

## بررسی اثرات داروی ضدچاقی اریستات بر کبد و بیضه‌ی موش نر نژاد NMRI

فرناز بناکار<sup>۱\*</sup>، کاظم پریور<sup>۱</sup>، پریچهر یغمایی<sup>۱</sup>، هما محسنی کوچصفهانی<sup>۲</sup>

۱- دانشگاه آزاد اسلامی، واحد علوم و تحقیقات، گروه زیست‌شناسی، تهران، ایران

۲- دانشگاه خوارزمی، دانشکده علوم پایه، گروه زیست‌شناسی، تهران، ایران

مسئول مکاتبات: farnab2002@yahoo.com

تاریخ پذیرش: ۹۲/۲/۲۲

تاریخ دریافت: ۹۱/۸/۲

### چکیده

چاقی از مشکلات شایع تهدیدکننده سلامت است که با بسیاری از بیماری‌ها مرتبط بوده، نیازمند درمان می‌باشد. مصرف داروهای ضد چاقی (مانند اریستات) همراه با تعدیل روش زندگی از شیوه‌های درمان است بررسی اثر دارو بر کبد و بیضه به عنوان اندام‌های متابولیکی و تولیدمثلی مهم می‌باشد. اریستات از طریق کاهش سطوح آندروژن‌ها سندرم تخمدان پلی‌کیستیک را بهبود می‌بخشد بنابراین ممکن است استفاده طولانی از آن در مردان چاق به ناباروری بیانجامد. ۲۵ سر موش نر نژاد NMRI با وزن پایه  $4 \pm 24$  گرم به آزمایشگاه منتقل شده پس از یک هفته سازگاری با شرایط اتاق حیوانات به شکل تصادفی به گروه‌های کنترل، چاق شده، شم و تجربی گروه‌بندی شدند تمام گروه‌ها به جز گروه کنترل پس از یک هفته سازگاری با شرایط آزمایشگاه رژیم غذایی پرچرب را مدت شش هفته دریافت کردند و سپس گروه کنترل و چاق مورد بررسی‌های بیوشیمیایی قرار گرفتند درحالی که گروه‌های شم و تجربی با غذای معمولی جوندگان مدت شش هفته دیگر تغذیه شده و طی این مدت به ترتیب روزانه سالیین ایزوتونیک (حلال دارو) و اریستات را با دوز ۹ میلی‌گرم/کیلوگرم/هر سرموش از طریق گاواژ دریافت کردند وزن بدن هر هفته اندازه‌گیری شد. در پایان شش هفته آنالیزهای بیوشیمیایی خون در مورد آنها نیز انجام شدند. سطوح آنزیم‌های کبدی مورد بررسی در گروه چاق به نسبت سایر گروه‌ها افزایش و سطح تستوسترون در این گروه کاهش یافت. در گروه تجربی سطوح آنزیم‌های کبد بهبود نشان دادند، اما نسبت به گروه کنترل بالاتر بودند در این گروه تستوسترون کاهش یافت اما تغییرات از نظر آماری معنی‌دار نبودند ( $p > 0.05$ ).

کلمات کلیدی: چاقی، اریستات، بیضه، کبد، تولیدمثل

### مقدمه

دارد که این نقش را از طریق جذب، ذخیره، آزادسازی و سنتز در جای آن از پیش‌سازهای مختلف نظیر آمینواسیدها ایفا می‌نماید. کبد تعادل همئوستازی گلوکز را از طریق گلوکونئوژنز- گلیکوکوژنولیز حفظ می‌کند و آنزیم‌های گوناگون نقش مهمی در مسیرهای کبدی دارند [۷]. آنزیم‌های آلانین‌آمینو ترانسفراز (ALT) و آسپاراتات آمینوترانسفراز (AST) دو آنزیم مهم کبد محسوب می‌شوند [۱۸]. این دو آنزیم در انتقال آمینواسیدها درگیر می‌شوند. این فرایند اولین مرحله کاتابولیسم آمینو اسیدهای چپ‌گرد است که امکان استفاده از اسکلت کربنی را برای سنتز بدنه کتونی یا گلوکوزی در واکنش‌های مربوطه فراهم می‌کند. ترانس آمینازها طیف وسیعی از

بروز اضافه وزن و چاقی در دهه‌های اخیر یکی از مشکلات عمومی مرتبط با سلامت در جهان است. عواملی نظیر کشیدن سیگار، عدم فعالیت فیزیکی از جمله روش‌های زندگی پرخطر هستند که سبب ایجاد اضافه وزن و سایر مشکلات مربوط به آن می‌شوند. شیوع چاقی به انواع بیماری‌های گوناگون از جمله مقاومت به انسولین، بیماری‌های قلبی عروقی و طیف وسیعی از آسیب‌های کبدی از آسیب‌های بدون نشانه تا مشکلات جدی کبد شامل کبد چرب غیرالکلی و کبد چرب الکلی منجر می‌شود [۱۹]. کاهش وزن در اثر مصرف دارو بر اندام‌های بدن که عملکردهای چندگانه دارند مثل کبد تاثیر مثبت دارد [۱۷]. کبد در تنظیم گلوکز نقشی اساسی

اسیدهای آمینه از جمله اسیدهای آمینه ضروری، غیرضروری گلوکوژنیک، غیرگلوکوژنیک، کتوژنیک، آروماتیک و غیرآروماتیک را شامل می‌شوند و تمام نقاط ورودی چرخه کربس را پوشش می‌دهند [۷]. آلکالین-فسفاتاز نیز یکی دیگر از آنزیم‌های مهم کبد است، سنجش میزان این آنزیم‌ها اطلاعات سودمندی را در مورد تشخیص چاقی یا آسیب‌های جدی کبد فراهم می‌کند [۱۵]. مطالعات نشان داده‌اند که چاقی بر عملکرد سیستم تولیدمثلی جنس نر نیز اثرات مستقل می‌گذارد. کمبود اسپرم و کاهش حرکت آن با افزایش ضریب توده بدنی ارتباط مستقیم دارد [۸]. چاقی می‌تواند اثرات منفی خود را بر باروری مردان از طریق مکانیسم‌های اندوکرینولوژیک، دمایی و ژنتیکی اعمال کند [۱۱]. و متعاقب آن سطوح تستوسترون سرم کاهش می‌یابد [۲]. در مردان چاق نسبت به مردانی با وزن بدن نرمال اسکروتوم در تماس نزدیک با بافت‌های اطراف قرار می‌گیرد و دمای بالاتر آن ممکن است اثرات نامطلوبی بر پارامترهای مربوط به مایع منی داشته باشد [۱۲]. مشخص شده که کاهش تستوسترون مربوط به ژن چاقی (ob gene) با کاهش درون بیضه‌ای هورمون همراه است این امر اسپرماتوزوئیدها را کاهش می‌دهد. میزان *inhibin B* شاخص مهمی برای فرایند اسپرم‌زایی است پس کاهش این هورمون در مردان چاق نشانه آن است که فرایند اسپرم‌زایی تحت تاثیر قرار گرفته است [۲۰]. در این افراد آندروژن بیشتری از طریق آروماتیزه شدن چربی‌های محیطی به استروژن تبدیل می‌شود [۸] و ممکن است غلظت گونادوتروپین‌ها نیز افزایش فیدبک منفی استروژن را سبب شود [۱]. بنابراین کاهش وزن بدن در افراد چاق امری است که لازم است با تعدیل شیوه زندگی مورد توجه قرار گیرد و در مواردی لازم است دارو درمانی در کنار اصلاح شیوه زندگی انجام شود تا نتایج مطلوب بدست آید.

ارلیستات (تراهایدرولیپستاتین) یک مشتق هیدروژنه نیمه-سنتزی است که به صورت طبیعی لیپاز تولید شده به

وسیله *Streptomyces toxytricini* را مهار می‌کند [۹] این ترکیب برای اولین بار از باکتری‌های خاکی به دست آمد. دارو به محل فعال لیپازهای لوله گوارش متصل شده و جذب عمومی چربی‌های غذایی را مهار می‌کند [۱۰]. فقط بخش کمی از دارو پس از مصرف خوراکی جذب می‌شود. پس دارو به شکل وسیعی جهت درمان چاقی مصرف می‌شود و در مطالعات بر ایمن بودن آن تاکید شده است. بنابراین ما در این مطالعه تاثیر ارلیستات را بر کاهش وزن بدن، میزان آنزیم‌های *AST*، *ALT*، آلکالین فسفاتاز و تستوسترون در موش‌های نر بالغ نژاد *NMRI* بررسی کردیم.

#### مواد و روش کار

**گروه‌های مورد مطالعه و شرایط محیط:** موش‌های نر بالغ نژاد *NMRI* با وزن  $24 \pm 4$  گرم از انستیتو پاستور ایران (کرج) خریداری شده و مدت یک هفته به منظور سازش با محیط آزمایشگاه به آب و غذای معمولی جوندگان دسترسی داشتند. شرایط اتاق حیوانات به شرح زیر بود: دمای اتاق حیوانات  $22 \pm 2$  درجه سانتی‌گراد و رطوبت نسبی ۶۰-۵۷ درصد و چرخه ۱۲ ساعت تاریکی/۱۲ ساعت روشنایی.

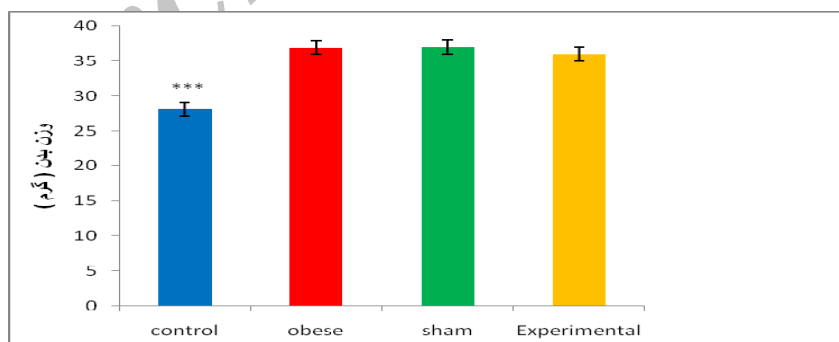
پس از یک هفته موش‌ها به طور تصادفی به چهار گروه تقسیم شدند در هر گروه پنج سر موش شامل گروه کنترل که با آب و غذای معمولی جوندگان مدت شش هفته تغذیه شدند، گروه‌های چاق شده، شم و تجربی که به مدت شش هفته رژیم غذایی پر چرب را دریافت کردند گروه‌های کنترل و چاق شده پس از شش هفته و حدود ۱۲ ساعت ناشتایی به وسیله اتر بیهوش شده خونگیری از قلب آنها انجام شد. نمونه‌های خون پس از آنکه مدت ۳۰ دقیقه ثابت در دمای آزمایشگاه قرار داشتند با دستگاه میکروساتریفوزر یخچال‌دار در  $2500 \text{ rpm}$  قرار داده شدند سپس سرم خون از نمونه‌ها جدا شده در فریزر منهای ۲۰ درجه نگهداری شدند تا در مرحله بعد آنزیم-های *ALP*، *AST*، *ALT* و هورمون تستوسترون به وسیله کیت‌های تجارتي تشخیصی که در مورد سه آنزیم

کنترل از غذای معمولی جوندگان تغذیه می‌کردند، چهار گروه طی مدت مطالعه بدون محدودیت به غذا دسترسی داشتند. همزمان با آغاز تیمار گروه‌های شم و تجربی به ترتیب با سالین ایزوتونیک و اریستات حل شده در سالین، غذای مصرفی این گروه‌ها از رژیم پرچرب به رژیم غذایی معمولی جوندگان تغییر داده شد.

**آنالیز اطلاعات:** نتایج حاصل به صورت داده‌های اولیه به کامپیوتر داده شد سپس مقایسه میانگین‌ها با در نظر گرفتن انحراف معیار (SD) و ( $p < 0.05$ ) انجام شد. سنجش‌های آماری به وسیله تست One-way ANOVA در نرم‌افزار SPSS صورت گرفت و نمودارها با استفاده از برنامه Excel رسم شدند.

#### نتایج

**تغییرات وزن بدن:** وزن بدن در گروه‌های چاق شده، شم و تجربی در مقایسه با گروه کنترل افزایش معنی‌دار نشان داد ( $p < 0.001$ ). این پارامتر پس از مصرف اریستات در گروه تجربی کاهش معنی‌داری نداشت ( $p > 0.05$ ) (شکل ۱).



شکل ۱- تغییرات وزن بدن موش‌ها در گروه‌های مختلف. گروه کنترل (Control)، گروه چاق شده (Obese)، گروه شم (Sham)، گروه تجربی (Experimental) ( $p < 0.001$ \*\*\*).

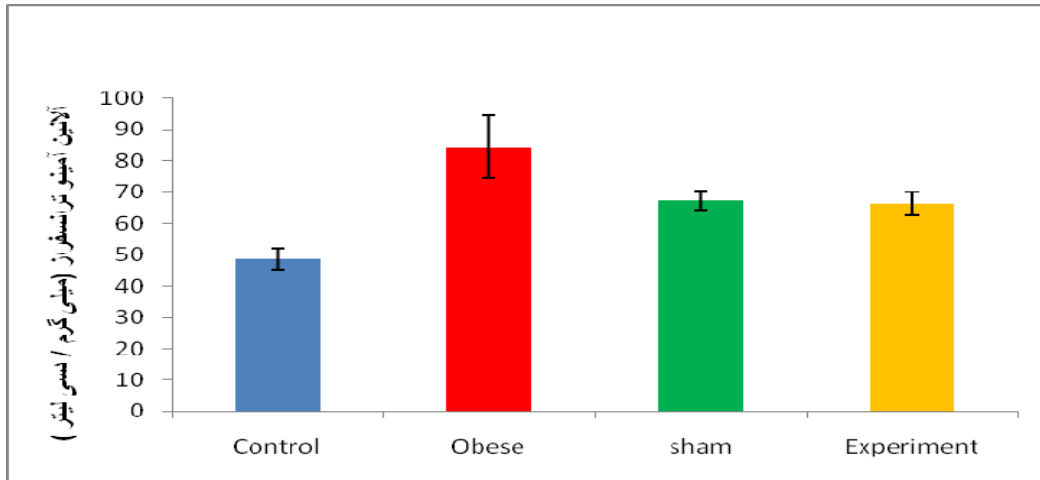
یافت. در گروه شم و تجربی کاهش نسبی سطح آنزیم مشاهده شد، اما این کاهش در گروه تجربی در مقایسه با گروه کنترل قابل توجه نبود. تغییرات سطوح آلانین-

مورد مطالعه از شرکت فراسامد ایران و در مورد تستوسترون از شرکت ELItech فرانسه تهیه شده بودند اندازه‌گیری شوند در حالی که گروه‌های شم و تجربی به ترتیب روزانه دوز  $9 \text{ mg/kg/mouse}$  سالین ایزوتونیک (حلال دارو) و اریستات را از طریق گاواژ مدت شش هفته دریافت کردند (این دو گروه با غذای معمولی جوندگان طی این مدت تغذیه شدند). سپس مراحل خونگیری و آنالیزهای بیوشیمیایی در آنها نیز مانند دو گروه قبل انجام شدند. وزن بدن موش‌ها طی مدت مطالعه هر هفته اندازه‌گیری شد.

**ترکیب رژیم غذایی پرچرب:** ترکیب این رژیم شامل مواد زیر بود: ۱۵ گرم غذای معمولی جوندگان، ۱۰ گرم بادام زمینی بو داده، ۱۰ گرم شکلات شیری [۴] ۵ گرم کرaker کنجدی. این ترکیبات ده برابر شده و با یکدیگر مخلوط شدند ۲۰ گرم کنجد بو داده نیز به ترکیب اضافه شد (مجموع ترکیبات حاوی ۱۸ کیلوژول بر گرم انرژی بودند)، مجموع مواد همراه با آب خمیر شدند و به شکل غذای معمولی جوندگان بریده شده و در مجاورت هوا خشک شدند. گروه‌های چاق شده، شم و تجربی شش هفته از این رژیم غذایی پرچرب تغذیه کردند گروه

**تغییرات سطوح آنزیم‌های ترانس‌آمیناز کبد (ALT و AST):** سطوح آنزیم آلانین آمینو ترانسفراز (ALT) در موش‌های نر چاق شده نسبت به گروه کنترل افزایش

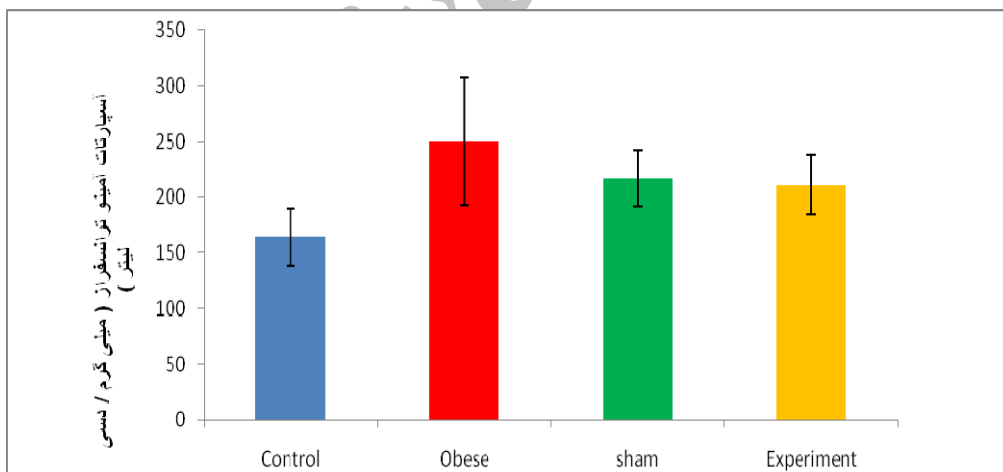
آمینوترانسفراز از نظر آماری معنی دار نبود ( $p > 0.05$ ) (شکل ۲).



شکل ۲- تغییرات سطوح آنزیم آلانین آمینوترانسفراز در موش‌های نر بالغ گروه‌های مختلف. گروه کنترل (Control)، گروه چاق شده (Obese)، گروه شام (Sham)، گروه تجربی (Experimental) ( $P > 0.05$ ). Mean  $\pm$  SEM.

و پس از مصرف ارلیستات و تعدیل رژیم غذایی کاهش نسبی سطح آن مشاهده شد اما این کاهش سطح نسبت به گروه کنترل قابل ملاحظه نبود و تغییرات سطوح آنزیم از نظر آماری معنی دار نبود ( $P > 0.05$ ) (شکل ۳).

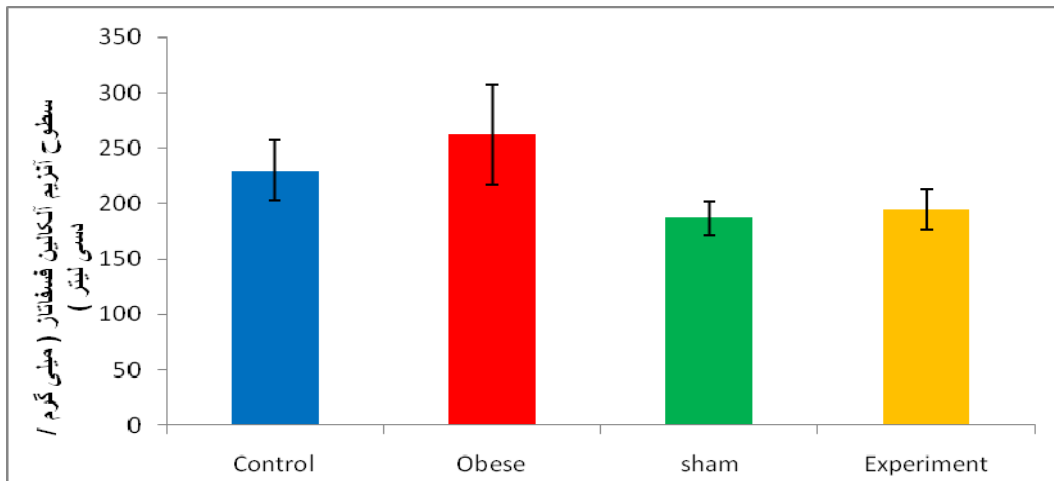
آسپاراتات آمینوترانسفراز (AST): تغییرات سطوح آنزیم آسپاراتات آمینوترانسفراز نیز مشابه آلانین آمینوترانسفراز بود بدین معنا که سطوح این آنزیم نیز در گروه‌های چاق شده، شام و تجربی نسبت به گروه کنترل افزایش نشان داد



شکل ۳- تغییرات سطوح آنزیم آسپاراتات آمینوترانسفراز در موش‌های نر بالغ گروه‌های مختلف. گروه کنترل (Control)، گروه چاق شده (Obese)، گروه شام (sham)، گروه تجربی (Experimental) ( $p > 0.05$ ). Mean  $\pm$  SEM.

های شام و تجربی کاهش نشان داد، این تغییرات نیز معنی دار نبود ( $p > 0.05$ ) (شکل ۴).

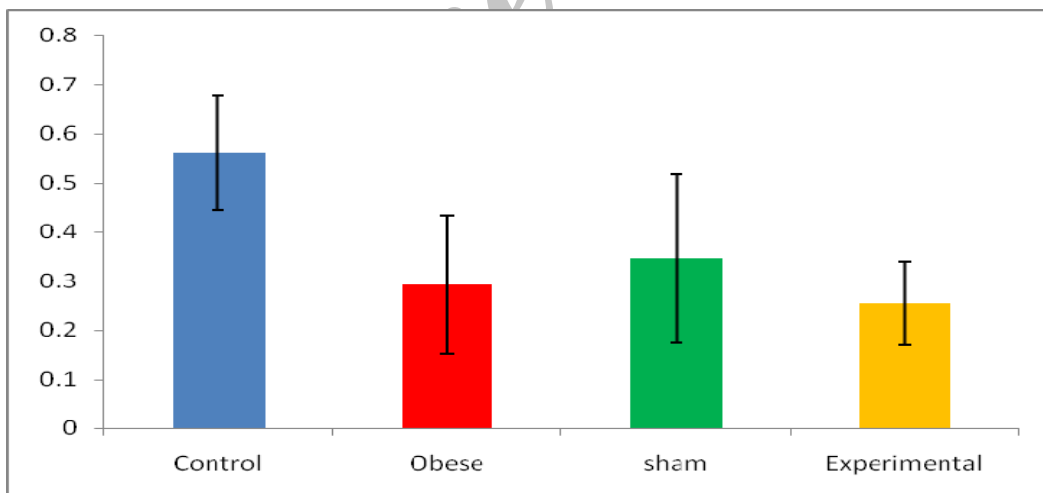
تغییرات سطوح آنزیم آلکالین فسفاتاز: سطوح آلکالین فسفاتاز نیز در گروه چاق شده افزایش یافته و در گروه-



شکل ۴- تغییرات سطوح آنزیم آلکالین فسفاتاز در موش‌های نر بالغ گروه‌های مختلف گروه کنترل (Control)، گروه چاق شده (Obese)، گروه شم (Sham)، گروه تجربی (Experimental) ( $p > 0.05$ ).

تجربی نیز شاهد کاهش سطوح هورمون بودیم، اما این تغییرات از نظر آماری معنی دار نبودند ( $p > 0.05$ ) (شکل ۵).

تغییرات سطوح هورمون تستوسترون: سطوح تستوسترون در موش‌های چاق شده نر نسبت به گروه کنترل کاهش یافت، در موش‌های نر شم افزایش در میزان سطح هورمون مشاهده شد. در حالی که ما در گروه



شکل ۵- تغییرات سطوح تستوسترون در موش‌های گروه‌های مختلف. گروه کنترل (Control)، گروه چاق شده (Obese)، گروه شم (sham)، گروه تجربی (Experimental) ( $p > 0.05$ ) . Mean  $\pm$  SEM

#### بحث

افزایش نشان داد. Demello و همکارانش در سال ۲۰۱۰ از یک رژیم غذایی مشابه رژیم غذایی مطالعه حاضر روی موش سوئیسی نر مدت ۱۵ هفته استفاده کردند با این

افزایش وزن بدن در گروه‌های چاق شده، شم و تجربی به علت مصرف رژیم غذایی پرچرب به مدت شش هفته مطابق انتظار بود و حدود ۵۰٪ نسبت به گروه کنترل

کردند که با نتایج ما در پژوهش حاضر مطابقت دارد [۱۶].

در پژوهش حاضر نیز پس از مصرف دارو کاهش نسبی آنزیم آلکالین فسفاتاز مشاهده شد که مطابق انتظار بود در حالی که Sabuncul و همکارانش در سال ۲۰۰۳ افزایش سطوح آلکالین فسفاتاز را پس از کاهش وزن بدن در اثر مصرف ارلیستات و سیبوترامین مشاهده کردند که این مسأله برخلاف انتظارشان بود و افزایش سطوح آنزیم را ناشی از مورد دیگری دانستند [۱۶] اما متأسفانه به عامل این افزایش غیرقابل انتظار اشاره‌ای نشد.

مطابق مطالعات Hammoud و Gibson در سال ۲۰۰۸ چاقی بر فعالیت سیستم تولیدمثلی مردان اثرات منفی داشته و حتی ممکن است به ناباروری آنها منجر شود آنها به کوچکی سایز اسپرم و عدم تحرک آن به میزان طبیعی اشاره کردند [۸]. در این مطالعه کاهش سطح تستوسترون در موش‌های چاق مشاهده شد. در گروه تجربی بهبود سطح هورمون می‌تواند حاکی از اثر تعدیل رژیم غذایی باشد. کاهش ترشح هورمون که در گروه تجربی مشاهده شد ممکن است به علت اثر ارلیستات بر سطوح آندروژن‌ها باشد همانگونه که Cogswell و همکارانش (۲۰۰۱) و Lawrence و همکارانش (۲۰۰۴) مطرح کردند ارلیستات با اثر بر سطوح آندروژن‌ها و کاهش سطوح آنها اثر مطلوبی بر علائم سندرم تخمدان پلی‌کیستیک در زنان مبتلا ایجاد می‌کند [۳ و ۱۴].

### نتیجه‌گیری

بنابراین کاهش سطح تستوسترون را می‌توان نتیجه اثر ارلیستات بر آندروژن‌ها دانست اما اظهار نظر قطعی در مورد این که نتیجه برآیند تعدیل رژیم غذایی و کاهش وزن بدن در برابر اثر دارو بر سطح تستوسترون چیست به مطالعه دقیق و همه جانبه در این زمینه نیاز دارد.

ارلیستات به عنوان داروی ضدچاقی متداول، سبب کاهش وزن بدن می‌شود به ویژه اگر مصرفش با اصلاح نحوه تغذیه و شیوه زندگی همراه باشد. باید توجه داشت که

روش وزن بدن موش‌ها ۹۶٪ افزایش یافت و میزان افزایش وزن بدن در موش‌های گروه کنترل مورد مطالعه آنها ۵۹٪ تخمین زده شد [۴]. در مطالعه انجام شده توسط Kim و همکارانش (۲۰۰۴) موش‌های نر نژاد C57BL6J که با رژیم غذایی پرچرب مدت ۱۲ هفته تغذیه کرده بودند وزن بدن به ۵۷/۶۳٪ رسید در حالی که موش‌هایی که با رژیم کم چرب تغذیه شده بودند حدود ۳۳/۹۶٪ افزایش وزن نشان دادند [۱۳]. در حالی که تعدیل در مصرف غذای پر چرب در گروه شم و نیز مصرف ارلیستات علاوه بر تعدیل رژیم غذایی در گروه تجربی منجر به کاهش وزن شد. Masheb و Grilo در سال ۲۰۰۷ اثر سیبوترامین، ارلیستات و ترکیب این دو دارو را در درمان بیماران چاق بررسی کردند. نتایج حاکی از آن بودند که مصرف ارلیستات حداکثر ۳۰٪ سبب کاهش وزن بدن شد و اثر ترکیب دو دارو بیشتر از مصرف ارلیستات به تنهایی بود [۶]. Harp نیز در سال ۱۹۹۸ بر تاثیر سی درصدی ارلیستات در کاهش وزن بدن پس از ۱۲ هفته مصرف آن تاکید کرد [۹]. که نتایج پژوهش حاضر نیز موید یافته‌های فوق می‌باشد. تجربیات نشان دادند که در گروه چاق شده افزایشی در سطوح آنزیم‌های ترانس آمیناز کبد (ALT، AST) و نیز آنزیم آلکالین فسفاتاز مشاهده شد (نمودارهای ۲ تا ۴) Di Bonito و همکارانش (۲۰۰۹) و نیز Yueh و همکاران (۲۰۱۱) تاکید کردند که افزایش آلانین آمینو ترانسفراز در افراد چاق نه تنها یکی از شاخص‌های آسیب کبدی است بلکه عاملی برای اختلالات متابولیکی می‌باشد [۵ و ۲۱].

افزایش سطوح آمینوترانسفرازها به‌ویژه آلانین آمینو ترانسفراز در افراد چاق می‌تواند نتیجه تجمع چربی در کبد باشد [۵]. در حالی که پس از مصرف ارلیستات سطوح آنزیم‌ها در گروه‌های شم و تجربی کاهش یافت. Sabuncul و همکارانش (۲۰۰۳) کاهش سطوح دو آنزیم آلانین آمینوترانسفراز و آسپاراتات آمینوترانسفراز در زنان و مردان مبتلا به Steatosis غیرالکلی پس از مصرف ارلیستات و سیبوترامین مشاهده



guided self-help cognitive behavioral therapy. *Behaviour Research and Therapy*, 45: 253-277.

7- Hagopian, K.J., J. Ramsey, R. Weindruch (2003), Caloric restriction increases gluconeogenic and transaminase enzyme activities in mouse liver. *Experimental Gerontology*, 38: 267-278.

8- Hammoud, A.O. and M. Gibson (2008), Impact of male obesity on infertility: a critical review of the current literature. *Fertility and Sterility*, 90: 897-904.

9- Harp, J.B. (1998), An assessment of the efficacy and safety of orlistat for the long-term management of obesity. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 9: 516-521.

10- Hsu, Y.W., D.C. Chu, P.W. Ku, T.H. Liou, P. Chou (2010), Pharmacotherapy for obesity : Past, Present, Future. *Journal of Experimental and Clinical Medicine*, 2: 118-123.

11- Jarow, J.P., J. Kirkland, D.R. Koritnik, WT. Cefalu (1993), Effect of obesity and fertility status on sex steroid levels in men. *Urology*, 42: 171-174.

12- Jung, A., W.B. Schill (2000), Male infertility. Current life style could be responsible for infertility. *MNW Fortschr Med*, 142: 31-33.

13- Kim, S.I., Ji. Sohn Ahn, K.H. Le, Y.S. Le (2004), Hepatic gene expression profiles in a long-term high-fat diet-induced obesity mouse model. *Gene*, 340(1): 99-109.

14- Lawrence, V.J., P.G. Kopelman (2004), Medical consequences of obesity. *Clinics in Dermatology*, 22: 296-302.

15- Martins, J., M.R. Negrao, M. Hipolitp-Reis (2001), Alkaline phosphatase from rat liver and kidney is differentially modulated. *Clinical Biochemistry*, 34: 463-468.

16- Subuncul, T., Y. Nazligul, M. Karaoglanoglu, E. Ucar, F. Birden Klic (2003), The effects of sibutramine and orlistat on the ultrasonographic findings insulin resistance and liver enzyme levels

ارلیستات سبب افزایش سطوح آنزیم‌های کبدی مورد بررسی در این مطالعه و از طرف دیگر کاهش هورمون تستوسترون شد. به نظر می‌رسد مصرف داروی مذکور می‌تواند عوارض جانبی جدی بر کبد و سیستم تناسلی داشته باشد که البته به پژوهش‌های بیشتر در یک جامعه آماری بزرگتر نیاز است.

#### تشکر و قدردانی

نویسندگان این مقاله از سرکار خانم دکتر آزاده ابراهیم حبیبی و سرکار خانم دکتر نسیم حیاتی رودباری قدردانی می‌نمایند.

#### منابع

1- Baker, H.W. (1998), Reproductive effects of nontesticular illness. *Metabolism and Clinical North America*, 27: 831-850.

2- Bray, G.A. (1997), Obesity and reproduction. *Human Reproduction*, 12: 26

3- Cogswell, M.E., G.S. Perry, L.A. Schieve, W.H. Dietz (2001), Obesity in women of childbearing age: risks, prevention, and treatment. *Primary Care Update for Ob/Gyns*, 8: 89-105.

4- De Melo, C.L., M.G.R. Queiroz, S.G.C. Fonseca (2010), Oleanolic acid, a natural triterpenoid improves blood glucose tolerance in normal mice and ameliorates visceral obesity in mice fed a high-fat diet. *Chemico-biological interactions*, 185: 59-65.

5- Di Bonito, P., E. Sanguigno, C. Di Fraia Forziato, G. Boccia, F. Saitta, M. Rosaria Iardino, B. Capaldo (2009), Association of elevated serum alanine aminotransferase with metabolic factors in obese children: sex - related analysis. *Metabolism Clinical and Experimental*, 58: 368-372.

6- Grilo, C.M., R.M. Masheb (2007), Rapid response predicts binge eating and weight loss in eating disorder: findings from a controlled trial of orlistat with



with obesity. *Preventive Medicine*, 53: 278- 283.

20- Viguera-Villasenor, R.M., J.C. Rojas-Castaneda, M. Chavez-Saldana, O. Gutierrez-Perez, M.E. Garcia-Cruz, O. Cuevas-Alpuche, M.M. Reyes-Romero, E. Zembrano (2011), Alterations in the spermatogenic function generated by obesity in rats. *Acta Histochemica*, 113: 214-220.

21- Yueh, C.Y., J.H. Chen (2011), Elevated alanine aminotransferase is associated with metabolic syndrome but not consistently associated with impaired fasting glucose or type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 94: 64-70.

in obese patients with non- alcoholic steatohepatitis. *Romanian Journal of Gastroenterology*, 12: 189 – 192 .

17- Suzuki, A., M. Binks, R. Sha, A. Wachholtz, H. Eisenson, A. Mae Diehi (2010), Serum aminotransferase changes with significant weight loss: sex and age effects. *Metabolism Clinical and Experimental*, 59: 177-185.

18- Tanaka, K., S. Nanbara, T. Tanaka, H. Koide, T. Hayashi (1998), Aminotransferase activity in the liver of diabetic mice. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 5: 71-75.

19- Tsai, J.S., E. Ford, J.B. Zhao, J. Croft (2011), Multiple health behaviors and serum hepatic enzymes among US adults

Archive of SID