

## The effect of moderate intensity continuous training on the plasma level of (DPP4) and WISP-1 in obese women with type 2 diabetes

Solmaz Babaei <sup>1</sup>

Receive 2024 October 23; Accepted 2025 January 06

### Abstract

**Aim:** The study aimed to investigate the impact of moderate-intensity interval training on serum levels of Dipeptidyl Peptidase-4 (DPP-4) and WISP-1 in obese women with type 2 diabetes. **Methodology:** This semi-experimental research utilized a pre-test and post-test design. The sample consisted of 40 obese women diagnosed with type 2 diabetes, with a body mass index (BMI) of  $30.1 \pm 0.74$  kg/m<sup>2</sup>. Participants were randomly divided into two groups of 20: an experimental group and a control group. The experimental group engaged in moderate-intensity interval training at 60% of their heart rate reserve for 12 weeks, attending three 60-minute sessions each week. Body composition and biochemical markers were assessed before and after the training program. Data analysis was conducted using two-way ANOVA and paired t-tests. **Result:** The results indicated significant differences in serum levels of DPP-4 ( $p = 0.001$ ) and WISP-1 ( $p = 0.001$ ), body weight ( $p = 0.001$ ), and BMI ( $p = 0.001$ ) between the experimental and control groups. Additionally, after 12 weeks of moderate-intensity interval training, there was a significant reduction in DPP-4 ( $p = 0.001$ ) and WISP-1 levels ( $p = 0.001$ ), body weight ( $p = 0.001$ ), and BMI ( $p = 0.001$ ) in the post-test compared to the pre-test. A significant correlation was also found between the changes in DPP-4 and WISP-1 concentrations after the training period ( $p = 0.001$ ). **Conclusion:** The findings suggest that moderate-intensity interval training significantly modulates pro-inflammatory cytokines such as DPP-4 and WISP-1, indicating a meaningful impact on factors influencing the management of type 2 diabetes conditions.



Scan this QR code to see the accompanying video, or visit [jahssp.azaruniv.ac.ir](http://jahssp.azaruniv.ac.ir)

1. Department of Sports Sciences, Faculty of Humanities, University of Maragheh, Maragheh, Iran.  
**\*(corresponding author)**  
(s.babaei@maragheh.ac.ir)

**Keywords:** DPP-4, WISP-1, obese women, type 2 diabetes

*Cite as:* Babaei, Solmaz . The effect of moderate intensity continuous training on the plasma level of (DPP4) and WISP-1 in obese women with type 2 diabetes. Applied Health Studies in Sport Physiology. 2025; 12(2): 127-136.

**Owner and Publisher:** Azarbaijan Shahid Madani University

**Journal ISSN (online):** 2676-6507

**Access Type:** Open Access

**DOI:** 10.22049/jahssp.2024.30086.1695

:

## Extended abstract

### Background

Type 2 diabetes is one of the most common endocrine disorders, affecting approximately 6% of the population worldwide. It is a multifactorial and complex disease that is rooted in insulin resistance, adipose tissue and fatty liver, and impaired insulin secretion. Researchers have attributed the pathological effects of obesity, including the occurrence of type 2 diabetes, to changes in adipokines levels. Therefore, adipokines have attracted considerable attention for therapeutic strategies for obesity and related metabolic disorders, including type 2 diabetes, due to their role in regulating appetite and satiety, energy expenditure, endothelial function, blood pressure, insulin resistance, adipogenesis, and fat distribution. Dipeptidyl peptidase-4 (DPP4) is a molecule involved in the regulation of metabolic homeostasis and inflammatory processes and exerts its main function through its enzymatic activity. On the other hand, adipose tissue is not just a tissue for storing energy in the form of triglycerides, and through the secretion of adipokines, it can affect the function of various organs of the body and inflammatory signaling pathways. One of the recently identified adipokines, the mechanism of their influence is somewhat unknown, is the Winglet-type inducible signaling pathway proteins (WISP), also known as CCN4, and is a new adipokine that links obesity to inflammation. It is also an extracellular matrix protein and one of the inflammatory markers secreted by adipose tissue, which plays a role in glucose homeostasis disorders by controlling the activation of AMPK-activated protein kinase. Therefore, due to the inconsistency in the results of studies and the recommendation of the American Diabetes Association to perform moderate-intensity exercise three days a week for weight loss, and also due to the lack of studies, the present study was conducted to investigate the effect of moderate-intensity interval training on changes in dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4) and WISP-1 in obese women with type 2 diabetes.

### Materials and Methods

The present study was applied and quasi-experimental with a pre-test and post-test design with a control group. The statistical population of the present study consists of obese women with type 2 diabetes in Urmia city. The moderate-intensity continuous exercise group was performed on a treadmill for 12 weeks, 3 sessions per week. The moderate-intensity continuous exercise session included 15 minutes of warm-up, 30 minutes of running at an intensity of 45 to 60 percent of the heart rate reserve, and 15 minutes of cool-down. Heart rate reserve = (maximum heart rate - resting heart rate / 65% of resting heart rate) In the first session, the exercise began at an intensity of 45 percent of the heart rate reserve, and gradually, as the subjects' fitness improved, the exercise intensity was increased by 5 percent each week, and after the subjects reached an intensity of 60 percent of the heart rate reserve, this condition was maintained until the end of the protocol. DPP4 was measured by the Biomedical Group Australia kit with a sensitivity of 0.23 mg/ml and by ELISA method. Before starting the work, the kit was placed at laboratory temperature for 20 minutes to reach ambient temperature. Then, according to the instructions of the relevant kit and after several steps of adding standard solution, RBP4 antibody and Stop solution (and washing by incubation with Faithful-China device), finally using the ELISA reader state fax2100-USA with a sensitivity of 0.52 at a wavelength of 450 nm, the DPP4 concentration of each sample was measured and the results obtained were recorded. Serum WISP-1 level was measured using the ELISA method and a commercial kit from Elabscience with a sensitivity of 0.58 made in China.

### Statistical analysis

The normality of the data distribution was confirmed using the Shapiro-Wilk test. For comparison between groups, analysis of variance with between-group factor (2\*2) was used, and for comparison of intra-group changes after the test compared to the pre-test, paired t-test was used. For data analysis, SPSS statistical software version 22 was used at a significance level of  $p \leq 0.05$ .

### Results

Anthropometric data of the research subjects in the two experimental and control groups in two pre-test and post-test are listed in Table 1. The results showed that 12 weeks of continuous moderate-intensity exercise was associated with a significant decrease in body weight, BMI, and body fat percentage in the experimental group compared to the control group. Also, in the intra-group study, the results of the dependent t-test showed that 12 weeks of continuous moderate-intensity exercise in the experimental group was associated with a significant decrease in weight ( $p=0.001$ ), BMI ( $p=0.001$ ), and body fat percentage ( $p=0.001$ ) in the post-test compared to the pre-test. Based on the results of analysis of variance, it was determined that 12 weeks of moderate-intensity continuous exercise was associated with a significant decrease in serum WISP-1 ( $p=0.008$ ) and DPP-4 ( $p=0.001$ ) concentrations in the experimental group compared to the control group.

### Discussion

The results of the present study showed that 12 weeks of moderate-intensity continuous exercise was associated with a significant decrease in WISP-1 and DDP-4. However, the number of studies that have examined the effect of moderate-



intensity continuous exercise on serum levels of WISP-1 and DPP-4 is very limited. WISP1 is a pro-inflammatory adipokine secreted from adipose tissue and plays a significant role in various cellular processes such as proliferation, differentiation, apoptosis, and adhesion, and is also known as a potential target in the development of type 2 diabetes. Some studies have shown that serum levels of WISP-1 are increased in patients with type 2 diabetes compared to healthy individuals. Despite all these interpretations, there are studies that have shown that there is no significant difference in serum levels of WISP-1 in diabetics and healthy individuals. Therefore, it can be said that there is a possible relationship between DPP-4 and increased reliance on fat as an energy source after exercise and improvement in glucose tolerance, and there is a relationship between lipid metabolism and insulin resistance. As a result, the reduction of DPP-4 caused by physical activity reduces the risk of metabolic syndrome. However, the present study had limitations, including the lack of precise control of the subjects' nutrition during the study, which could have affected the results of the study.

### Article message

The results of the present study showed that moderate-intensity interval training down-regulates DPP-4 and WISP-1 in people with type 2 diabetes. Therefore, continuous training can be an effective strategy in people with type 2 diabetes. However, the mechanism by which exercise training reduces serum levels of DPP-4 and WISP-1 is not well defined and requires further research in the future to clarify the ambiguities.

## مطالعات کاربردی تندرستی در فیزیولوژی ورزش

سال دوازدهم، شماره دوم؛

بایز و زمستان ۱۴۰۴؛ صفحات ۱۳۶-۱۲۷

Open Access

مقاله پژوهشی

## تاثیر تمرینات تداومی با شدت متوسط بر سطح سرمی دی پپتیدیل پپتیداز ۴ و WISP-1 در زنان چاق مبتلا به دیابت نوع ۲

سولماز بابایی<sup>۱\*</sup>

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۳/۱۰/۱۷

تاریخ دریافت: ۱۴۰۳/۰۸/۰۲

## چکیده

**هدف:** دیابت نوع ۲ با افزایش سطح فاکتورهای التهابی سیستمیک همراه است که موجب اختلال در عملکرد انسولین می‌شود بنابراین هدف از تحقیق حاضر بررسی تاثیر تمرین تناوبی با شدت متوسط بر سطح سرمی دی پپتیدیل پپتیداز ۴ و WISP-1 در زنان چاق مبتلا به دیابت نوع ۲ بود. **روش شناسی:** پژوهش حاضر از نوع نیمه تجربی با طرح پیش آزمون و پس آزمون بود. جامعه آماری شامل ۴۰ زن چاق مبتلا به دیابت نوع ۲ با میانگین سنی  $43.2 \pm 1.32$  و میانگین شاخص توده بدنی  $30.1 \pm 0.74$  کیلوگرم بر متر مربع بودند. آزمودنی‌ها به طور تصادفی در دو گروه ۲۰ نفری تجربی و کنترل قرار گرفتند. گروه تجربی، تمرینات تناوبی با شدت متوسط را با شدت ۶۰ درصد ضربان قلب ذخیره و به مدت ۱۲ هفته، هفته‌ای سه جلسه ۶۰ دقیقه‌ای انجام دادند. قبل و بعد از تمرین شاخص‌های ترکیب بدنی و بیوشیمیایی سنجش شدند. از تحلیل واریانس دو طرفه و تی زوجی برای تحلیل داده‌ها استفاده شد. **یافته‌ها:** نتایج تحقیق حاضر نشان داد که تفاوت معنی‌داری در سطوح سرمی DPP-4 ( $p=0.001$ ) و WISP-1 ( $p=0.001$ )، وزن بدن ( $p=0.001$ ) و شاخص توده بدنی ( $p=0.001$ ) بین گروه تجربی در مقایسه با گروه کنترل وجود داشت. همچنین ۱۲ هفته تمرین تناوبی با شدت متوسط منجر به کاهش معنی‌دار DPP-4 ( $p=0.001$ ) و WISP-1 ( $p=0.001$ )، وزن بدن ( $p=0.001$ ) و شاخص توده بدنی ( $p=0.001$ ) در پس آزمون در مقایسه با پیش آزمون می‌گردد. علاوه بر این ارتباط معنی‌داری بین تغییرات غلظت DPP-4 و WISP-1 بعد از ۱۲ هفته تمرینات تناوبی با شدت متوسط وجود داشت ( $p=0.001$ ). **نتیجه‌گیری:** به نظر می‌رسد انجام تمرینات تناوبی با شدت متوسط با تعدیل سایتوکین‌های پیش التهابی از جمله DPP-4 و WISP-1 تاثیر معناداری بر عوامل موثر در بهبود شرایط بیماری دیابت نوع ۲ دارد.

## واژه‌های کلیدی: DPP-4، WISP-1، زنان چاق، دیابت نوع ۲

**نحوه ارجاع:** بابایی، سولماز: "تاثیر تمرینات تداومی با شدت متوسط بر سطح سرمی دی پپتیدیل پپتیداز ۴ و WISP-1 در زنان چاق مبتلا به دیابت نوع ۲". مطالعات کاربردی تندرستی در فیزیولوژی ورزش. ۱۴۰۴؛ ۱۲ (۲): ۱۳۶-۱۲۷

صاحب امتیاز و ناشر: دانشگاه شهید مدنی آذربایجان

شاپای الکترونیکی: ۲۶۷۶-۶۵۰۷

نوع دسترسی: آزاد

DOI: 10.22049/jahssp.2024.30086.1695



با اسکن QR فوق می‌توانید جزئیات مقاله حاضر را در سایت [www.jahssp.azaruniv.ac.ir](http://www.jahssp.azaruniv.ac.ir) مشاهده کنید.

۱. گروه علوم ورزشی، دانشکده علوم انسانی،

دانشگاه مراغه، مراغه، ایران

(نویسنده مسئول):

(s.babaei@maragheh.ac.ir)



Copyright ©The authors

Publisher: Azarbaijan Shahid Madani University

## مقدمه

دیابت نوع ۲ یکی از شایع‌ترین اختلالات غدد درون‌ریز است که تقریباً ۶ درصد از جمعیت در سراسر جهان را تحت تأثیر قرار می‌دهد (۱) دیابت یک بیماری چند عاملی و پیچیده است که ریشه در مقاومت انسولین، بافت چربی و کبد چرب و اختلال در ترشح انسولین دارد (۲). همچنین منجر به تغییرات پاتولوژیک مختلفی مانند نوروپاتی، نفروپاتی و رتینوپاتی می‌شود و ترکیبی از اختلالات ژنتیکی و عوامل محیطی مانند کم تحرکی و تغذیه نامناسب در بروز این بیماری نقش دارند (۳). از طرفی بافت چربی یک اندام غدد درون‌ریز است که نقش بسیار مهمی در تنظیم متابولیسم بدن دارد و حداقل بخشی از این اثر، مربوط به ترشح پروتئین‌هایی است که آدیپوکین نام دارد، که برخی از آن‌ها به اختلال عملکرد سلول‌های بتا و متعاقباً افزایش مقاومت به انسولین کمک می‌کند و در نهایت پایه‌ای برای توسعه دیابت نوع ۲ ایجاد می‌کند (۳). محققان اثرات پاتولوژیک چاقی از جمله بروز دیابت نوع ۲ را به تغییرات در سطوح آدیپوکین‌ها نسبت داده‌اند (۴، ۵). بنابراین، آدیپوکین‌ها به دلیل نقش در تنظیم اشتها و سیری، مصرف انرژی، عملکرد اندوتلیال، فشار خون، مقاومت به انسولین، آدیپوزنز، توزیع چربی، توجه قابل توجهی را برای راهبردهای درمانی برای چاقی و اختلالات متابولیک مرتبط با آن، از جمله دیابت نوع ۲ به خود جلب کرده‌اند (۶). علاوه بر این سایتوکین‌هایی از بافت چربی ترشح می‌شوند که در مقاومت انسولینی می‌توانند نقش مهمی داشته باشند (۷). دی پپتیدیل پپتیداز ۴ (DPP-4) یک آدیپوکین مترشح‌شده از بافت عضلانی و بافت چربی است که در توسعه سندرم متابولیک نقش دارد (۸). دی پپتیدیل پپتیداز ۴ (DPP4) مولکولی است که در تنظیم هموستاز متابولیک و فرآیندهای التهابی نقش دارد و عملکرد اصلی خود را از طریق فعالیت آنزیمی خود انجام می‌دهد (۹). DPP-4 نشان‌دهنده آنزیمی است که بیشترین نقش را در کاتابولیسم هورمون‌های آندوکرین دارد، بنابراین، فعالیت آن بر اشتها، تعادل انرژی و تنظیم هموستاز گلوکز تأثیر می‌گذارد (۹). در واقع، مهارکننده‌های DPP4 نشان‌دهنده دسته‌ای از عوامل ضد دیابت هستند که به طور گسترده برای درمان دیابت نوع ۲ (T2DM) استفاده می‌شوند (۹). DPP-4 یک آنزیم متصل به غشای گلیکوپروتئین است که به شکل محلول نیز وجود دارد و در همه جا در بدن از جمله عضلات اسکلتی، کلیه، کبد و بافت چربی بیان می‌شود (۱۰). در ابتدا تصور بر این بود که دی پپتیدیل پپتیداز ۴ با فرایندهای ایمنی و التهابی مرتبط است، اما نقش آندوکرینی دی پپتیدیل پپتیداز ۴ بیشتر مورد توجه قرار می‌گیرد زیرا DPP-4 ترشح انسولین از پانکراس را از طریق کاهش عمل پپتید شبه گلوکاگون-۱ (GLP-1) کاهش می‌دهد (۱۱). DPP-4 سیگنالینگ انسولین را در سطح Akt در عضله اسکلتی مختل می‌کند و

به این وسیله منجر به تحمل و افزایش خطر سندرم متابولیک می‌شود (۱۲). از طرفی کمبود DPP-4 بیان PPAR را افزایش می‌دهد که باعث اکسیداسیون چربی و افزایش حساسیت انسولین می‌شود (۱۳). بهادر و همکاران (۱۳۹۸) در تحقیق خود به این نتیجه رسیدند که انجام ۸ هفته تمرینات تناوبی به همراه مصرف ویتامین D باعث کاهش DPP4 در زنان مبتلا به اضافه وزن می‌شود (۸). همچنین کریستین بامیر و همکاران (۲۰۱۷) در تحقیق خود به این نتیجه رسیدند که افزایش میزان DPP4 باعث افزایش مقاومت به انسولین و کاهش حساسیت انسولینی می‌شود (۱۴). علاوه بر این نشان داده شده است که کمبود DPP4 بیان PPAR را افزایش می‌دهد که در افزایش اکسیداسیون چربی و حساسیت انسولینی نقش دارد (۱۳). با این حال نقش انجام فعالیت ورزشی بر DPP-4 کمتر مورد بررسی قرار گرفته است.

از طرفی بافت چربی صرفاً بافتی برای ذخیره انرژی به صورت تری-گلیسرید نیست و به واسطه ترشح آدیپوکین‌ها می‌تواند بر عملکرد اندام‌های مختلف بدن و مسیرهای پیام‌رسان التهابی تأثیرگذار باشد (۱۵). یکی از آدیپوکین‌هایی که اخیراً شناسایی شده است و سازوکار تأثیرگذاری آن‌ها تا حدودی ناشناخته است پروتئین‌های مسیر سیگنالینگ القائی نوع وینگلت ۲ (WISP) می‌باشد که به CCN4 (Cysteine-rich protein61) Connective and Nephroblastoma tissue growth factor overexpressed gene نیز شناخته می‌شود و آدیپوکین جدیدی است که چاقی را به التهاب مرتبط می‌کند (۱۶) همچنین به عنوان یک پروتئین ماتریکس خارج سلولی و از جمله شاخص‌های التهابی مترشح‌شده از بافت چربی است که با کنترل فعال شدن پروتئین کیناز فعال شده با AMPK در اختلال هموستاز گلوکز نقش دارد (۱۷). در زمان چاقی، WISP1 قابلیت ماکروفاژها را به فنوتیپ پیش التهابی تغییر می‌دهد و باعث افزایش ترشح سایتوکین‌های پیش التهابی می‌شود (۱۸). در افراد چاق، سطح سرمی WISP1 و بیان آن در بافت چربی به ویژه بافت چربی احشایی افزایش می‌یابد (۷). که تأثیر بسیاری بر متابولیسم گلوکز و مقاومت انسولین دارد و عملکردهای مهمی در وضعیت متابولیک بدن ایفا می‌کند (۱۹). در یک مطالعه، بیان شده است که کاهش وزن، منجر به کاهش بیان WISP-1 در بافت چربی زیر جلدی و گردش خون می‌شود (۱۶). همچنین گزارش شده است که سطوح WISP-1 به طور قابل توجهی در افراد مبتلا به دیابت ۲ و دیابت بارداری افزایش یافته است و به طور مستقیم با مقاومت به انسولین، گلوکز ناشتا و انسولین ناشتا ارتباط دارد (۳). علاوه بر این، WISP-1 عملکرد انسولین را در سلول‌های عضلانی اسکلتی انسان و سلول‌های کبد موش، با مهار فسفوریلاسیون گیرنده انسولین، Akt و پایین‌دست گلیکوژن سنتاز کیناز β۳، FOXO1 و کیناز

سابقه بیماری‌های قلبی و عروقی تعداد ۴۰ نفر آزمودنی بر اساس معیارهای ورود برای شرکت در تحقیق انتخاب شدند و در دو گروه ۲۰ نفره (کنترل و تجربی) تقسیم شدند. معیارهای ورود به مطالعه شامل سن ۳۵-۴۵ سال، عدم ابتلا به بیماری‌های مزمن (بیماری‌های قلبی و عروقی، ناراحتی‌های کلیوی، بیماری‌های گوارشی و یا هرگونه مشکلی که شرکت در فعالیت بدنی را محدود می‌کند)، دارا بودن شاخص توده بدنی مساوی یا بالای ۳۰، دور کمر بیشتر از ۸۵/۰ و عدم داشتن سابقه ورزشی طی شش ماه اخیر، نداشتن سابقه اختلال خواب، غیر سیگاری بودن، یائسه نبودن و معیار خروج از مطالعه عبارتند از غیبت بیش از دو جلسه متوالی در برنامه ورزشی، بروز حادثه، آسیب دیدگی، ابتلا به بیماری که بر شرکت موثر آزمودنی‌ها در جلسات تمرینی اثر گذار باشد. در یک جلسه جداگانه بعد از انجام معاینات پزشکی، هدف از انجام پژوهش و نحوه اجرای آن برای آزمودنی‌ها شرح داده شد. قبل از شروع مطالعه تمامی آزمودنی‌ها توسط پزشک متخصص معاینه شدند و مجوز انجام فعالیت‌های ورزشی برایشان صادر گردید. شاخص‌های آنترپومتریک مانند قد، وزن و شاخص توده بدن، قبل و بعد از پروتکل تمرینی اندازه‌گیری شد. نمونه‌گیری خون در دو مرحله (۲۴ ساعت قبل از جلسه تمرین و ۴۸ ساعت بعد از آخرین جلسه تمرین) پس از ۱۰ الی ۱۲ ساعت ناشتایی بین ساعت ۸ الی ۱۰ صبح انجام گرفت. خونگیری از آزمودنی‌ها در حالت نشسته و به میزان ۱۰ میلی لیتر از ورید بازویی آزمودنی‌ها توسط متخصص انجام شد. نمونه‌های خونی به دست آمده پس از ۵ دقیقه قرار گرفتن در دمای محیط و به دست آمدن لخته خون، برای جداسازی سرم با سرعت ۳۰۰۰ دور محیط و به مدت ۱۰ دقیقه سانتریفوژ گردید.

### پروتکل تمرینی

گروه تمرین تداومی با شدت متوسط به مدت ۱۲ هفته و به صورت ۳ جلسه در هفته، بر روی نوارگردان انجام شد. جلسه فعالیت تداومی با شدت متوسط شامل ۱۵ دقیقه گرم کردن، ۳۰ دقیقه دویدن با شدت ۴۵ الی ۶۰ درصد ضربان قلب ذخیره کارون و ۱۵ دقیقه سرد کردن بود.

ضربان قلب ذخیره = (ضربان قلب بیشینه - ضربان قلب استراحت) \* ۶۵٪  
ضربان قلب استراحت

در اولین جلسه، تمرین با شدت ۴۵ درصد ضربان قلب ذخیره آغاز شد و به تدریج با پیشرفت آمادگی آزمودنی‌ها، هر هفته ۵ درصد بر شدت تمرین افزوده شد و پس از رسیدن آزمودنی‌ها به شدت ۶۰ درصد ضربان قلب ذخیره، این وضعیت تا پایان پروتکل حفظ شد (۲۴). گرم کردن و سرد کردن در هر جلسه برای هر گروه تمرینی شامل ۱۵ دقیقه فعالیت‌های سبک همراه با کشش ایستا و پویا بود و ضربان قلب آزمودنی‌ها با استفاده

p70S6 مختل می‌کند و باعث تحریک ساخت گلیکوزن می‌شود. بنابراین، بیان بیش از حد WISP-1 ممکن است به پاتوژنز و پیشرفت مقاومت به انسولین کمک کند (۳).

چاقی و اختلالات متابولیکی مرتبط با آن در نتیجه‌ی سبک زندگی غیرفعال و بی تحرکی جسمانی شناخته شده است و کاهش سطح فعالیت بدنی همراه با بیماری‌هایی مانند دیابت همراه است زیرا عضله‌ی اسکلتی یکی از مهمترین محل‌ها برای برداشت گلوکز خون بوده و مقاومت انسولین عضله‌ی اسکلتی یکی از مهمترین علل بروز دیابت نوع ۲ می‌باشد (۲۰). در نتیجه فعالیت بدنی می‌تواند به عنوان یک راهکار درمانی کم خطر و مقرون به صرفه در کنترل بیماری دیابت نوع ۲ باشد. به طوری که انجام فعالیت‌های ورزشی با افزایش انتقال دهنده گلوکز به سطح سلول و تحریک برداشت عضلانی گلوکز مستقل از انسولین نقش مهمی را در کنترل هموستاز گلوکز و بهبود حساسیت به انسولین دارد (۲۱). همچنین انجام فعالیت‌های ورزشی باعث آزادسازی سایتوکین‌های ضدالتهابی و کاهش سایتوکین‌های پیش التهابی شده و موازنه التهابی بدن را تعدیل می‌کند و باعث می‌شود که حساسیت انسولینی افزایش یابد (۲۲). به طوری که انجام ۱۲ هفته تمرینات مقاومتی باعث کاهش WISP1 و بهبود مقاومت انسولینی در آزمودنی‌ها شده است (۲۳). همچنین محققان در تحقیق خود بیان کردند که تمرینات تداومی باعث کاهش سطح سرمی WISP1 در مردان مبتلا به دیابت نوع ۲ می‌شود، با این همه، محققین کاهش غیر معنی‌دار سطح WISP1 را در دختران دارای اضافه وزن بعد از هشت هفته تمرین تداومی نشان دادند (۲۰). بنابراین با توجه به تناقض در نتایج مطالعات و نظر به توصیه انجمن دیابت آمریکا مبنی بر انجام تمرینات ورزشی با شدت متوسط سه روز در هفته جهت کاهش وزن و همچنین به علت فقدان مطالعات انجام یافته با هدف بررسی تاثیر تمرینات تناوبی با شدت متوسط بر تغییرات دی پپتیدیل پپتیداز ۴ (DPP-4) و WISP-1 در زنان چاق مبتلا به دیابت نوع ۲ مطالعه‌ی حاضر انجام شد.

### روش پژوهش

مطالعه‌ی حاضر از نوع کاربردی و به روش نیمه تجربی با طرح پیش آزمون و پس آزمون با گروه کنترل اجرا شد. جامعه‌ی آماری تحقیق حاضر را زنان چاق مبتلا به دیابت نوع ۲ شهرستان ارومیه، تشکیل می‌دهند. تمام مراحل اجرای تحقیق حاضر مطابق با دستورالعمل هلسینکی شامل، مطلع بودن آزمودنی‌ها از تمام مراحل اجرای پژوهش، محرمانه نگه داشتن تمام اطلاعات شخصی آزمودنی‌ها، اجرا شد و این اطمینان به آزمودنی‌ها داده شد که در صورت عدم همکاری می‌توانند در هر مرحله از آزمون خارج شوند. بر این اساس، پس از ارزیابی‌های بالینی اولیه شامل شرح حال،

شرکت در تحقیق انصراف دهند. مطالعه حاضر زیر نظر پزشک متخصص و انجمن دیابت انجام شده است.

### یافته‌ها

اطلاعات آنتروپومتری آزمودنی‌های تحقیق در دو گروه تجربی و کنترل در دو نوبت پیش‌آزمون و پس‌آزمون در جدول ۱ ذکر شده است. نتایج نشان داد اجرای ۱۲ هفته تمرین تداومی با شدت متوسط با کاهش معنی‌دار وزن بدن، BMI و درصد چربی بدن در گروه تجربی در مقایسه با گروه کنترل همراه بود (جدول ۱).

همچنین در بررسی درون‌گروهی، نتایج آزمون تی وابسته نشان داد که انجام ۱۲ هفته تمرینات تداومی با شدت متوسط در گروه تجربی با کاهش معنی‌دار وزن ( $p=0/001$ )، BMI ( $p=0/001$ ) و درصد چربی بدن ( $p=0/001$ )، در پس‌آزمون در مقایسه با پیش‌آزمون همراه بود.

جدول ۱: ویژگی‌های آنتروپومتریکی (میانگین  $\pm$  انحراف استاندارد) گروه‌های پژوهش

| متغیر                      | مرحله | تجربی            | کنترل            | P     |
|----------------------------|-------|------------------|------------------|-------|
| وزن<br>آزمون               | پیش   | ۸۸/۱ $\pm$ ۱۲/۸۱ | ۸۹/۰ $\pm$ ۷۶/۶۳ | ۰/۰۰۱ |
|                            | پس    | ۸۱/۰ $\pm$ ۱۴/۴۵ | ۸۹/۲ $\pm$ ۶۴/۹۵ |       |
|                            | P     | ۰/۰۰۱            | ۰/۷              |       |
| شاخص<br>توده‌بدنی          | پیش   | ۳۰/۰ $\pm$ ۱۷/۷۴ | ۳۰/۳ $\pm$ ۱۴/۵۶ | ۰/۰۰۱ |
|                            | پس    | ۲۸/۳ $\pm$ ۹۸/۶۷ | ۳۰/۲ $\pm$ ۳۵/۶۹ |       |
|                            | P     | ۰/۰۰۱            | ۰/۶              |       |
| (کیلوگرم<br>بر<br>مترمربع) | پیش   | ۳۱/۱ $\pm$ ۴۵/۷۵ | ۳۲/۰ $\pm$ ۰۱/۴۳ | ۰/۰۰۱ |
|                            | پس    | ۲۹/۰ $\pm$ ۳۲/۵۴ | ۳۱/۲ $\pm$ ۲۳/۷۸ |       |
|                            | P     | ۰/۰۰۲            | ۰/۸              |       |
| درصد<br>چربی               | پیش   | ۳۱/۱ $\pm$ ۴۵/۷۵ | ۳۲/۰ $\pm$ ۰۱/۴۳ | ۰/۰۰۱ |
|                            | پس    | ۲۹/۰ $\pm$ ۳۲/۵۴ | ۳۱/۲ $\pm$ ۲۳/۷۸ |       |
|                            | P     | ۰/۰۰۲            | ۰/۸              |       |

$P \leq 0/05$  به عنوان سطح معنادار در نظر گرفته شده است.

از ضربان سنج پولار ساخت کشور فنلاند سنجیده شد. گروه کنترل طی این مدت در هیچ برنامه تمرینی منظمی مشارکت نکردند و تنها در پیش‌آزمون و پس‌آزمون مورد بررسی قرار گرفتند. جلسات تمرین در یک باشگاه مجهز به نور و رطوبت مناسب تحت نظر متخصص ورزشی انجام شد. ۴۸ ساعت پس از اتمام آخرین جلسه تمرینی در گروه مداخله، مرحله‌ی دوم خونگیری با همان شرایط اولیه انجام شد. به دلیل ریزش افراد در طی ۱۲ هفته تمرین، در مرحله‌ی دوم از ۳۶ نفر (۱۸ نفر گروه تمرین، ۱۸ نفر گروه کنترل) خونگیری به عمل آمد. نمونه‌های خونی جهت استخراج سرم به آزمایشگاه انتقال داده شد. در نهایت سرم استخراج شده تا زمان اندازه‌گیری در دمای منفی ۲۰ درجه سانتی‌گراد نگهداری شدند. برای اندازه‌گیری متغیرهای وزن و قد آزمودنی‌ها از دستگاه دیجیتالی وزن سنج سکا مدل ۷۶۹ بهره گرفته شد و جهت اندازه‌گیری شاخص توده‌ی بدنی آزمودنی‌ها، دستگاه پرتابل سنجش ترکیب بدن و ترازوی امرون (مدل بی اف، ساخت کشور چین) به کار رفت.

دی پپتیدیل پپتیداز-۴ (DPP4) توسط کیت بیومدیکال گروپ استرالیا با حساسیت ۰/۲۳ میلی گرم بر میلی لیتر و به روش الایزا اندازه‌گیری شد. قبل از شروع کار کیت به مدت ۲۰ دقیقه در دمای آزمایشگاه قرار داده شد تا به دمای محیط برسد. سپس بر اساس دستورالعمل کیت مربوطه و پس از چندین مرحله افزودن محلول استاندارد، آنتی بادی RBP4 و محلول Stop (و شستشو با انکوبه کردن با دستگاه Faithful-China)، نهایتاً با استفاده از دستگاه الایزا ریدر state fax2100-USA با حساسیت ۰/۵۲ در طول موج ۴۵۰ نانومتر غلظت DPP4 هر کدام از نمونه‌ها اندازه‌گیری و نتایج به دست آمده ثبت گردید. سطح سرم WISP-1 با استفاده از روش الایزا و کیت تجاری شرکت Elabscience با حساسیت ۰/۵۸ ساخت کشور چین اندازه‌گیری شد.

### تجزیه و تحلیل آماری

طبیعی بودن توزیع داده‌ها با استفاده از آزمون شاپیروویلیک تأیید شد برای مقایسه‌ی بین گروهی از آزمون آنالیز واریانس با عامل بین گروهی ( $2*2$ ) و در جهت مقایسه تغییرات درون گروهی پس‌آزمون در مقایسه با پیش‌آزمون از آزمون تی زوجی استفاده شد. برای تجزیه و تحلیل اطلاعات از نرم افزار آماری SPSS نسخه‌ی ۲۲ در سطح معنی‌داری  $p \leq 0/05$  استفاده گردید.

### ملاحظات اخلاقی

در مطالعه‌ی حاضر کلیه موازین و ملاحظات اخلاقی رعایت شده است. از همه آزمودنی‌ها رضایت نامه کتبی آگاهانه در پژوهش اخذ گردید. همچنین تمامی آزمودنی‌ها مختار بودند که هر زمانی که بخواهند از ادامه

\*نتایج آزمون تی زوجی (ارزیابی تغییرات درون گروهی پس آزمون در مقایسه با پیش آزمون)

‡ آنالیز واریانس بین دو گروه

مقادیر شاخص‌های سرمی دو گروه تجربی و کنترل در دو نوبت پیش آزمون و پس آزمون در جدول ۲ ذکر شده است.

بر اساس نتایج آنالیز واریانس مشخص شد که اجرای ۱۲ هفته تمرین تداومی با شدت متوسط با کاهش معنی‌دار غلظت سرمی WISP-1 ( $p=0/008$ ) و DPP-4 ( $p=0/001$ ) در گروه تجربی در مقایسه با گروه کنترل همراه بود (جدول ۲).

در بررسی درون گروهی، نتایج آزمون تی زوجی نشان داد اجرای ۱۲ هفته تمرین تناوبی با شدت متوسط در گروه تجربی ضمن کاهش معنی‌دار غلظت سرمی WISP-1 ( $p=0/002$ ) DPP-4 ( $p=0/001$ )، سبب کاهش وزن ( $p=0/001$ ) و شاخص توده بدنی ( $p=0/001$ ) در پس آزمون در مقایسه با پیش آزمون گردید.

بنابر نتایج آزمون همبستگی پیرسون بین تغییرات WISP-1 پس از ۱۲ هفته تمرین تناوبی با شدت متوسط با DPP-4 و درصد چربی بدن ارتباط معنی داری وجود دارد ( $P\leq 0/05$ ) (جدول ۳).

جدول ۲: مقادیر شاخص‌های سرمی (میانگین  $\pm$  انحراف استاندارد) پیش و پس آزمون

| متغیر                            | مرحله     | تجربی                   | کنترل                   | ارزش P ‡ |
|----------------------------------|-----------|-------------------------|-------------------------|----------|
| WISP-1<br>(نانوگرم بر میلی لیتر) | پیش آزمون | $\pm 18/34$<br>$569/43$ | $\pm 18/54$<br>$571/43$ | $0/008$  |
|                                  | پس آزمون  | $\pm 63/02$<br>$473/11$ | $\pm 09/17$<br>$578/58$ |          |
|                                  | *P        | $0/002$                 | $0/9$                   |          |
| DDP-4<br>(واحد/لیتر)             | پیش آزمون | $\pm 15/12$<br>$351/12$ | $\pm 23/65$<br>$349/89$ | $0/001$  |
|                                  | پس آزمون  | $\pm 35/42$<br>$318/17$ | $\pm 18/34$<br>$347/23$ |          |
|                                  | *P        | $0/001$                 | $0/8$                   |          |

$P\leq 0/05$  به عنوان سطح معنادار در نظر گرفته شده است.

\*نتایج آزمون تی زوجی (ارزیابی تغییرات درون گروهی پس آزمون در مقایسه با پیش آزمون)

‡ آنالیز واریانس بین دو گروه

جدول ۳: ضریب همبستگی بین تغییرات سطوح سرمی WISP-1 و DPP-4 با دیگر شاخص‌ها

| متغیر         | DPP-4  |        | WISP-1 |         |
|---------------|--------|--------|--------|---------|
|               | P      | r      | P      | r       |
| وزن بدن       | $0/32$ | $0/12$ | $0/56$ | $0/004$ |
| شاخص توده بدن | $0/31$ | $0/24$ | $0/12$ | $0/053$ |
| درصد چربی     | $0/43$ | $0/15$ | $0/25$ | $0/034$ |

$P\leq 0/05$  به عنوان سطح معنادار در نظر گرفته شده است.

و DPP-4 مورد بررسی قرار گرفته است. با این حال مطالعه‌ای که اثر تمرینات تداومی با شدت متوسط را بر سطح سرمی WISP-1 و DPP-4 انجام شود بسیار محدود است. WISP1 از جمله آدیپوکاین پیش برنده‌ی التهاب است که از بافت‌های چربی ترشح شده و در فرایندهای مختلف

## بحث

نتایج تحقیق حاضر نشان داد که اجرای ۱۲ هفته تمرین تداومی با شدت متوسط (MICT) با کاهش معنی‌دار WISP-1 و DPP-4 همراه بود. در تعداد محدودی از مطالعات اثر تمرینات ورزشی بر سطح سرمی WISP-1



کاهش سطح GLP-1 فعال می‌باشد. DPP4 به عنوان یک آدیپوکاین در تنظیم انسولین و متابولیسم گلوکز شرکت می‌کند (۳۱). افزایش سطح سرمی DPP4 به عنوان یکی از عوامل موثر در بروز اختلال در تحمل گلوکز و تغییرات انسولینی و پیامد آن در دیابت و چاقی مشخص شده است (۱۴).

به طور معنی‌داری حساسیت انسولینی و اکسیداسیون چربی DPP-4 در تنظیم متابولیسم گلوکز و چربی نقش ایفا می‌کند (۳۲). مشاهده شده است که تمرین به طور معنی‌داری موجب کاهش DPP-4 در افراد چاق دارای دیابت نوع ۲ می‌شود این کاهش در DPP-4 به طور معنی‌داری با بهبود حساسیت انسولین و اکسیداسیون چربی مرتبط است. به طوری که ممکن است DPP-4 در تنظیم متابولیسم گلوکز و چربی نقش داشته باشد. مکانیسمی که DPP-4 بوسیله‌ی آن در بهبود حساسیت انسولین بعد از ورزش نقش دارد، هنوز به خوبی مشخص نشده است. لمر و همکاران (۲۰۱۱) در مطالعه‌ی خود نشان دادند که DPP-4 سگنالینگ انسولین عضله‌ی اسکلتی را در سطح فسفوریلاسیون Akt مختل می‌کند (۱۲). ارتباط بین افزایش حساسیت به انسولین و کاهش DPP-4 بعد از تمرینات ورزشی در مطالعات قبلی، نشان می‌دهد که فعالیت‌های بدنی اثر DPP-4 بر جذب گلوکز عضله اسکلتی را کاهش می‌دهد در نتیجه می‌توان بیان کرد که بهبود ناشی از فعالیت‌های بدنی در حساسیت به انسولین ناشی از کاهش تأثیر DPP-4 بر سیگنال دهی انسولین عضله‌ی اسکلتی باشد (۳۳). کاهش در DPP-4 ممکن است در تغییرات حساسیت به انسولین کبد بعد از تمرینات ورزشی نقش داشته باشد. در واقع گزارش شده است که DPP-4 با پاتوژن بیماری کبد چرب غیرالکی مرتبط است (۳۳). رحیمی و همکاران (۲۰۱۷) در تحقیق خود به این نتیجه رسیدند که انجام ۸ هفته تمرینات ورزشی و مصرف مکمل ویتامین D به طور معنی‌داری میزان سطح سرمی DPP-4 را کاهش می‌دهد (۳۴). بهادر و همکاران (۲۰۱۹) در تحقیق خود نشان دادند که انجام ۸ هفته تمرینات تناوبی باعث کاهش معنی‌دار سطح سرمی DPP-4 در افراد مبتلا به اضافه وزن می‌شود (۸). دلویی و همکاران (۲۰۱۷) نیز در تحقیق خود به بررسی سطح DPP-4 در مردان چاق پرداختند و نشان دادند که انجام یک دوره تمرین مقاومتی باعث کاهش سطح سرمی DPP-4 می‌شود (۳۳). در واقع کاهش DPP-4 موازی با تغییرات در بیان PPAR و SREBP-1c بوده که فاکتورهای مهم رونویسی تنظیم اکسیداسیون چربی می‌باشد (۱۳). کاهش DPP-4 سرمی با افزایش اکسیداسیون چربی بعد از ورزش ارتباط معنی‌داری دارد (۳۳). بنابراین می‌توان گفت بین DPP-4 و افزایش اتکا به چربی به عنوان یک منشا انرژی بعد از ورزش و بهبود در تحمل گلوکز یک ارتباط احتمالی وجود دارد و بین متابولیسم لیپید و مقاومت به انسولین ارتباط

سلولی مانند تکثیر، تمایز، آپاپتوز و چسبندگی نقش بسزایی عمل می‌کند و یک هدف بالقوه در توسعه دیابت نوع ۲ نیز شناخته می‌شود (۲۵). به صورتی که برخی از مطالعات نشان دادند که سطح سرمی WISP-1 در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ در مقایسه با افراد سالم افزایش پیدا می‌کند (۲۶، ۲۷). با تمام این تفاسیر مطالعاتی هستند که نشان دادند میزان سطح سرمی WISP-1 در افراد دیابتی و افراد سالم تفاوت معنی‌داری وجود ندارد (۲۸، ۲۹). که می‌توان گفت این احتمال وجود دارد که بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ کنترل مطلوب گلاسمی داشتند که دلیل بروز این تناقض شده است (۲۹). چانگ و همکاران (۲۰۲۰) در تحقیق خود نشان دادند که انجام ۱۲ هفته تمرین ورزشی باعث کاهش سطح سرمی WISP-1 می‌شود، به نظر می‌رسد که ۱۲ هفته تمرین هوازی می‌تواند محرک خوبی برای کاهش این آدیپوکاین باشد در حالی که شواهد نتایج خوبی را به دلیل انجام فعالیت‌های بدنی نشان دادند اما مکانیسم‌های مولکولی نقش بسیار مهمی دارند که به صورت محدود مورد بررسی قرار گرفته است (۲۳). WISP-1 در بافت حساس به انسولین، فسفوریلاسیون گیرنده انسولین و پروتئین کیناز B را کاهش می‌دهد، در نتیجه گلیکوژن سنتتاز کاهش یافته و ژن‌های گلوکونئوتیک در سلول‌های بنیادی مزانشیمی/پیش ساز و همچنین میزان فاکتور رشد شبه انسولین (IGF-1) در سلول‌های بتای پانکراس موش می‌شود (۱۶). اما می‌توان گفت که تنظیم دقیق WISP-1 تا حد زیادی ناشناخته است. همچنین ارتباط معنی‌داری با سطح سرمی WISP-1 و درصد چربی، وزن و دور کمر گزارش شده است و تغییرات وزن، سطح WISP-1 در گردش خون را در بافت چربی تنظیم می‌کند (۲۰). موراوسچی<sup>۱</sup> و همکاران (۲۰۱۵) در تحقیق خود نشان دادند که در زنان، mRNA ژن WISP-1 در بافت چربی زیر جلدی پس از کاهش وزن به طور قابل توجهی کاهش پیدا کرد (۱۶). همچنین مطالعات ساهین<sup>۲</sup> و همکاران (۲۰۱۷)، بارچتتا<sup>۳</sup> و همکاران (۲۰۱۷) در تحقیق خود نشان دادند که ارتباط مستقیمی بین WISP-1 و شاخص توده بدنی وجود دارد (۲۷، ۳۰). و با توجه به اینکه در تحقیق حاضر وزن و شاخص توده بدنی در گروه تجربی پس از ۱۲ هفته تمرین تداومی با شدت متوسط کاهش معنی‌داری داشته است می‌توان یکی از علت‌های کاهش سطح سرمی WISP1 دانست.

نتایج تحقیق حاضر نشان داد که ۱۲ هفته تمرین تداومی با شدت متوسط موجب کاهش معنی‌دار سطح سرمی DPP-4 در گروه تجربی در مقایسه با گروه کنترل شد. پژوهش‌های متعدد نشان دادند که تمرینات ورزشی باعث کاهش معنی‌دار DPP-4 سرم، در افراد دارای اضافه وزن و چاق دارای سندرم متابولیک، می‌شود (۳۱). افزایش میزان DPP4 در کبد باعث افزایش کبد چرب غیرالکی و مقاومت انسولین می‌شود که مربوط به

3. Barchetta

1. Murahovschi

2. Sahin

موثر در افراد مبتلا به دیابت نوع ۲ باشد. با این حال مکانیسمی که تمرینات ورزشی به موجب آن باعث کاهش سطح سرمی DPP-4 و WISP-1 شود به خوبی مشخص نشده است و پژوهش‌های بیشتری را در آینده برای روشن شدن ابهامات پیش رو، می‌طلبد.

### تشکر و قدردانی

از تمامی آزمودنی‌های شرکت کننده و کسانی که ما را در اجرای این تحقیق یاری رساندند، نهایت تشکر و قدردانی را داریم.

### تضاد منافع

نویسندگان این مقاله، هیچ نفع متقابلی از انتشار آن ندارند.

overweight/Obese girls. Journal of Sports and Biomotor Sciences. 2017;9(18):1-12. [In persian]

8. Bahador H, Taghian F. The effect of 8 weeks interval exercises and vitamin D supplementation on plasma levels of dipeptidyl peptidase-4 and retinol binding protein 4 in overweight women. 2019;21(2): 73-82. [In persian]

9. Malin SK, Huang H, Mulya A, Kashyap SR, Kirwan JP. Lower dipeptidyl peptidase-4 following exercise training plus weight loss is related to increased insulin sensitivity in adults with metabolic syndrome. Peptides. 2013;47:142-7.

10. Raschke S, Eckardt K, Bjørklund Holven K, Jensen J, Eckel J. Identification and validation of novel contraction-regulated myokines released from primary human skeletal muscle cells. PloS one. 2013;8(4):e62008.

11. Drucker DJ. Dipeptidyl peptidase-4 inhibition and the treatment of type 2 diabetes: preclinical biology and mechanisms of action. Diabetes care. 2007;30(6):1335-1345

12. Lamers D, Famulla S, Wronkowitz N, Hartwig S, Lehr S, Ouwens DM, et al. Dipeptidyl peptidase 4 is a novel adipokine potentially linking obesity to the metabolic syndrome. Diabetes. 2011;60(7):1917-25.

13. Conarello SL, Li Z, Ronan J, Roy RS, Zhu L, Jiang G, et al. Mice lacking dipeptidyl peptidase IV are protected against obesity and insulin resistance. Proceedings of the National Academy of Sciences. 2003;100(11):6825-30.

14. Baumeier C, Saussenthaler S, Kammel A, Jähnert M, Schlüter L, Hesse D, et al. Hepatic DPP4 DNA methylation associates with fatty liver. Diabetes. 2017;66(1):25-35.

وجود دارد (۳۵). در نتیجه کاهش DPP-4 ناشی از انجام فعالیت‌های بدنی خطر سندرم متابولیک را کاهش می‌دهد. با این وجود، تحقیق حاضر دارای محدودیت‌هایی بود از جمله عدم کنترل دقیق تغذیه آزمودنی‌ها طی تحقیق که می‌توانست بر نتایج تحقیق تأثیر بگذارد. این نقطه ضعف پژوهشی، می‌تواند پیشنهادی برای مطالعات آینده به منظور اندازه‌گیری دقیق این شاخص‌ها در افراد چاق و مبتلا به دیابت نوع ۲ باشد.

### نتیجه‌گیری

نتایج تحقیق حاضر نشان داد که تمرینات تناوبی با شدت متوسط موجب تنظیم کاهشی DPP-4 و WISP-1 در افراد مبتلا به دیابت نوع ۲ می‌شود. از این رو تمرینات تداومی می‌تواند به عنوان یکی از راهبردهای

### Reference

1. Tanimura Y, Aoi W, Mizushima K, Higashimura Y, Naito Y. Combined treatment of dipeptidyl peptidase-4 inhibitor and exercise training improves lipid profile in KK/Ta mice. Experimental Physiology. 2019;104(7):1051-60.
2. Abednatanzi H, Gholami M. Study of liver damage from mir-423-5p and Akt2-FAM3a pathway HIIT and royal jelly in type 2 diabetic rats. Iranian Journal of Diabetes and Metabolism. 2024;24(1):34-46. [In persian]
3. Tayebi SM, Saeidi A, Shahghasi R, Golmohammadi M. The eight-week circuit resistance training decreased the serum levels of WISP-1 and WISP-2 in individuals with type 2 diabetes. Annals of Applied Sport Science. 2023;11(4):1-9. [In persian]
4. Daniele G, Guardado Mendoza R, Winnier D, Fiorentino T, Pengou Z, Cornell J, et al. The inflammatory status score including IL-6, TNF- $\alpha$ , osteopontin, fractalkine, MCP-1 and adiponectin underlies whole-body insulin resistance and hyperglycemia in type 2 diabetes mellitus. Acta diabetologica. 2014;51:123-31.
5. Falcao-Pires I, Castro-Chaves P, Miranda-Silva D, Lourenco AP, Leite-Moreira AF. Physiological, pathological and potential therapeutic roles of adipokines. Drug discovery today. 2012;17(15-16):880-9.
6. Blüher M. Adipokines—removing road blocks to obesity and diabetes therapy. Molecular metabolism. 2014;3(3):230-240
7. Bahreini A, Fathi R. Comparing the Effect of eight weeks of interval and continuous aerobic training on serum levels of WISP1 and TNF- $\alpha$

Cell Communication and Signaling. 2020;14(1):101-9.

27. Sahin Ersoy G, Altun Ensari T, Subas S, Giray B, Simsek EE, Cevik O. WISP1 is a novel adipokine linked to metabolic parameters in gestational diabetes mellitus. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine*. 2017;30(8):942-6.

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

29. Tacke C, Aleksandrova K, Rehfeldt M, Murahovschi V, Markova M, Kemper M, et al. Assessment of circulating Wnt1 inducible signalling pathway protein 1 (WISP-1)/CCN4 as a novel biomarker of obesity. *Journal of cell communication and signaling*. 2018;12(3):539-48.

30. Barchetta I, Cimini FA, Capoccia D, De Gioannis R, Porzia A, Mainiero F, et al. WISP1 is a marker of systemic and adipose tissue inflammation in dysmetabolic subjects with or without type 2 diabetes. *Journal of the Endocrine Society*. 2017;1(6):660-70.

31. Gregg EW, Shaw JE. Global health effects of overweight and obesity. *Mass Medical Soc*; 2017. p. 80-1.

32. Azali A, Gholami F. Effect of aerobic training on retinol binding protein-4 and insulin resistance in women with metabolic syndrome. *Metabolism and Exercise A Bioannual Journal*. 2015;2016(5):15. [In persian]

33. Abbassi-Dalooi A, Shaghi R, Ahmadi M, Kohanpour MA. determine the effects of resistance training on serum levels of GLP-1, DPP-4 and insulin resistance in obese men. *Journal of Sport and Exercise Physiology*. 2017;10(1):21-30. [In persian]

34. Rahimi N, Sharif MAS, Goharian AR, Pour AH. The effects of aerobic exercises and 25 (OH) D supplementation on GLP1 and DPP4 level in type II diabetic patients. *International Journal of Preventive Medicine*. 2017;8(1):56. [In persian]

35. Samuel VT, Shulman GI. Mechanisms for insulin resistance: common threads and missing links. *Cell*. 2012;148(5):852-7.

15. Ouchi N, Parker JL, Lugus JJ, Walsh K. Adipokines in inflammation and metabolic disease. *Nature reviews immunology*. 2011;11(2):85-97.

16. Murahovschi V, Pivovarov O, Ilkavets I, Dmitrieva RM, Döcke S, Keyhani-Nejad F, et al. WISP1 is a novel adipokine linked to inflammation in obesity. *Diabetes*. 2015;64(3):856-66.

17. Fasshauer M, Blüher M. Adipokines in health and disease. *Trends in pharmacological sciences*. 2015;36(7):461-70.

18. Esser N, Legrand-Poels S, Piette J, Scheen AJ, Paquot N. Inflammation as a link between obesity, metabolic syndrome and type 2 diabetes. *Diabetes research and clinical practice*. 2014;105(2):141-50.

19. Grünberg JR, Hammarstedt A, Hedjazifar S, Smith U. The novel secreted adipokine WNT1-inducible signaling pathway protein 2 (WISP2) is a mesenchymal cell activator of canonical WNT. *Journal of biological chemistry*. 2014;289(10):6899-907.

20. Kharghani A, Rezaeian N, Yaghoubi A. Effect of aerobic training on serum levels of WISP1 and TNF- $\alpha$  and insulin resistance in obese men with type 2 diabetes. *Journal of Applied Exercise Physiology*. 2022;18(35):153-64. [In persian]

21. Richter EA, Hargreaves M. Exercise, GLUT4, and skeletal muscle glucose uptake. *Physiological reviews*. 2013.

22. Pedersen BK, Febbraio MA. Muscles, exercise and obesity: skeletal muscle as a secretory organ. *Nature Reviews Endocrinology*. 2012;8(8):457-65.

23. Chang JS, Kim TH, Kong ID. Exercise intervention lowers aberrant serum WISP-1 levels with insulin resistance in breast cancer survivors: A randomized controlled trial. *Scientific reports*. 2020;10(1):10898.

24. Ebrahimi A. The effect of moderate-intensity continuous training Vs. high-intensity interval training on visceral and subcutaneous fats in obese women. *Journal of Rafsanjan University of Medical Sciences*. 2018;16(11):999-1012. [In persian]

25. Davies SR, Davies ML, Sanders A, Parr C, Torkington J, Jiang WG. 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*. 2010;36(5):1129-36.

26. Klimontov VV, Bulumbaeva DM, Fazullina ON, Lykov AP, Bgatova NP, Orlov NB, et al. Circulating Wnt1-inducible signaling pathway protein-1 (WISP-1/CCN4) is a novel biomarker of adiposity in subjects with type 2 diabetes. *Journal of*