

## تأثیر هشت هفته تمرین هوازی بر سطوح پلاسمایی WISP-1 و WISP-2 در موش‌های دیابتی و سالم

مهدی کریمی<sup>۱</sup>، سامان پاشایی<sup>۱\*</sup>، ایوب سعیدی<sup>۲</sup>

۱- گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، واحد سقز، دانشگاه آزاد اسلامی، سقز، ایران

۲- گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشکده علوم انسانی و اجتماعی، دانشگاه کردستان، سنندج، کردستان، ایران

\*مسئول مکاتبات: samanpashaei2000@gmail.com

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۲/۰۹/۱۰

تاریخ دریافت: ۱۴۰۱/۰۷/۱۹

DOI: 10.22034/ascij.2023.1969235.1435

### چکیده

دیابت و بیماری‌های مرتبط با آن یکی از عوامل اصلی مرگ و میر در جهان می‌باشند. هدف از پژوهش حاضر بررسی تأثیر هشت هفته تمرین هوازی بر شدت متوسط بر سطوح پلاسمایی WISP-1 و WISP-2 در موش‌های دیابتی شده با استرپتوزوتوسین بود. ۴۰ سر موش صحرایی نر شش هفته‌ای نژاد ویستار پس از آشنایی با محیط جدید و نحوه‌ی فعالیت روی نوارگردان به طور تصادفی به ۴ گروه کنترل، کنترل + دیابت، تمرین ۸ هفته‌ای شدت متوسط، تمرین ۸ هفته‌ای شدت متوسط + دیابت تقسیم شدند. برنامه‌ی تمرینی برای گروه تمرینی ۸ هفته‌ای، عبارت بود از: ۵ جلسه در هفته دویدن بر روی تردمیل چونندگان به مدت ۶۰ دقیقه با سرعت ۲۵ متر در دقیقه معادل ۵۰ تا ۶۰ درصد Vo2max بود. آزمودنی‌های تمام گروه‌های تحقیق در شرایط استراحتی (۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرینی) با کتامین و زایلازین با نسبت ۵ به ۲ بیهوش و سپس خونگیری انجام شد و برای آنالیز شاخص‌ها مورد استفاده قرار گرفت. جهت مقایسه بین گروه‌ها از آزمون آنالیز واریانس یک-طرفه و آزمون تعقیبی توکی برای تجزیه و تحلیل داده‌ها استفاده شد. نتایج آزمون واریانس یک‌طرفه نشان داد که تفاوت معنی‌داری بین گروه‌ها در ارتباط با سطوح WISP1 و WISP-2 وجود دارد ( $p=0/001$ ). بر اساس یافته‌های حاضر می‌توان عنوان کرد که تمرینات هوازی با شدت‌های متوسط نیز می‌تواند برای تعدیل سطوح پلاسمایی WISP-1 و WISP-2 در دیابت موثر واقع شود.

کلمات کلیدی: WISP-1، WISP-2، تمرین هوازی، موش‌های دیابتی.

### مقدمه

مقاومت انسولین نقش مهمی دارند. بین چاقی، مقاومت به انسولین و آدیپوکین‌های مرتبط با متابولیسم چربی و کربوهیدرات ارتباط وجود دارد و نشان داده شده است که تولید برخی آدیپوکین‌ها در چاقی، دیابت نوع ۲ و سندرم متابولیک تحت تأثیر قرار می‌گیرند (۷، ۱۴). WISP1 عضو خانواده CCN، یک آدیپوکین

دیابت به دلیل شیوع بالا و افزایش مرگ و میر ناشی از آن، یک مسئله مهم سلامت عمومی محسوب می‌شود. بیماری‌های قلبی عروقی علت اصلی مرگ و میر در بیماران دیابتی هستند (۱۲). در پاتولوژی دیابت، التهاب سیستمی نیز دخیل است (۱۴). سایتوکاین‌هایی از بافت چربی و عضلانی مترشح می‌شود که در بروز

التهابی تعدیل کرده بود در حالی که بیانگر نشانگرهای ضد التهابی را کاهش داد (۱۶).

WISP2 اخیراً در تجزیه پروتئومیک از سکرتم بافت چربی بدن انسان شناخته شده است و بنابراین می‌تواند به عنوان یک آدیپوکاین ترشحی جدید در نظر گرفته شود. با این حال، تنظیم کلی بیان Wisp2 نامعلوم است، هرچند لیگاندهای WNT کانونی می‌توانند آن را افزایش دهند (۹). مشاهده شده است که WISP2 آدیپوکاین است؛ یعنی توسط بافت چربی ترشح می‌شود. علاوه بر این، بیان WISP2 در چاقی و به ویژه در بافت چربی زیر جلدی افزایش می‌یابد (۶). WISP2 ترشح شده، به روش اتوکراین، مسیر WNT کانونی را از طریق مسیر سیگنالینگ ناشناخته همراه با LRP5/6 فعال می‌کند. این، از فعال شدن PPAR $\gamma$  جلوگیری می‌کند و سلول‌های پیش ساز را در حالت غیرتمتایز نگه می‌دارد. این اثر از WISP2، توسط مهار کننده WNT کانونی DICKKOPF-1 (DKK1) جلوگیری می‌شود (۵).

تمرین ورزشی در درمان افراد دیابت نوع ۱ و ۲ موثر است. نقش پیشگیرانه تمرین در برابر این بیماری به اثر ضد التهابی تمرین منظم نسبت داده می‌شود، چون اثرات سازوکار داخلی ناشی از تمرین به طور مستقیم در پاسخ ضدالتهابی سایتوکین‌ها نقش دارد (۲). تنوع در مولفه‌های اصلی تمرین شامل: نوع، شدت و مدت تمرین می‌تواند پاسخ‌های التهابی مختلف را در پی داشته باشد (۲۲). بحرینی و فتحی (۲۰۱۷) با مقایسه تاثیر هشت هفته تمرین هوازی تناوبی و تداومی در دختران دارای اضافه وزن و چاق نشان دادند که تنها تمرین تداومی توانسته است که روند افزایشی سطوح WISP-1 را معکوس نماید و بر این اساس، عنوان کردند که تمرین هوازی تداومی می‌تواند به عنوان یک راهکار مؤثر به منظور بهبود حساسیت انسولین مورد توجه قرار گیرد (۱۳). در مطالعه دیگری روی

جدید است که توسط آدیپوسیت‌های کاملاً متمایز انسان آزاد شده و پاسخ‌های سیتوکین را در ماکروفاژها تحریک می‌کند. مقایسه بیان mRNA در آدیپوسیت‌های بالغ با قبل از آدیپوسیت‌ها و ماکروفاژهای حاصل از مونوسیت و همچنین مقایسه بافت‌های چربی و کبد نشان داد که آدیپوسیت‌ها احتمالاً به عنوان منبع اصلی WISP1 آزاد شده به جریان خون می‌باشند (۱۶). WISP1 در تنظیم آپوپتوز و آپوپتوزی در طیف گسترده‌ای از بیماری‌های عصبی، عضلانی اسکلتی، ایمونولوژیک و سرطان دخیل است (۱۳). مطالعات اخیر نشان می‌دهد که سایر اعضای خانواده CCN ارتباط نزدیکی با آدیپوزنز دارند، اما در مورد نقش WISP1/CCN4 در چاقی و بیماری‌های مرتبط با آن هیچ اطلاعاتی وجود ندارد (۸، ۱۸).

مورهاوسچ و همکاران (۲۰۱۵) در پژوهش خود یافتند که بیان ژن WISP1 و تولید پروتئین WISP1 در طی تمایز آدیپوسیت‌های انسانی تنظیم می‌شوند (۱۶). در مقایسه با یکی دیگر از اعضای خانواده CCN، WISP2 و WISP1 به شدت در بافت چربی احشایی و به طور خفیف در بافت چربی زیرجلدی بیان می‌شود (۹).

بیان WISP1 ارتباط منفی با حساسیت به انسولین، سطوح آدیپونکتین گردش خون و محتوای چربی احشایی دارد، که نشان می‌دهد WISP1 ممکن است یک نشانگر مفید از تجمع چربی احشایی و مقاومت به انسولین باشد. علاوه بر این، در این مطالعه ارتباط مثبت WISP1 با نفوذ ماکروفاژ در هر دو بافت چربی زیرجلدی و احشایی مشاهده شده است. ماکروفاژهای کشت شده با WISP1 منجر به افزایش وابسته به دوز در تولید سایتوکاین‌های پیش التهابی می‌شوند، در حالی که این در مورد آدیپوسیت‌ها نیست. علاوه بر این، WISP1 قطبی شدن ماکروفاژ را به سمت فنوتیپ

تقسیم شدند. انتخاب نمونه‌های پژوهش بر اساس فرمول تعیین حجم نمونه تحقیقات حیوانی رابرت و همکاران (۲۰۰۲)، انجام شد (۱۴).

**محیط پژوهش و غذا:** پس از انتقال آزمودنی‌ها به محیط آزمایشگاه، به صورت گروه‌های ۴ سر موش در قفس‌های پلی‌کربنات شفاف در محیطی با دمای ۲۰ تا ۲۴ درجه سانتی‌گراد، رطوبت ۴۵ تا ۵۵ درصد و چرخه تاریکی به روشنایی ۱۲:۱۲ ساعته نگهداری شدند. در طی دوره پژوهش از غذای ساخت شرکت به‌پرور به صورت پلت و دسترس آزاد در اختیار حیوانات قرار داده می‌شد. ضمناً آب مورد نیاز حیوان نیز به صورت آزاد و از طریق بطری‌های ویژه در دسترس قرار داده شد.

**پروتکل تمرینی تحقیق:** قبل از اجرای پروتکل تمرینی، آزمودنی‌ها به مدت ۱۴ روز با نحوه انجام فعالیت روی نوارگردان آشنا شدند. برنامه آشنایی شامل ۵ جلسه راه رفتن و دویدن با سرعت ۵ تا ۸ متر در دقیقه و شیب صفر درصد و به مدت ۵ تا ۱۰ دقیقه بود. برنامه‌ی تمرینی برای گروه تمرینی ۸ هفته‌ای، عبارت بود از: ۵ جلسه در هفته دویدن بر روی تردمیل چونندگان به مدت ۶۰ دقیقه با سرعت ۲۵ متر در دقیقه معادل ۵۰ تا ۶۰ درصد Vo2max بود. به منظور سازگاری آزمودنی‌ها با برنامه تمرینی (۶۰ دقیقه با شدت تعیین شده دویدن بر روی تردمیل) دو هفته ابتدایی به صورت تمرین با مدت زمان و شدت فزاینده در نظر گرفته شد تا از ابتدای هفته سوم به شدت و زمان تمرین مورد نظر رسیدند. برای گرم کردن نیز آزمودنی‌ها در ابتدای هر جلسه تمرینی به مدت ۳ دقیقه با سرعت ۷ متر در دقیقه دویده و سپس برای رسیدن به سرعت مورد نظر به ازای هر دقیقه، ۲ متر در دقیقه به سرعت نوارگردان افزوده می‌شد. برای سرد کردن بدن در انتهای هر جلسه تمرینی نیز سرعت نوارگردان به طور معکوس کاهش می‌یافت تا

موش‌های ویستار دیابتی، ۴ هفته تمرین مقاومتی موجب کاهش سطوح CRP شد (۱).

با توجه به مطالعات اندک انجام شده روی این آدیپوکاین‌های جدید مترشح‌ه از بافت چرب و نقش اساسی آنها روی چاقی و دیابت، این سوالات پیش می‌آید که آیا این دو آدیپوکاین دارای سطوح بالا در افراد دیابتی هستند؟ آیا تمرینات ورزشی می‌تواند بر روی این شاخص‌ها تاثیرگذار باشد. لذا هدف از پژوهش حاضر بررسی تاثیر یک دوره تمرین استقامتی بر روی WISP1 و WISP2 در موش‌های دیابتی بود.

### مواد و روش‌ها

آزمودنی‌های گروه‌های مختلف این پژوهش را موش‌های صحرایی نر تشکیل می‌دادند، که در یک محیط کنترل شده از نظر شرایط محیط نگهداری شامل: دما، رطوبت، سر و صدا، آب و غذا تحت تأثیر متغیرهای مستقل تحقیق یعنی تمرین هوازی با شدت متوسط قرار گرفتند. بنابراین با توجه به موارد مذکور، روش انجام پژوهش حاضر از نوع تجربی است. آزمایش‌ها همگی با رعایت دستورالعمل‌های مراقبت از حیوانات آزمایشگاهی و توصیه‌های کمیته مراقبت از حیوانات دانشگاه آزاد اسلامی (IR.IAUSAGHEZ.REC.1398.548) انجام شد. تمام مراحل پژوهش حاضر طبق آخرین بازنگری اعلامیه هلسینکی انجام شد. در پژوهش حاضر، پس از هماهنگی‌های اولیه، ۴۰ سر موش صحرایی نر ۶ هفته‌ای نژاد ویستار با سن ۴۲ روز و میانگین وزنی  $9/3 \pm 1/77/3$  از مرکز انستیتو پاستور ایران-کرج تهیه شدند. این حیوانات پس از انتقال به محیط حیوان‌خانه دانشگاه مازندران و آشنایی با محیط جدید و نحوه فعالیت روی نوارگردان به طور تصادفی به ۴ گروه کنترل، کنترل + دیابت، تمرین ۸ هفته‌ای شدت متوسط، تمرین ۸ هفته‌ای شدت متوسط + دیابت

بعد از باز کردن شکم از ورید شکمی خونگیری به عمل آمد. خون گرفته شده در لوله‌های حاوی ماده ضد انعقاد ریخته شد. سپس سریعاً با دور ۳۰۰۰ در دقیقه به مدت ۱۰ دقیقه سانتریفیوژ شد. بعد از عمل سانتریفیوژ لوله‌ها به آرامی در آورده و سپس پلاسما را جدا سازی کرده و برای اندازه‌گیری شاخص‌های مورد نظر استفاده شد. مقادیر WISP-1 با استفاده از کیت الیزا شرکت Mybiosource آمریکا با شماره MBS762628 و حساسیت ۹/۳۷۵ پیکوگرم بر میلی-لیتر اندازه‌گیری شد. مقادیر WISP-2 با استفاده از کیت الیزا شرکت mybiosource آمریکا با شماره MBS2882017 و حساسیت ۰/۰۷۸ نانوگرم/میلی‌لیتر (ng/mL) و با استفاده از دستگاه الیزا اندازه‌گیری شد. **روش تجزیه و تحلیل داده‌ها:** از آمار توصیفی و استنباطی استفاده شد. از آزمون کلموگروف اسمیرنوف برای نشان دادن این‌که داده‌ها از توزیع طبیعی برخوردارند یا نه، استفاده شد. با توجه به طبیعی بودن نحوه توزیع داده‌ها، از آزمون آماری پارامتریک آنالیز واریانس یک طرفه و آزمون تعقیبی توکی به منظور بررسی تفاوت بین گروه‌ها استفاده شد. در این بررسی‌ها مقدار  $p \leq 0.05$  به معنای رد فرض صفر در نظر گرفته شد.

### نتایج

نتایج آزمون واریانس یک‌طرفه نشان داد که تفاوت معنی‌داری بین گروه‌ها در ارتباط با سطوح WISP1 وجود دارد ( $F=362/228$ ،  $p=0/001$ ). با توجه به معنی‌دار بودن آزمون آنالیز واریانس یک‌طرفه برای مقایسه جفتی گروه‌ها از آزمون تعقیبی توکی استفاده شد. نتایج آزمون تعقیبی توکی نشان داد که در گروه سالم + تمرین سطوح WISP1 نسبت به گروه‌های سالم ( $p < 0/001$ )، دیابت ( $p < 0/001$ ) و دیابت + تمرین ( $p < 0/001$ ) پایین‌تر می‌باشد. علاوه بر این

به سرعت اولیه برسد. کل برنامه تمرینی روی نوارگردان بدون شیب انجام شد.

**تهیه محلول استرپتوزوتوسین (STZ):** القای دیابت با یکبار تزریق درون صفاقی محلول استرپتوزوتوسین (STZ) تهیه شده از شرکت Sigma Aldrich کشور آلمان حل شده در بافر سیترات با ویژگی  $pH=4/5$  و غلظت ۰/۱ مولار و با دوز ۵۵ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن حیوان انجام شد. ۱۴ روز پس از تزریق، غلظت گلوکز خون با استفاده از نمونه‌های خونی جمع‌آوری شده از دم حیوانات و با استفاده از گلوکومتر اندازه‌گیری شد. ملاک دیابتی بودن، غلظت گلوکز خون بالاتر از ۲۵۰ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر (mg/dl) بود. برای گروه کنترل نیز به منظور یکسان سازی اثر تزریق بافر سیترات ۰/۱ مولار با همان حجم مشابه به صورت درون صفاقی تزریق شد (۱۵).

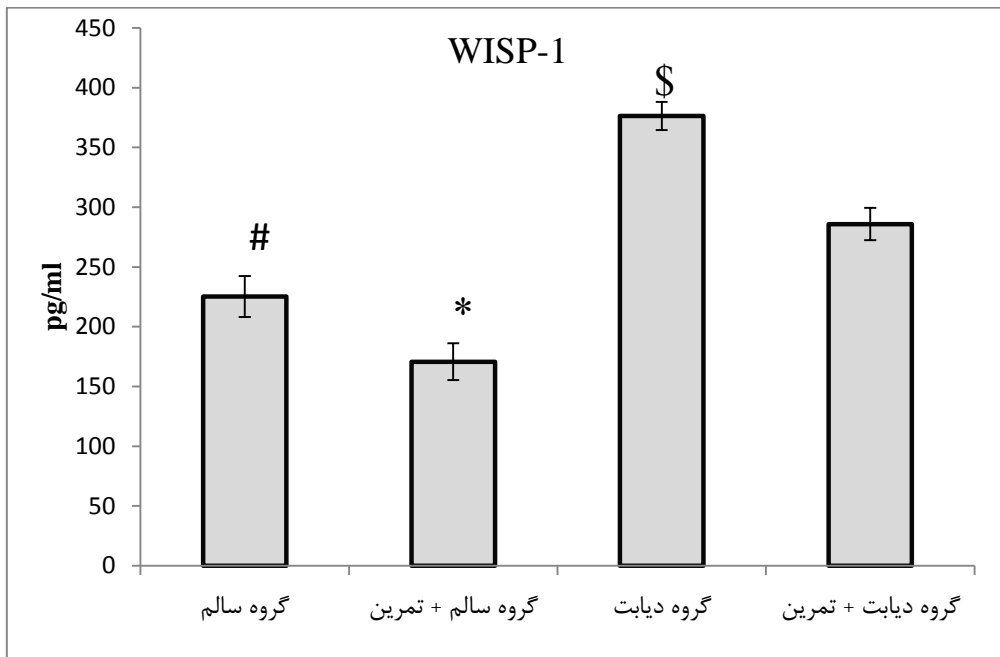
**نحوه تزریق استرپتوزوتوسین (STZ):** در این پژوهش محلول استرپتوزوتوسین در گروه‌های دیابتی به وسیله سرنگ‌های انسولینی ساخت آلمان و به صورت ۱ واحد به ازای هر ۱۰۰ گرم وزن بدن آزمودنی به صورت درون صفاقی تزریق شد. همچنین با در نظر گرفتن اثرات استرسی احتمالی ناشی از تزریق در گروه‌های دریافت کننده دارو و به منظور یکسان‌سازی شرایط همه آزمودنی‌ها به گروه‌های دیگر نیز ۱ واحد انسولینی سالین (سدیم کلراید ۰/۹ درصد) به ازای هر ۱۰۰ گرم وزن بدنشان به صورت درون صفاقی تزریق شد. تمامی تزریق‌ها پس از ۱۸ ساعت ناشتایی بودن آزمودنی‌ها انجام شد. شکل ۲-۳ استرپتوزوتوسین خریداری شده و نحوه تزریق آن و اندازه‌گیری گلوکز ناشتایی را نشان می‌دهد.

**برداشت بافت و آنالیز آزمایشگاهی:** آزمودنی‌های تمام گروه‌های تحقیق در شرایط استراحتی (۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرینی) با کتامین و زایلازین با نسبت ۵ به ۲ بیهوش و سپس کشته شدند.

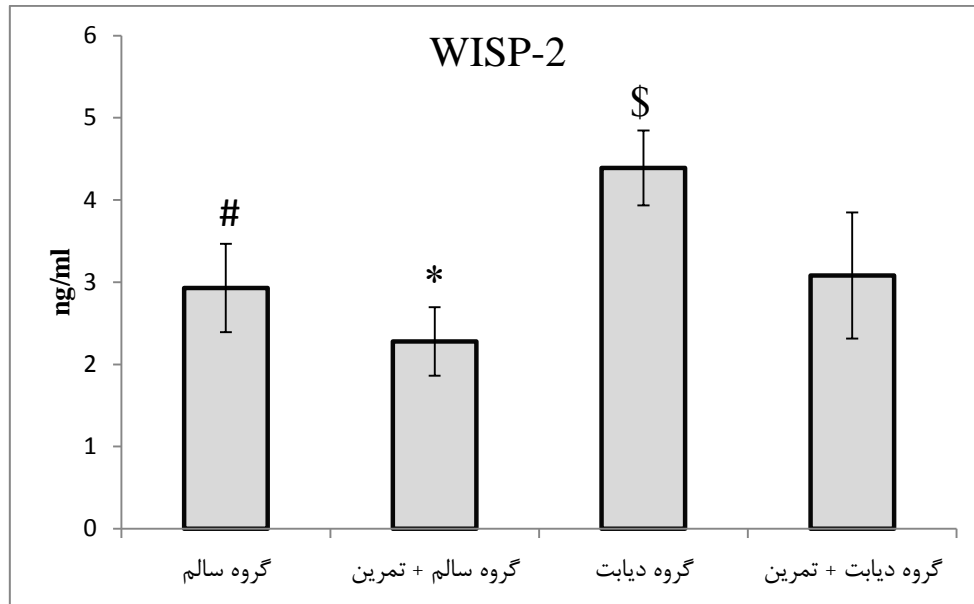
سالم + تمرین سطوح WISP2 نسبت به گروه های سالم ( $p < 0/001$ )، دیابت ( $p < 0/001$ ) و دیابت + تمرین ( $p = 0/014$ ) پایین تر می باشد. علاوه بر این سالم ( $p < 0/001$ )، گروه سالم دارای سطوح WISP2 کمتری نسبت به گروه دیابت ( $p < 0/001$ ) بود. همچنین سطوح WISP2 در گروه دیابت در مقایسه با گروه دیابت + تمرین بالاتر بود ( $p < 0/001$ ). با این وجود تفاوت معنی داری در سطوح WISP2 در گروه سالم در مقایسه با گروه های سالم + تمرین ( $p = 0/064$ ) = و دیابت + تمرین ( $p = 0/922$ ) مشاهده نشد (شکل ۲).

گروه سالم دارای سطوح WISP1 کمتری نسبت به گروه های دیابت ( $p < 0/001$ ) و دیابت + تمرین ( $p < 0/001$ ) بود. با این وجود سطوح WISP1 در گروه دیابت در مقایسه با گروه دیابت + تمرین بالاتر بود ( $p < 0/001$ ) (شکل ۱).

نتایج آزمون واریانس یک طرفه نشان داد که تفاوت معنی داری بین گروه ها در ارتباط با سطوح WISP2 وجود دارد ( $F=24/919$ ,  $p=0/001$ ). با توجه به معنی دار بودن آزمون آنالیز واریانس یک طرفه برای مقایسه جفتی گروه ها از آزمون تعقیبی توکی استفاده شد. نتایج آزمون تعقیبی توکی نشان داد که در گروه



شکل ۱- تغییرات سطوح WISP1 در گروه ها. #: تفاوت معنی دار گروه سالم + تمرین با گروه های دیگر. \*: تفاوت معنی دار گروه سالم + تمرین با گروه های دیابت و دیابت + تمرین. \$: تفاوت معنی دار گروه دیابت با گروه دیابت + تمرین.



شکل ۲- تغییرات سطوح WISP2 در گروه‌ها. \*: تفاوت معنی‌دار گروه سالم + تمرین با گروه‌های دیابت و دیابت + تمرین. #: تفاوت معنی‌دار گروه سالم با گروه دیابت. \$: تفاوت معنی‌دار گروه دیابت با گروه دیابت + تمرین

#### بحث

بررسی‌های صورت گرفته روی نمونه‌های انسانی نشان داده است که سطوح WISP-1 گردش خون در مردان چاق در مقایسه با مردان دارای وزن طبیعی بیشتر است (۱۰). در مطالعه‌ای دیگر، محققان دریافتند که همبستگی مثبتی بین سطوح سرمی WISP-1 با شاخص توده بدن، درصد چربی بدن و سطوح تری-گلیسرید وجود دارد (۲۱). گزارش شده است که افزایش وزن بدن به دلیل تغذیه با رژیم غذایی پر چرب در موش‌ها با افزایش بیان WISP-1 در بافت چربی همراه است، اما کاهش معنادار بیان WISP-1 در بافت چربی زیرپوستی بعد از کاهش وزن نشان داده شد (۱۷). در تایید این گفته‌ها، نتایج حاضر نیز نشان داد که کاهش سطوح WISP-1 به دنبال تمرین ورزشی با کاهش درصد چربی بدن و BMI در گروه‌های تمرین کرده همراه بوده است که احتمالاً کاهش مشاهده شده در سطوح WISP-1 به دنبال کاهش درصد چربی بدن ناشی از کاهش ترشح آن از بافت

پژوهش حاضر با هدف بررسی تاثیر هشت هفته تمرین هوازی با شدت متوسط بر سطوح پلاسمایی WISP-1 و WISP-2 در موش‌های دیابتی شده با استرپتوزوتوسین اجرا شد. یافته اصلی مطالعه حاضر این بود که ۸ هفته تمرین هوازی با شدت متوسط در مقایسه با گروه کنترل به کاهش معنادار سطوح WISP-1 منجر شده است. علاوه بر این، کاهش معنادار سطوح WISP-2 در گروه‌های تمرین کرده در مقایسه با گروه کنترل مشاهده شد. این نتایج نشان می‌دهد که تفاوت معناداری بین تغییرات مشاهده شده در سطوح WISP-1 و WISP-2 به دنبال تمرین هوازی با شدت متوسط وجود دارد. بررسی‌های صورت گرفته نشان داده است که WISP-1 و WISP-2 آدیپوکاین‌های مترشحه از بافت چربی هستند که با چاقی و مقاومت به انسولین مرتبط هستند (۶، ۱۷). البته هر دوی آنها توسط بافت‌های دیگری غیر از بافت چربی نیز ترشح می‌شوند (۱۳).

چربی به عنوان یکی از منابع عمده سنتز و ترشح WISP-1 می‌باشد.

در تایید یافته‌های حاضر در رابطه با نقش تمرینات اینتروال مقاومتی در کاهش سطوح WISP-1، بحرینی و فتحی (۲۰۱۷) با مقایسه تاثیر هشت هفته تمرین هوازی تناوبی و تداومی در دختران دارای اضافه وزن و چاق نشان دادند که تنها تمرین تداومی توانسته است که روند افزایشی سطوح WISP-1 را معکوس نماید و بر این اساس، عنوان کردند که تمرین هوازی تداومی می‌تواند به عنوان یک راهکار مؤثر به منظور بهبود حساسیت انسولین مورد توجه قرار گیرد (۱). البته نوع، شدت و مدت برنامه تمرین ورزشی اجرا شده و آزمودنی‌های بررسی شده متفاوت از مطالعه حاضر بودند.

در پژوهشی دیگر و همراستا با یافته‌های حاضر، چانگ و همکاران (۲۰۲۰) کاهش معنادار سطوح WISP1 را بعد از ۱۲ هفته تمرین ترکیبی (هوازی-مقاومتی) در بیماران مبتلا به سرطان سینه مشاهده کردند. علاوه بر این، نتایج فوق نشان داد که کاهش WISP1 گردش خون با کاهش مقاومت به انسولین در گروه تمرین کرده همراه بود (۴) که بر اهمیت تغییرات مشاهده شده در WISP-1 بر مقاومت به انسولین تاکید دارد. در مطالعه حاضر نیز کاهش سطوح WISP-1 و WISP-2 با کاهش مقاومت به انسولین همراه بود که متاسفانه باوجود کاهش مشاهده شده در سطوح WISP-2 در مطالعه حاضر، در رابطه با تاثیر تمرینات ورزشی مختلف بر سطوح WISP-2 اطلاعی در دست نیست و در مطالعه حاضر برای نخستین بار تغییرات این آدیپوکاین به دنبال تمرینات ورزشی مورد بررسی قرار گرفته است.

در تایید موارد مطرح شده در مورد ارتباط بین سطوح WISP-1 و WISP-2 با مقاومت به انسولین گزارش شده است که سطوح سرمی WISP-1 در افراد چاق و

دارای مقاومت به انسولین افزایش پیدا می‌کند و شواهد متعددی وجود دارد در رابطه با اینکه WISP-1 می‌تواند در اختلال هموستاز گلوکز نقش داشته باشد (۱۱). بیان WISP-1 در بافت چربی زیر پوستی و احشایی دارای همبستگی مثبتی با سطوح انسولین ناشتایی و همبستگی منفی با حساسیت انسولین است (۱۷).

مطالعه صورت گرفته روی سلول‌های عضله اسکلتی انسان و هپاتوسیت‌های موش نشان داد که WISP-1 نوترکیب (recombinant) منجر به اختلال عمل انسولین از طریق مهار فسفوریلاسیون گیرنده انسولین، Akt و گلیکوژن سنتاز کیناز ۳ بتا می‌شود و سنتز گلیکوژن تحریک شده توسط انسولین را مهار و ژن-های گلوکوئوتورنیک را سرکوب می‌کند (۱۷).

WISP-2 یکی دیگر از اعضای خانواده WNT است. بیان WISP-2 در بافت چربی زیرپوستی انسان با شدت مقاومت به انسولین مرتبط است (۸) که افزایش بیان آن در بافت چربی با گسترش اختلالات ناشی از چاقی مرتبط است و در همین راستا، محققان WISP2 را به عنوان یک آدیپوکاین جدید معرفی کرده‌اند که در پاتورنز مقاومت به انسولین نقش عمده‌ای دارد (۶).

یافته‌های مطرح شده در رابطه با تاثیر WISP-1 و WISP-2 در افزایش مقاومت به انسولین، باتوجه به کاهش همزمان سطوح WISP-1 و WISP-2 با کاهش مقاومت به انسولین در مطالعه حاضر قابل توجه است. همچنین از دلایل دیگر کاهش سطوح WISP-1 و WISP-2 در پژوهش حاضر را احتمالاً می‌توان افزایش HDL و کاهش LDL، کلسترول و تری-گلیسرید دانست زیرا این شاخص‌ها با آدیپوکاین‌های یاد شده در تحقیق حاضر ارتباط مستقیم دارند (۱۵).

همچنین از آنجایی که تمرینات ورزشی باعث افزایش ذخایر آنتی‌اکسیدانی شده و افزایش این ذخایر با

WISP-1 levels with insulin resistance in breast cancer survivors: A randomized controlled trial. *Scientific Reports*, 10(1):1-9.

5. Grünberg J.R., Hammarstedt A., Hedjazifar S., Smith U. 2014. The Novel Secreted Adipokine WNT1-Inducible-Signaling Pathway Protein2/WISP2 is a Mesenchymal Cell Activator of Canonical NT. *Journal of Biological Chemistry*. 2014:jbc.M113. 511964.

6. Grünberg J. 2015. WISP-2-A Novel Adipokine Related to Obesity and Insulin resistance. University of Gothenburg Press.

7. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato K.A., Eckel R.H., Franklin B.A., Gordon D.J., Krauss R.M., Savage P.J., Smith S.C. Jr, Spertus J.A., Costa F. 2005. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation*, 112(17):2735-2752.

8. Gustafson B., Hammarstedt A., Hedjazifar S., Smith U. 2013. Restricted adipogenesis in hypertrophic obesity: the role of WISP2, WNT, and BMP4. *Diabetes*, 62(9):2997-3004.

9. Hammarstedt A., Hedjazifar S., Jenndahl L., Gogg S., Grünberg J., Gustafson B., et al. 2013. WISP2 regulates preadipocyte commitment and PPAR $\gamma$  activation by BMP4. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 110(7):2563-2568.

10. Hörbelt T., Tacke C., Markova M., de Wiza D.H., Van de Velde F., Bekaert M., et al. 2018. The novel adipokine WISP1 associates with insulin resistance and impairs insulin action in human myotubes and mouse hepatocytes. *Diabetologia*, 61(9):2054-65.

11. Klimontov V.V., Bulumbaeva D.M., Fazullina O.N., Lykov A.P., Bgatova N.P., Orlov N.B., Konenkov V.I., Pfeiffer A.F.H., Pivovarova-Ramich O., Rudovich N. 2020. Circulating Wnt1-inducible

کاهش مقاومت به انسولین و التهاب همراه است لذا یکی دیگر از دلایل احتمالی کاهش این آدیپوکاین‌ها را این عامل دانست (۱۹).

از طرفی از آنجایی که شاخص‌های TNF- $\alpha$  و اینترلوکین ۶ با WISP-1 و WISP-2 در ارتباط هستند و در مطالعات گذشته نشان داده شده است که تمرین ورزشی باعث کاهش اینترلوکین ۶ و TNF- $\alpha$  می‌شود لذا یکی دیگر از دلایل احتمالی کاهش این آدیپوکاین‌ها در پژوهش حاضر را کاهش احتمالی در شاخص‌های TNF- $\alpha$  و اینترلوکین ۶ دانست (۱۵).

همچنین از آنجایی که WISP-1 و WISP-2 از بافت چرب ترشح می‌شوند و گزارش شده است که تمرینات ورزشی باعث بافت چرب می‌شوند (۱۵)، از دلایل احتمالی دیگر در پژوهش حاضر را کاهش بافت چرب ناشی از تمرین دانست.

#### نتیجه‌گیری

نتایج حاضر نشان داد که تمرین استقامتی با شدت متوسط منجر به تنظیم کاهشی سطوح WISP-1 و WISP-2 در افراد دیابتی و سالم شده می‌شود.

#### منابع

1. 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.
2. Brandt C., Pedersen B.K. 2010. The role of exercise-induced myokines in muscle homeostasis and the defense against chronic diseases. *BioMed Research International*, 2010:520258.
3. Bugger H., Abel E.D. 2009. Rodent models of diabetic cardiomyopathy. *Disease Models and Mechanisms*, 2(9-10):454-66.
4. Chang J.S., Kim T.H., Kong I.D. 2020. Exercise intervention lowers aberrant serum



- Osterhoff M., Kemper M., Hornemann S., Markova M., Klötting N., Stockmann M., Weickert M.O., Lamounier-Zepter V., Neuhaus P., Konradi A., Dooley S., von Loeffelholz C., Blüher M., Pfeiffer A.F., Rudovich N. 2015. WISP1 is a novel adipokine linked to inflammation in obesity. *Diabetes*, 64(3):856-66.
18. Pakradouni J., Le Goff W., Calmel C., Antoine B., Villard E., Frisdal E., Abifadel M., Tordjman J., Poitou C., Bonnefont-Rousselot D., Bittar R., Bruckert E., Clément K., Fève B., Martinerie C., Guérin M. 2013. Plasma NOV/CCN3 levels are closely associated with obesity in patients with metabolic disorders. *PLoS One*, 8(6):e66788.
19. Peake J.M., Suzuki K., Coombes J.S. 2007. The influence of antioxidant supplementation on markers of inflammation and the relationship to oxidative stress after exercise. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 18(6):357-371.
20. Roberts I., Kwan I., Evans P., Haig S. 2002. Does animal experimentation inform human healthcare? Observations from a systematic review of international animal experiments on fluid resuscitation. *British Medical Journal*, 324(7335):474.
21. Tacke C., Aleksandrova K., Rehfeldt M., Murahovschi V., Markova M., Kemper M., Hornemann S., Kaiser U., Honig C., Gerbracht C., Kabisch S., Hörbelt T., Ouwens D.M., Weickert M.O., Boeing H., Pfeiffer A.F.H., Pivovarova O., Rudovich N. 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.
22. Talebi-Garakani E., Safarzade A. 2013. Resistance training decreases serum inflammatory markers in diabetic rats. *Endocrine*, 43(3):564-70.
- 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.
12. Kyu H.H., Bachman V.F., Alexander L.T., Mumford J.E., Afshin A., Estep K., Veerman J.L., Delwiche K., Iannarone M.L., Moyer M.L., Cercy K., Vos T., Murray C.J., Forouzanfar M.H. 2016. Physical activity and risk of breast cancer, colon cancer, diabetes, ischemic heart disease, and ischemic stroke events: systematic review and dose-response meta-analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *BMJ*, 354:i3857.
13. Maiese K., Chong Z.Z., Shang Y.C., Wang S. 2012. Targeting disease through novel pathways of apoptosis and autophagy. *Expert Opinion on Therapeutic Targets*, 16(12):1203-1214.
14. Maury E., Brichard S. 2010. Adipokine dysregulation, adipose tissue inflammation and metabolic syndrome. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 314(1):1-16.
15. Mirr M., Owecki M. 2021. An Update to the WISP-1/CCN4 role in obesity, insulin resistance and diabetes. *Medicina*, 57(2):100.
16. Murahovschi V., Pivovarova O., Ilkavets I., Dmitrieva R.M., Döcke S., Keyhani-Nejad F., Gögebakan Ö., Osterhoff M., Kemper M., Hornemann S., Markova M., Klötting N., Stockmann M., Weickert M.O., Lamounier-Zepter V., Neuhaus P., Konradi A., Dooley S., von Loeffelholz C., Blüher M., Pfeiffer A.F., Rudovich N. 2014. WISP1 is a novel adipokine linked to inflammation in obesity. *Diabetes*, 2014:DB-140444.
17. Murahovschi V., Pivovarova O., Ilkavets I., Dmitrieva R.M., Döcke S., Keyhani-Nejad F., Gögebakan Ö.,

## The Effect of Eight Weeks of Aerobic Exercise on the Plasma Levels of WISP-1 and WISP-2 in Diabetic and Healthy Rats

Mehdi Karimi<sup>1</sup>, Saman Pashaei<sup>1\*</sup>, Ayoub Saeidi<sup>2</sup>

1-Department of Physical Education and Sport Sciences, Saghez Branch, Islamic Azad University, Saghez, Iran

2- Department of Physical Education and Sport Sciences, Faculty of Humanities and Social Sciences, University of Kurdistan, Sanandaj, Kurdistan, Iran

### Abstract

Diabetes and related diseases are one of the leading causes of death in the world. The aim of this study was to evaluate the effect of eight weeks of moderate intensity aerobic exercise on plasma levels of WISP-1 and WISP-2 in streptozotocin-induced diabetic rats. Forty male Wistar rats were randomly divided into 4 groups: control, control + diabetes, training, training + diabetes after getting acquainted with the new environment and how to work on the treadmill. The training program for the 8-week training group was: 5 sessions per week of running on a rodent treadmill for 60 minutes at a speed of 25 meters per minute was equivalent to 50 to 60% Vo<sub>2</sub>max. Blood samples were taken from the subjects of all research groups 48 hours after the last training session and were used to analyze the indicators. One-way analysis of variance and Tukey's post hoc test were used for comparison between groups for data analysis. The results of one-way analysis of variance showed that there was a significant difference between the groups in relation to WISP2 and WISP-2 levels (P = 0.001). Conclusion: Based on the present findings, it can be stated that moderate intensity aerobic exercise can also be effective in modulating plasma levels of WISP-1 and WISP-2 in diabetes.

**Keywords:** WISP-1, WISP-2, Aerobic exercise, Diabetic rat.