

Evaluation of Glucagon-Like Peptide 1 (GLP-1) Levels and Oxidative Stress in Preterm Infants

E. Abbasi (PhD)¹, F. Pishbin (PhD)², N. Tahmasebpour Shahsavari (PhD)³, R. Shahabi (BSc)³
M. E. Ghafari (MSc)⁴, S. Tabatabai (MD)³, S. Heidari (PhD)¹

1. Department of Clinical Biochemistry, School of Medicine, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, I.R. Iran.

2. Isfahan Social Security Organization, Isfahan, I.R. Iran.

3. Alzahra Hospital, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, I.R. Iran.

4. Department of Biostatistics, School of Public Health, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, I.R. Iran.

Article Type

ABSTRACT

Short Communication

Background and Objective: Glucagon-like peptide 1 (GLP-1) has anti-diabetic, antioxidant and anti-inflammatory properties that change under different conditions. This peptide is known as a therapeutic target in diabetes and obesity. The aim of this study was to investigate the relationship between GLP-1 and oxidative stress in preterm infants.

Methods: In this case-control study, 40 term and preterm infants (gestational age less than 37 weeks) were used. GLP-1 concentration was measured by ELISA. Total antioxidant capacity (TAC), total oxidant status (TOS) and uric acid concentration were measured.

Findings: Serum GLP-1 level in preterm infants was significantly higher than term infants ($p=0.003$). Serum TAC level in preterm infants (973.16 ± 235.53) was significantly lower than term infants (837.00 ± 218.97) ($p=0.006$). Serum TOS level in preterm infants (65.46 ± 33.52) was significantly higher than term infants (31.50 ± 14.62) ($p<0.001$). Uric acid levels in preterm infants (5.83 ± 1.73) were statistically higher than term infants (5.13 ± 0.90) ($p=0.02$). Serum GLP-1 level in preterm infants was negatively and significantly correlated with TAC ($p<0.001$, $r=-0.674$) and positively and significantly correlated with TOS ($p<0.001$, $r=0.754$) and uric acid ($p<0.001$, $r=0.633$).

Conclusion: The results showed that the levels of GLP-1, TOS and uric acid in preterm infants were higher than term infants and GLP-1 had a negative correlation with TAC capacity and a positive correlation with TOS and uric acid in these infants.

Keywords: *Infant, Glucagon-Like Peptide 1 (GLP-1), Oxidative Stress, Uric Acid.*

Received:

Feb 13rd 2021

Revised:

Apr 10th 2021

Accepted:

Jul 11st 2021

Cite this article: Abbasi E, Pishbin F, Tahmasebpour Shahsavari N, Shahabi R, Ghafari ME, Tabatabai S, et al. Evaluation of Glucagon-Like Peptide 1 (GLP-1) Levels and Oxidative Stress in Preterm Infants. *Journal of Babol University of Medical Sciences*. 2022; 24(1): 18-24.



© The Author(S).

Publisher: Babol University of Medical Sciences

*Corresponding Author: E. Abbasi (PhD)

Address: Department of Clinical Biochemistry, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, I.R. Iran.

Tel: +98 (81) 32520182. E-mail: 7abbasi@gmail.com

بررسی میزان پپتید شبه گلوکاگون-۱ (GLP-1) و استرس اکسیداتیو در نوزادان نارس

ابراهیم عباسی (PhD)*^۱ ID، فریبا پیش بین (PhD)^۲ ID، ناهیده طهماسب پور شاهسوار (PhD)^۳ ID،
رقیه شهبابی (BSc)^۳ ID، محمد ابراهیم غفاری (MSc)^۴ ID، سبحان طباطبایی (MD)^۳ ID،
سمیه سادات حیدری (PhD)^۱ ID

۱. گروه بیوشیمی بالینی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران
۲. سازمان تأمین اجتماعی اصفهان، اصفهان، ایران
۳. بیمارستان الزهرا (س)، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران
۴. گروه آمار زیستی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران

نوع مقاله	چکیده
گزارش کوتاه	سابقه و هدف: پپتید شبه گلوکاگون-۱ (GLP-1) دارای خواص ضد دیابتی، آنتی اکسیدانی و ضد التهابی بوده که در شرایط مختلف تغییر می کند. این پپتید به عنوان یک هدف درمانی در دیابت و چاقی شناخته می شود. هدف از این مطالعه بررسی ارتباط GLP-1 با استرس اکسیداتیو در نوزادان نارس می باشد.
دریافت:	مواد و روش‌ها: در این مطالعه مورد-شاهدی از ۴۰ نوزاد رسیده و نارس (سن بارداری کمتر از ۳۷ هفته) استفاده شد. غلظت GLP-1 با روش الایزا مورد سنجش قرار گرفت. ظرفیت آنتی اکسیدانی توتال (TAC)، وضعیت اکسیدان تام (TOS) و غلظت اسید اوریک اندازه گیری شد.
۱۳۹۹/۱۱/۲۵	یافته‌ها: سطح سرمی GLP-1 در نوزادان نارس نسبت به نوزادان رسیده به صورت معنی داری بالاتر بود ($p=0/003$). سطح سرمی TAC در نوزادان نارس ($973/16 \pm 235/53$) به طور معنی داری پایین تر از نوزادان رسیده ($837/00 \pm 218/97$) بود ($p=0/006$). سطح سرمی TOS در نوزادان نارس ($65/46 \pm 33/52$) به طور معنی داری بالاتر از نوزادان رسیده ($31/50 \pm 14/62$) بود ($p<0/001$).
اصلاح:	میزان اسید اوریک در نوزادان نارس ($5/83 \pm 1/73$) از نظر آماری بالاتر از نوزادان رسیده ($5/13 \pm 0/90$) بود ($p=0/02$). سطح سرمی GLP-1 در نوزادان نارس ارتباط منفی و معنی داری با TAC ($r=-0/674, p<0/001$) و ارتباط مثبت و معنی داری با TOS ($r=0/754, p<0/001$) و اسید اوریک داشت ($r=0/633, p<0/001$).
۱۴۰۰/۱/۲۱	نتیجه‌گیری: نتایج مطالعه نشان داد که میزان GLP-1، TOS، اسید اوریک در نوزادان نارس بالاتر از نوزادان رسیده بوده و GLP-1 دارای همبستگی منفی با ظرفیت TAC و همبستگی مثبت با TOS و اسید اوریک در این نوزادان می باشد.
پذیرش:	واژه‌های کلیدی: نوزاد، پپتید شبه گلوکاگون-۱، استرس اکسیداتیو، اسید اوریک.
۱۴۰۰/۴/۲۰	

استناد: ابراهیم عباسی، فریبا پیش بین، ناهیده طهماسب پور شاهسوار، رقیه شهبابی، محمد ابراهیم غفاری، سبحان طباطبایی و دیگران. بررسی میزان پپتید شبه گلوکاگون-۱ (GLP-1) و استرس اکسیداتیو در نوزادان نارس. مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی بابل، ۱۴۰۱؛ ۲۴(۱): ۱۸-۲۴.



© The Author(S).

Publisher: Babol University of Medical Sciences

این مقاله مستخرج از طرح تحقیقاتی (گرننت) به شماره ۹۷۰۸۲۲۴۸۵۳ دانشگاه علوم پزشکی همدان می باشد.

* مسئول مقاله: دکتر ابراهیم عباسی

رایانامه: 7abbasi@gmail.com

آدرس: همدان، دانشگاه علوم پزشکی همدان، دانشکده پزشکی، گروه بیوشیمی بالینی. تلفن: ۰۸۱-۳۲۵۲۰۱۸۲

مقدمه

نوزاد نارس به نوزادی زنده ای گفته می شود که قبل از هفته ۳۷ به دنیا آید. گزارش شده است که سالیانه حدود ۱۵ میلیون نوزاد نارس در سراسر دنیا متولد می شوند. به عبارتی حدود ۱ نوزاد از هر ۱۰ تولد، تقریباً یک میلیون کودک به خاطر مشکلات ناشی از تولد زود هنگام می میرند (۱). مطالعات مختلف نشان داده که در نوزادان تعادل اکسیدان- آنتی اکسیدان در محدوده باریکی تنظیم می گردد. اما در نوزادان نارس این تعادل به سمت افزایش استرس اکسیداتیو پیشرفت می کند (۲). استرس اکسیداتیو در نتیجه عدم تعادل بین سیستم دفاع آنتی اکسیدانی و تولید رادیکال های آزاد ایجاد می شود. استرس اکسیداتیو در بارداری در ایجاد مسمومیت بارداری در مادر و همچنین تاخیر رشد داخل رحمی در جنین نقش دارد. با افزایش استرس اکسیداتیو در جنین تخریب پروتئین ها، چربی ها و کربوهیدرات ها افزایش می یابد (۳و۴). در طی بارداری افزایش استرس اکسیداتیو جفت و پرزهای جفتی سبب انتقال رادیکال های آزاد به داخل خون مادر می شود (۵). استفاده از ترکیبات آنتی اکسیدان نقش بسزایی در حذف رادیکال های آزاد دارند (۸-۶). از جمله ترکیباتی که به تازگی اثر آنتی اکسیدانی آنها به اثبات رسیده است می توان به اینکرتین ها و به ویژه GLP-1 (Glucagon-like peptide 1) اشاره کرد (۹). گزارش شده که افزایش سطح اسید اوریک با فشار خون بالا، وزن کم هنگام تولد و سن کم حاملگی در ارتباط می باشد (۱۰).

GLP-1 نوعی اینکرتین (مترشح از روده) است که نقش مهم آنتی اکسیدانی آن از طریق مسیر هوموستاز گلوکز به اثبات رسیده است (۱۱). اینکرتین ها در پاسخ به مصرف غذا توسط سلول های روده ترشح شده و نقش مهمی در متابولیسم گلوکز بازی می کنند (۱۲). به طور کلی اینکرتین ها باعث تحریک ترشح انسولین، مهار ترشح گلوکاگون، کاهش سرعت تخلیه معده و ایجاد احساس سیری می گردند (۱۳). GLP-1 در پاسخ به ورود مواد غذایی به داخل روده و افزایش گلوکز خون، از سلول های L ناحیه ایلئوم روده کوچک و کولون ترشح می شود (۱۴). امروزه از داروهای اثر کننده بر GLP-1 در درمان چاقی و دیابت استفاده می شود (۱۱). از آنجا که سطح سرمی GLP-1 و میزان استرس اکسیداتیو در نوزادان نارس در مقایسه با نوزادان رسیده بررسی نشده است، در این مطالعه ارتباط سطح سرمی این هورمون با استرس اکسیداتیو در نوزادان بررسی گردید.

مواد و روش ها

این مطالعه مورد- شاهدی پس از تصویب در کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی همدان با کد IR.UMSHA.REC.1397.293 بر روی ۴۰ نوزاد متولد شده در مرکز آموزشی درمانی الزهرا (س) شهر تبریز در دو گروه شامل ۲۰ نوزاد نارس (با تولد سزارین) با سن داخل رحمی (کمتر از ۳۵ هفته) که در بخش مراقبت های ویژه نوزادان نارس (Neonatal Intensive Care Unit= NIUC) بستری بودند و کنترل شامل ۲۰ نوزاد رسیده بین ۳۷-۴۲ هفته بودند (۱۳) نوزاد با تولد سزارین و ۷ نوزاد با تولد طبیعی) که در بیمارستان بستری نبودند، انجام شد. سن بارداری با محاسبه آخرین قاعدگی مادر (LMP) و یافته های سونوگرافی جنین تعیین شد. نوع زایمان و آپگار از پرونده افراد اخذ شد.

معیارهای ورود شامل نوزادان نارس (۳۵ هفته و کمتر) بستری در بخش مراقبت های ویژه نوزادان و نوزادان رسیده بین ۳۷-۴۲ هفته و معیارهای خروج شامل وجود هر گونه بیماری عفونی، ناهنجاری های فیزیکی، اختلالات متابولیکی مادرزادی و تغذیه با هر نوع شیر پیش از خونگیری بود. همچنین نوزادانی که دارای امتیاز آپگار کمتر از ۷ بودند و یا مادر آنها دیابتی و یا دارای اختلالات هورمونی بودند از مطالعه کنار گذاشته شدند. قبل از جمع آوری نمونه ها و اطلاعات دموگرافیک، رضایت کتبی آگاهانه از همه والدین نوزادان اخذ گردید. اطلاعات دموگرافیک نوزادان از طریق پرسشنامه و اطلاعات پرونده جمع آوری شد. حدود یک میلی لیتر خون وریدی از نوزادان دو گروه قبل از هر گونه تغذیه با شیر مادر جمع آوری و جهت اندازه گیری آنتی اکسیدان تام، اکسیدان تام و اسید اوریک بلافاصله به آزمایشگاه ارسال شد. نمونه ها به مدت نیم ساعت در دمای محیط منعقد و سپس با استفاده از سانتریفیوژ سرم جداسازی شد. غلظت اسید اوریک سرم در همان روز اندازه گیری و باقیمانده سرم ها جهت تعیین غلظت سایر فاکتورها در فریزر $^{\circ}\text{C} -80$ نگهداری شد.

پارامترهای وضعیت استرس اکسیداتیو شامل میزان آنتی اکسیدان تام (Total Antioxidant Capacity= TAC) و میزان اکسیدان تام (Total Oxidant Status= TOS) به صورت دستی توسط دستگاه اسپکتروفوتومتر (Bel, Italy) اندازه گیری شد (۱۵). اندازه گیری TAC با روش FRAP (Ferric Reducing Antioxidant Power) صورت گرفت. در این روش ترکیبات آنتی اکسیدان با احیای یون آهن باعث تشکیل کمپلکس بنفش- آبی می شوند. روش FRAP بر اساس توانایی نمونه در احیای یون های فریک به فرو می باشد. فرآیند احیا شدن در حضور ماده ای به نام TPTZ (Tripyridyl-S-triazine, Sigma-Aldrich) انجام می گیرد. کمپلکس Fe^{2+} -TPTZ دارای ماکزیم جذب در ۵۹۳ نانومتر می باشد. میزان TAC بر حسب nmol/ml گزارش شد (۱۶و۱۷). ظرفیت اکسیدانی تام (TOS) به وسیله اکسید شدن آهن فروس به فریک در شرایط اسیدیته متوسط با استفاده از رنگ گزیلنول اورنج (Xylenol orange) اندازه گیری شد. میزان TOS بر حسب nmol/ml گزارش شد (۱۸). سنجش غلظت اسید اوریک

سرم (Uric acid) در هر دو گروه مورد مطالعه توسط کیت پارس آزمون و توسط دستگاه اتوآنالایزر سلکترا E (Vital Scientific NV, DIERN, Netherland) اندازه گیری گردید. همچنین غلظت سرمی GLP-1 با روش الایزا (توسط کیت Bioassay, Germany) و دستگاه الایزا ریدر (sunrise, Austria) تعیین شد. برای تحلیل نتایج از نرم افزار SPSS-20 و آزمون های T-test و پیرسون استفاده شد. همچنین از نرم افزار (GraphPad Software, San Diego-USA) جهت رسم نمودارها استفاده گردید و مقادیر $p < 0.05$ معنی دار در نظر گرفته شد.

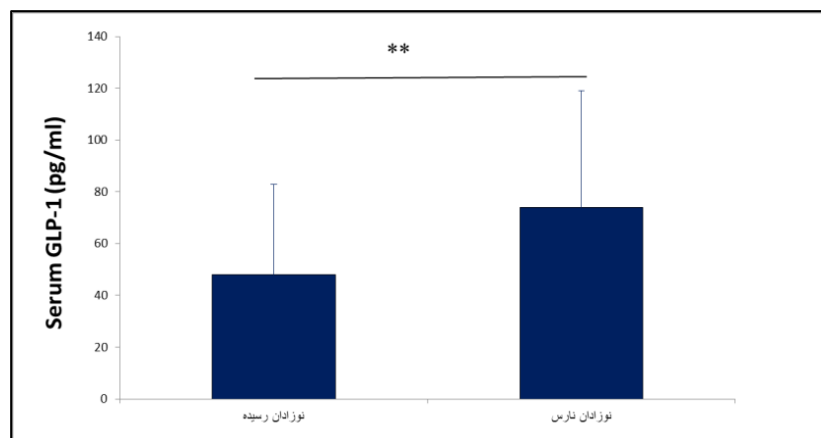
یافته ها

در گروه نوزادان نارس، ۸ پسر و ۱۲ دختر (۱۲/۸) و در گروه نوزادان رسیده، ۱۰ پسر و ۱۰ دختر (۱۰/۱۰) بودند. وزن گروه نوزادان نارس $(1/74 \pm 0/73)$ کیلوگرم) به صورت معنی داری ($p < 0/001$) پایین تر از وزن گروه نوزادان رسیده $(3/26 \pm 0/53)$ کیلوگرم) بود. سن جنینی در نوزادان نارس $(30/41 \pm 3/86)$ بسیار پایین تر از نوزادان رسیده $(38/43 \pm 0/90)$ بود ($p < 0/001$). میزان TAC در نوزادان رسیده به طور قابل ملاحظه ای بیشتر از نوزادان نارس بود ($p < 0/001$). در حالیکه میزان TOS در نوزادان نارس به طور قابل ملاحظه ای بیشتر از نوزادان رسیده بود ($p = 0/006$). میزان اسید اوریک در نوزادان بیشتر از نوزادان رسیده بود (جدول ۱). آنالیز آماری نشان دهنده اختلاف معنی داری این فاکتور در دو گروه می باشد. مقایسه میانگین GLP-1 در گروه نوزادان نارس و رسیده نشان داد که میزان سطح سرمی GLP-1 در نوزادان نارس به صورت معنی داری بالاتر از نوزادان رسیده است ($p = 0/003$) (شکل ۱). نتایج آزمون پیرسون نشان داد که بین GLP-1 با اسید اوریک ($r = -0/633, p < 0/001$) و TOS ($r = 0/754, p < 0/001$) ارتباط مثبت و معنی داری وجود دارد اما بین GLP-1 و TAC از نظر آماری ارتباط منفی وجود داشت ($r = -0/674, p < 0/001$) (جدول ۲).

جدول ۱. شاخص های استرس اکسیداتیو و اسید اوریک در نوزادان

p-value	نوزادان نارس (n=20) Mean±SD	نوزادان رسیده (n=20) Mean±SD	متغیرها
0/02	5/83±1/73	5/13±0/90	اسید اوریک (mg/dl)
<0/001	65/46±33/52	31/50±14/62	میزان اکسیدان تام (μmol/ml)
0/006	837/00±218/97	973/16±235/53	میزان آنتی اکسیدان تام (μmol/ml)

نتایج به صورت Mean±SD نشان داده شده اند.



شکل ۱. مقایسه غلظت در سرم نوزادان نارس و نوزادان رسیده. نتایج به صورت Mean±SD نشان داده شده است.

جدول ۲. بررسی ارتباط غلظت سرمی GLP-1 با شاخص های استرس اکسیداتیو در نوزادان نارس

غلظت سرمی GLP-1 (pg/ml)		متغیر
r	p-value	
0/633	<0/001	اسید اوریک (mg/dl)
0/754	<0/001	میزان اکسیدان تام (μmol/ml)
-0/674	<0/001	میزان آنتی اکسیدان تام (μmol/ml)

بحث و نتیجه گیری

نتایج این تحقیق نشان داد که سطح سرمی TAC در نوزادان نارس به طور معنی داری نسبت به نوزادان رسیده پایین تر بوده و سطح سرمی TOS و GLP-1 در این نوزادان بالاتر از نوزادان رسیده بود. مطالعات اخیر نشان داده اند که در نوزادان نارس، میزان شاخص های استرس اکسیداتیو افزایش و در مقابل دفاع آنتی اکسیدانی کاهش می یابد که در ایجاد بیماری های مختلف نقش دارد (۱۹). پپتید GLP-1 به عنوان یک سد دفاعی آنتی اکسیدانی در مقابل آسیب های استرس اکسیداتیو در این نوزادان نقش دارد (۲۰). در این تحقیق، میانگین سطح سرمی GLP-1، به عنوان یکی از هورمون های مهم روده ای که دارای نقش آنتی اکسیدانی می باشد، در نوزادان نارس و رسیده مورد سنجش قرار گرفت. نتایج تحقیق حاضر نشان داد که میانگین سطح سرمی GLP-1 در نوزادان نارس به صورت معنی داری بالاتر از میانگین سطح سرمی GLP-1 در نوزادان رسیده بود. نتایج تحقیق حاضر هم راستا با مطالعه انجام شده توسط Shoji و همکاران می باشد. نتایج این مطالعه نشان داد که سطح سرمی GLP-1 و انسولین در نوزادان نارس که قبل از ۳۰ هفته به دنیا آمده بودند بالاتر از نوزادانی بود که بعد از ۳۰ هفته به دنیا آمده اند (۲۰).

نتایج این مطالعه نشان داد که سطح سرمی اسید اوریک در نوزادان نارس به صورت معنی داری نسبت به نوزادان رسیده بالاتر بود و همبستگی منفی و معنی داری بین سطح سرمی اسید اوریک با سن حاملگی و وزن نوزاد و همبستگی مثبتی با سطح سرمی GLP-1 وجود داشت. همسو با مطالعه ما، در تنها بررسی که در این زمینه صورت گرفته، میزان اسید اوریک در ادرار نوزادان نارس بیشتر از نوزادان رسیده بود. همچنین ارتباط معکوسی بین اسید اوریک با سن بارداری و وزن نوزاد گزارش گردید. با توجه به اینکه غلظت مواد دفعی ادرار ارتباط مستقیم با غلظت سرمی آنها دارد، به نظر می رسد غلظت سرمی اسید اوریک در نوزادان نارس بیشتر از نوزادان رسیده باشد (۲۱). در مطالعه دیگری که بر روی نمونه بند ناف نوزادان صورت گرفت نشان داده شد که میزان اسید اوریک در بند ناف نوزادان بالاتر از سرم مادر است و در ۲۴ ساعت اول تولد میزان آن افزایش می یابد (۲۲).

سطح سرمی TAC در نوزادان نارس به طور معنی داری نسبت به نوزادان رسیده پایین تر بوده و سطح سرمی TOS در این نوزادان بالاتر از نوزادان رسیده می باشد. این نتایج هم راستا با مطالعات Abdel Ghany و همکارانش می باشد. آنها شواهدی ارائه دادند مبنی بر اینکه سطح سرمی فاکتورهای استرس اکسیداتیو در ۱۰۰ نوزاد نارس در مقایسه با همین تعداد نوزاد رسیده به طور قابل ملاحظه ای بالاتر بود (۲۳). در این تحقیق میزان اسید اوریک در نوزادان نارس بیشتر بود. گزارش شده است که اسید اوریک غیر نرمال با فشار خون دارای ارتباط مثبت و با وزن هنگام تولد و سن حاملگی دارای ارتباط منفی می باشد. بنابراین، فرض ما این بود که نوزادان نارس دارای اسید اوریک بالاتری در مقایسه با نوزادان رسیده می باشند. نتایج این تحقیق هم راستای مطالعه Washburn و همکاران می باشد (۱۰) که نشان دادند سطح اسید اوریک در نوزادان نارس بیشتر است.

نتایج همبستگی پیرسون نشان داد که سطح سرمی GLP-1 در نوزادان نارس با TAC دارای همبستگی منفی و با TOS دارای همبستگی مثبت است. با توجه به اینکه ارتباط بین غلظت سرمی GLP-1 با شاخص های استرس اکسیداتیو در نوزادان نارس هنوز به طور دقیق مشخص نشده است یکی از دلایل افزایش غلظت سرمی GLP-1 در نوزادان نارس احتمالاً نقش آنتی اکسیدانی GLP-1 می باشد. Tomas و همکاران نشان دادند که GLP-1 باعث مهار سنتز گلوکز و استرس اکسیداتیو می شود (۲۴). استرس اکسیداتیو سبب اختلال در عملکرد انسولین در نهایت سبب دیابت می شود (۲۵). در این مطالعه وزن نوزادان به عنوان یکی از فاکتورهای مهم و دخیل در روند رشد و تکامل نوزاد مورد بررسی قرار گرفته شد. نوزادان نارس از نظر وزن به صورت معنی داری کم وزن تر از نوزادان رسیده بودند. مطالعات نشان می دهد که وزن کمتر از ۲۵۰۰ گرم (حاصل زایمان پیش از موعد و یا محدودیت رشد داخل رحمی) شاخص عمده عوارض دوره نوزادی و شیرخواری است (۲۶).

نتایج این تحقیق نشان داد که سطح سرمی GLP-1 در نوزادان نارس به صورت معنی داری بالاتر از نوزادان رسیده بود. سطح سرمی TAC در نوزادان نارس به طور معنی داری پایین تر و سطح سرمی اسید اوریک و TOS در این نوزادان بالاتر بود. نتایج همبستگی پیرسون نشان داد که سطح سرمی اسید اوریک و TOS با سطح سرمی GLP-1 در نوزادان نارس همبستگی مثبت و سطح سرمی TAC همبستگی منفی با سطح سرمی GLP-1 در نوزادان نارس دارد.

تقدیر و تشکر

بدینوسیله از معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی همدان به جهت حمایت مالی از مطالعه قدردانی می گردد (شماره گرنت ۹۷۰۸۲۲۴۸۵۳).

References

1. Choi SJ, Park SD, Jang IH, Uh Y, Lee A, et al. The prevalence of vaginal microorganisms in pregnant women with preterm labor and preterm birth. *Ann Lab Med.* 2012;32(3):194-200.
2. Barfield WD. Public Health Implications of Very Preterm Birth. *Clin Perinatol.* 2018;45(3):565-77.
3. Yousefi M, Mohammadi Sh, Jalali M, Beheshti F. Effect of different doses of curcumin on sperm parameters and oxidative stress in testis of d-galactose induced aging mice model. *J Babol Univ Med Sci.* 2019;21(1):53-60. [In Persian]
4. Mirzaei F, Khodadadi I, Vafaei SA, Abbasi-Oshaghi E, Tayebinia H, Farahani F. Importance of hyperglycemia in COVID-19 intensive-care patients: Mechanism and treatment strategy. *Prim Care Diabetes.* 2021;15(3):409-16.
5. Bharadwaj SK, Vishnu Bhat B, Vickneswaran V, Adhisivam B, Bobby Z, Habeebullah S. Oxidative Stress, Antioxidant Status and Neurodevelopmental Outcome in Neonates Born to Pre-eclamptic Mothers. *Indian J Pediatr.* 2018;85(5):351-7.
6. Lakzaei M, Pouramir M, Moghadamnia AA, Mir H. Effect of Alcoholic Extract of Sour Orange Peel on Total Antioxidant, Insulin Level and Hyperglycemia in Alloxanized Rats. *J Babol Univ Med Sci.* 2012;14(1):19-24. [In Persian]
7. Mohammadzadeh A, Gol A, Oloumi H. The Effects of Fenugreek Seed Powder on Oxidant and Antioxidant Factors in Male Rats with Acetaminophen-induced Liver Toxicity. *J Babol Univ Med Sci.* 2015;17(9):44-51. [In Persian]
8. Arsang M, Khodadadi I, Tyebinia H, Abbasi-Oshaghi E. The Protective Effects of Virgin Coconut Oil on High-Fat Diet Induced Rat Liver. *JBUMS.* 2020;22(1):245-52. [In Persian]
9. Abbasi-Oshaghi E. Glucagon Like Peptide-1: A Novel Therapeutic Strategy in Non-alcoholic Fatty Liver Disease. *Avicenna J Med Biochem.* 2017;5(2):54-9.
10. Washburn LK, Nixon PA, Russell GB, Snively BM, O'Shea TM. Preterm Birth Is Associated with Higher Uric Acid Levels in Adolescents. *J Pediatr.* 2015;167(1):76-80.
11. Nadkarni P, Chepurny OG, Holz GG. Regulation of glucose homeostasis by GLP-1. *Prog Mol Biol Transl Sci.* 2014;121:23-65.
12. Knop FK, Vilsbøll T, Holst JJ. Incretin-based therapy of type 2 diabetes mellitus. *Curr Protein Pept Sci.* 2009;10(1):46-55.
13. Ataei N, Soltani S, Palizban A. The role of Glucagon-like peptide -1 (GLP-1) in blood sugar regulation and type II diabetes: a systematic review. *J Health Syst Res.* 2013;9(Special Issue):1386-93. [In Persian] Available from: https://hsr.mui.ac.ir/browse.php?a_id=537&sid=1&slc_lang=en
14. Freeman JS. The pathophysiologic role of incretins. *J Am Osteopath Assoc.* 2007;107(suppl-3):S6-9.
15. Ravan AP, Bahmani M, Ghasemi Basir HR, Salehi I, Abbasi Oshaghi E. Hepatoprotective effects of *Vaccinium arctostaphylos* against CCl4-induced acute liver injury in rats. *J Basic Clin Physiol Pharmacol.* 2017;28(5):463-71.
16. Abbasi-Oshaghi E, Khodadadi I, Tavilani H, Mirzaei F, Goodarzi MT. Dill-normalized liver lipid accumulation, oxidative stress, and low-density lipoprotein receptor levels in high cholesterol fed hamsters. *ARYA Atheroscler.* 2018;14(5):218-24.
17. Kassaei SM, Goodarzi MT, Abbasi Oshaghi E. Antioxidant, antiglycation and anti-hyperlipidemic effects of *Trigonella foenum* and *Cinnamon* in type 2 diabetic rats. *Jundishapur J Nat Pharm Prod.* 2018;13(1):e38414.

18. Abbasi-Oshaghi E, Mirzaei F, Mirzaei A. Effects of ZnO nanoparticles on intestinal function and structure in normal/high fat diet-fed rats and Caco-2 cells. *Nanomedicine (Lond)*. 2018;13(21):2791-816.
19. Giusti B, Vestrini A, Poggi C, Magi A, Pasquini E, Abbate R, et al. Genetic polymorphisms of antioxidant enzymes as risk factors for oxidative stress-associated complications in preterm infants. *Free Radic Res*. 2012;46(9):1130-9.
20. Shoji H, Watanabe A, Ikeda N, Mori M, Kitamura T, Hisata K, et al. Influence of gestational age on serum incretin levels in preterm infants. *J Dev Orig Health Dis*. 2016;7(6):685-8.
21. Basu P, Som S, Choudhuri N, Das H. Urinary uric acid in preterm neonates. *Indian J Pediatr*. 2009;76(8):821-3.
22. Baldree LA, Stapleton FB. Uric acid metabolism in children. *Pediatr Clin North Am*. 1990;37(2):391-418.
23. Abdel Ghany EA, Alsharany W, Ali AA, Youness ER, Hussein JS. Anti-oxidant profiles and markers of oxidative stress in preterm neonates. *Paediatr Int Child Health*. 2016;36(2):134-40.
24. Tomas E, Stanojevic V, Habener JF. GLP-1-derived nonapeptide GLP-1 (28-36) amide targets to mitochondria and suppresses glucose production and oxidative stress in isolated mouse hepatocytes. *Regul Pept*. 2011;167(2-3):177-84.
25. Abbasi-Oshaghi E, Khodadadi I, Mirzaei F, Ahmadi M, Tayebinia H, Goodarzi MT. *Anethum graveolens* L. Alleviates Sperm Damage by Limiting Oxidative Stress and Insulin Resistance in Diabetic Rats. *Open Med Chem J*. 2020;14:35-44.
26. Fernández-Carrocera LA, Solis-Herrera A, Cabanillas-Ayón M, Gallardo-Sarmiento RB, García-Pérez CS, Montañó-Rodríguez R, et al. Double-blind, randomised clinical assay to evaluate the efficacy of probiotics in preterm newborns weighing less than 1500 g in the prevention of necrotising enterocolitis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2013;98(1):F5-9.