 0.001$ ). Additionally, there were significant correlation between changes in serum levels of WISP1 following eight weeks of aerobic training and HOMA-IR ( $P=0.043$ ).

**Conclusion:** It seems that aerobic training improves insulin resistance in obese men with type 2 diabetes through modulating pro-inflammatory cytokines such as WISP1 and TNF- $\alpha$ .

**Key words:** Training, Inflammation, Diabetes