



The effect of aerobic exercise with garlic and stevia supplementation on hormonal and histological changes in thyroid tissue of obese rats fed a high-fat diet

Mojtaba Hokmabadi¹, Ali Younesian^{2*}, Seyed Javad Ziaolhagh³

1. MS.c in Exercise Physiology, Department of Exercise Physiology, Faculty of Physical Education and Sport Sciences, Shahrood University of Technology, Shahrood, Iran.
2. Associated Professor at Exercise Physiology Department, Faculty of Physical Education and Sport Sciences, Shahrood University of Technology, Shahrood, Iran.
3. Assistant Professor at Physical Education & Sport Department, Shahrood Branch, Islamic Azad University, Shahrood, Iran.

Abstract

Background and Aim: Childhood obesity has worldwide increasing and has numerous effects on other body tissues, including the thyroid. Therefore, the present study investigated the effect of aerobic exercise with garlic and stevia supplementation on hormonal and histological changes in thyroid tissue in obese rats fed with high-fat diet. **Materials and Methods:** Thirty five Wistar rats were randomly divided into seven groups of healthy control: obesity induction, obesity induction+garlic, obesity induction+stevia, obesity induction+aerobic exercise, obesity induction+garlic+aerobic exercise, and obesity induction+stevia+aerobic exercise. Aerobic exercises including 40 minutes training were performed eight to 15 m/min and five days per week, for eight weeks. Garlic and stevia extracts with a concentration of 250 mg/kg were added to the daily water intake. For structural studies the thyroid tissue and five cc of blood was transported to the lab. for measuring the serum levels of thyroid stimulating hormone (TSH), triiodothyronine (T3) and thyroxine (T4). For statistical analysis the one-way analysis of variance and LSD post hoc tests were used at the significant level of $p < 0.05$. **Results:** Twelve weeks of high-fat diet in rats did not change the serum levels of TSH and T3 compared to the healthy control group ($p < 0.05$). On the other hand, serum T4 levels of obese rats significantly increased compared to healthy controls ($p < 0.05$). Histological analysis, on the other hand, showed that obesity causes moderate to severe structural changes in thyroid tissue; but garlic supplementation, stevia and aerobic exercise, and a combination of garlic-stevia extract and aerobic exercise slightly reduce the effects of obesity. **Conclusion:** Induction of high-fat diet causes significant structural changes in the follicular, par follicular and colloidal sections of male Wistar rats; but the combination of aerobic exercise and garlic and stevia supplementation is mildly helpful in improving these side effects. **Keywords:** Aerobic exercise, Stevia, Garlic, Obesity, Thyroid hormones.

Keywords: Aerobic exercise, Stevia, Garlic, Obesity, Thyroid hormones.

Cite this article:

Hokmabadi, M., Younesian, A., & Ziaolhagh, S.J. (2023). The effect of aerobic exercise with garlic and stevia supplementation on hormonal and histological changes in thyroid tissue of obese rats fed a high-fat diet. *Journal of Practical Studies of Biosciences in Sport*, 11(27), 72-87.

*Corresponding Author, Address: Faculty of Physical Education and Sport Sciences, Shahrood University of Technology, Shahrood, Semnan;

Email: ayounesian@shahroodut.ac.ir

 <https://doi.org/10.22077/jpsbs.2022.4911.1684>



تأثیر تمرین هوازی همراه با مکمل یاری سیر و استویا بر تغییرات هورمونی و هیستولوژیک بافت تیروئید رت های چاق تغذیه شده با رژیم غذایی پر چرب

مجتبی حکم آبادی^۱، علی یونسیان^{۲*}، سید جواد ضیاءالحق^۳

۱. کارشناسی ارشد فیزیولوژی ورزشی، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه صنعتی شاهرود، شاهرود، ایران.

۲. دانشیار گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه صنعتی شاهرود، شاهرود، ایران.

۳. استادیار گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، واحد شاهرود، دانشگاه آزاد اسلامی، شاهرود، ایران.

چکیده

زمینه و هدف: چاقی دوران کودکی در سراسر جهان در حال افزایش است و تأثیرات بی شماری بر سایر بافت‌های بدن از جمله تیروئید دارد. از این رو، پژوهش حاضر به بررسی تأثیر تمرین هوازی همراه با مکمل یاری سیر و استویا بر تغییرات هورمونی و هیستولوژیک بافت تیروئید رت های نر چاق تغذیه شده با رژیم غذایی پر چرب می‌پردازد. روش تحقیق: تعداد ۳۵ سر رت نر نژاد ویستار به صورت تصادفی در هفت گروه کنترل سالم، القاء چاقی، القاء چاقی + سیر، القاء چاقی + استویا، القاء چاقی + تمرین هوازی، القاء چاقی + سیر + تمرین هوازی، و القاء چاقی + استویا + تمرین هوازی تقسیم شدند. تمرینات هوازی شامل ۴۰ دقیقه در روز، با سرعت متغیر بین هشت تا پانزده متر در دقیقه و پنج روز در هفته، در طول هشت هفته اجرا گردید. عصاره سیر و استویا با غلظت ۲۵۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن، نیز به آب مصرفی روزانه اضافه شد. بافت تیروئید جهت مطالعات ساختاری و پنج سی سی خون برای اندازه گیری سطح هورمون محرک تیروئید (TSH)، تری‌یدوتیرونین (T3) و تیروکسین (T4) پلاسما اخذ و به آزمایشگاه های مربوطه ارسال شدند. برای مقایسه گروه ها از آزمون تحلیل واریانس یک راهه و آزمون تعقیبی LSD در سطح معنی داری $p < 0/05$ استفاده گردید. یافته ها: ۱۲ هفته رژیم پرچرب در رت ها، موجب عدم تغییر سطوح سرمی هورمون TSH و T3 نسبت به گروه کنترل سالم شد ($p > 0/05$). از طرف دیگر، میزان T4 سرمی رت‌های چاق نسبت به گروه کنترل سالم، به طور معنی دار افزایش یافت ($p < 0/05$). از طرف دیگر، تحلیل بافتی نشان داد که چاقی موجب تغییرات ساختاری متوسط تا شدید بافت تیروئید می شود؛ اما مکمل یاری سیر، استویا و تمرین هوازی و ترکیب عصاره سیر - استویا - تمرین هوازی؛ موجب کاهش خفیف عوارض چاقی می گردند. نتیجه گیری: القاء رژیم پرچرب موجب تغییرات ساختاری قابل توجه در بخش فولیکولار، پارا-فولیکولار و کلونید رت های نر ویستار می شود؛ اما ترکیب تمرین هوازی و مکمل یاری سیر و استویا، در بهبود این عوارض بصورت خفیف سودمند است.

واژه های کلیدی: تمرین هوازی، استویا، سیر، چاقی، هورمون های تیروئیدی.

مقدمه

تیروئیدی که در حالت چاقی بروز می‌کند، ممکن است به دلیل افزایش وزن و بافت چربی باشد. تحقیقات نشان داده‌اند که با افت غلظت T3 به موازات کاهش وزن بدن (فونتسل^{۱۴} و دیگران، ۲۰۱۶)، ممکن است هزینه انرژی کل نیز کاهش یابد. اخیراً تحقیقات نشان داده‌اند که کاهش وزن بدن، با طبیعی شدن سطح هورمون های تیروئیدی همراه است (منون و تنموژی^{۱۵}، ۲۰۱۶).

به دلیل قیمت تمام شده و عوارض جانبی کمتر و در دسترس بودن؛ در سال های اخیر علاقه فراوانی به جایگزین کردن داروهای شیمیایی با داروهای گیاهی و استفاده از آن ها برای درمان بیماری ها صورت گرفته است (بکر^{۱۶} و دیگران، ۲۰۲۰). در این میان، عصاره سیر به عنوان یک داروی گیاهی سنتی (ریو و کانگ^{۱۷}، ۲۰۱۷) و استویا (یانکر^{۱۸} و دیگران، ۲۰۲۰) به عنوان یک شیرین کننده طبیعی نوین؛ مورد استفاده گسترده قرار گرفته‌اند. سیر به واسطه دارا بودن خواص ضد التهابی و آنتی اکسیدانی، دارای ترکیبات متنوع از قبیل ویتامین، کربوهیدرات و املاح معدنی می باشد. بسیاری از تحقیقات اثرات سیر را وابسته به ترکیبات سولفور آن مثل آلیین^{۱۹}، آلیسین^{۲۰}، دی سولفید آلیل پروپیل^{۲۱}، دی آلیل تری سولفید^{۲۲} و غیره می دانند. تاکنون تحقیقات کمی در مورد تأثیر این ترکیبات بر متابولیسم و بالاخص غده تیروئید انجام شده است (لی^{۲۳} و دیگران، ۲۰۱۹). پژوهش ها نشان از آن دارند که تأثیر دی سولفید سیر می تواند با اثرگذاری بر انتقال ید، نقش موثری در بهبود وضعیت تیروئید داشته باشند و در نهایت، موجب تغییرات هورمون های تیروئیدی شود (آلتان و اتنگ^{۲۴}، ۲۰۲۰). از طرف دیگر، استویا محبوب ترین شیرین کننده طبیعی موجود در بازار است و عصاره آن تولید انسولین را از طریق مهار کانال های پتاسیمی وابسته به ATP و همچنین کاهش ترشح گلوکاگون توسط سلول های آلفای لوزالمعده؛ تحریک می کند (یانکر و دیگران، ۲۰۲۰). استویا همچنین نقش تنظیم کننده در سلول های بتای پانکراس دارد، جایی که کانال های کلسیم را باز می کند و باعث آزاد شدن انسولین در پاسخ به گلوکز می گردد (ممتازی - بروجنی و دیگران، ۲۰۱۷). همچنین مشخص شده است که استویا می تواند با کاهش مصرف کالری، از چاقی جلوگیری کند. با این حال، یک مطالعه نشان داده که تجویز دوزهای استویا تقریباً ۱۰۰ برابر بیشتر از میزان

چاقی دوران کودکی در سراسر جهان در حال افزایش است (دیونسی پولو^۱ و دیگران، ۲۰۲۱). اخیراً تمرکز فزاینده ای بر رابطه میان تیروئید و ترکیب بدن وجود دارد و بیان شده است که وضعیت پرکاری و کم کاری تیروئید می‌تواند بر ترکیب بدن تأثیر بگذارد. منابع متعددی تغییرات بافت تیروئید در حالت چاقی را بحث برانگیز دانسته‌اند. چنین اظهار گردیده است که در میان افراد چاق نسبت به افراد با وزن طبیعی، سطح هورمون محرک تیروئید^۲ (TSH)، بالاتر است و مهم تر آن که همبستگی مثبت بالایی بین شاخص توده بدن (BMI) و TSH گزارش شده است (روتوندی^۳ و دیگران، ۲۰۱۱). بین افزایش وزن در پنج سال اول کودکی و افزایش TSH سرم نیز همبستگی معنی داری مشاهده شده است (دپرگلا^۴ و دیگران، ۲۰۰۷). این نتایج دال بر آن است که بافت چربی مسئول تغییرات تیروئید هم از لحاظ بیوشیمیایی و هم از جنبه ساختاری است. همچنین الگوهای نامنظم سونوگرافی تیروئید در یک سوم کودکان چاق دارای TSH بالا، گزارش شده است (رادتی^۵ و دیگران، ۲۰۰۸). سازوکارهای دیگری نیز مطرح شده است که از آن جمله می توان به اختلال در محور هیپوتالاموس - هیپوفیز - تیروئید، اختلال در پیام دهی بازخوردی تری‌دوتیرونین^۶ (T3)، به دلیل کاهش گیرنده های هیپوتالاموسی (مقاومت تیروئیدی) (رینهر^۷، ۲۰۱۱)، اختلال در ترشح و اثرگذاری هورمون لپتین^۸ (مندز^۹ و دیگران، ۲۰۰۳) و کاهش فعالیت آنزیم دیودیناز^{۱۰} در تیروئید اشاره کرد. به علاوه، تحقیقات متعددی نشان داده‌اند که در انسان و جوندگان، بر خلاف تیروکسین^{۱۱} (T4) آزاد و تام، افزایش خفیف TSH با افزایش T3 آزاد و تام و متعاقب آن، افزایش هایپرتروفی غده تیروئید همراه است (پاسیفیکو^{۱۲} و دیگران، ۲۰۱۱). البته باید در نظر داشت که افزایش T3 به دلیل سایر مسیرهای درون سلولی نیز اتفاق می افتد. افزایش خفیف T3 آزاد و تام در افراد چاق که معمولاً در محدوده های بالاتر از میانگین طبیعی بروز می کند، ممکن است یک پاسخ تطبیقی برای افزایش هزینه انرژی باشد. نشان داده شده است که میزان سوخت و ساز پایه و مجموع انرژی مصرفی، رابطه مستقیمی با T3 دارد (لونقی و رادتی^{۱۳}، ۲۰۱۳) و این در حالی است که تاکنون مسیرهای درگیر در این فرآیند، بخوبی معرفی نشده‌اند. بنابراین تغییرات در هورمون های

1. Dionysopoulou

2. Thyroid stimulating hormone

3. Rotondi

4. De Pergola

5. Radetti

6. Triiodothyronine

7. Reinehr

8. Leptin

9. Menendez

10. Deiodinase

11. Thyroxine

12. Pacifico

13. Longhi & Radetti

14. Fontenelle

15. Menon & Thenmozhi

16. Becker

17. Ryu & Kang

18. Yunker

19. Alliin

20. Alcyin

21. Disulfide allyl propyl

22. Diallyl trisulfide

23. Lee

24. Aletan & Eteng

القاء چاقی، به مدت ۱۲ هفته رژیم غذایی پرچرب (گیلز^۴ و دیگران، ۲۰۱۶) دریافت کردند. رژیم غذایی فوق دارای ۴۰ درصد چربی، ۴۰ درصد پروتئین و ۲۰ درصد کربوهیدرات بود. رت های چاق پس از ۱۲ هفته با استفاده از شاخص لی^۵ (سائورس^۶ و دیگران، ۲۰۱۸) شناسایی شده و سپس از بین رت ها، ۳۰ سر رت انتخاب شده و به طور تصادفی و مساوی به شش گروه (پنج سر در هر گروه) شامل گروه های کنترل چاق (OC)، چاق به همراه مکمل سیر (OG)، چاق به همراه مکمل استویا (OS)، چاق به همراه تمرین (OT)، چاق به همراه مکمل سیر و تمرین (OGT)، و نهایتاً چاق به همراه مکمل استویا و تمرین (OST) تقسیم شدند. به علاوه، از بین رت هایی که رژیم معمولی داشتند، پنج سر رت انتخاب کرده و به عنوان گروه کنترل سالم تحت نظارت قرار گرفتند.

پروتکل تمرین: تمرینات هوازی بر اساس جدول یک به اجرا درآمد. با توجه به ظرفیت عملکرد حرکتی رت های چاق و همچنین احتمال آسیب به حیوانات، پروتکل تمرین هوازی بنحوی انتخاب شد که جزو پروتکل های تمرین با شدت متوسط محسوب شود (چو^۷ و دیگران، ۲۰۱۷). از این رو، این تمرینات که در هشت هفته متوالی و پنج روز در هفته انجام گرفت، شامل جلسه های تمرینی ۴۰ دقیقه ای بود. پنج دقیقه اولیه تمرین با سرعت هشت متر در دقیقه شروع و بلافاصله بعد از آن، و برای مدت پنج دقیقه دیگر، سرعت نوارگردان به ۱۱ متر در دقیقه افزایش پیدا کرد. بلافاصله بعد از سپری شدن این زمان نیز سرعت نوارگردان به ۱۵ متر در دقیقه، ولی این بار برای مدت ۲۰ دقیقه افزایش یافت. بلافاصله بعد از اتمام این زمان و در ۱۰ دقیقه پایانی، سرعت نوارگردان به هشت متر در دقیقه کاهش و تمرین خاتمه یافت. بدیهی است تمامی مراحل تمرین با شیب صفر انجام شد.

استاندارد مجاز روزانه (ADI)، باعث کاهش مصرف غذا و وزن بدن در رت های صحرائی مدل بالغ پس از ۱۲ هفته مصرف منظم می شود (نتلتون^۱ و دیگران، ۲۰۱۹). طبق تحقیقات جدید، استویا ممکن است تأثیرات فیزیولوژیکی هم بر متابولیسم داشته باشد (کجیما^۲ و دیگران، ۲۰۱۷). نشان داده شده است که فعالیت هوازی سطح هورمون های T4 و T3 سرم را افزایش می دهند و ورزش های با شدت متوسط می توانند غلظت T4 خون را بالا ببرند (آلتای^۳ و دیگران، ۲۰۱۹). هم چنین اجرای تمرین هوازی، با کاهش تدریجی یا بهبود هورمون TSH همراه بوده است (براری، ۲۰۱۶). از طرف دیگر، نشان داده شده که ۱۲ هفته تمرین هوازی، تغییر ناچیزی در سطح پلاسمایی هورمون های TSH، T3 و T4 زنان کم تحرک ایجاد می کند (آلتای و دیگران، ۲۰۱۹). احتمالاً این نوسانات هورمونی به شدت مدت و نوع فعالیت ورزشی و سن افراد بستگی دارد (آلتای و دیگران، ۲۰۱۹). به همین دلیل، نتایج ناهمسویی در مورد تأثیر تمرینات هوازی بر پاسخ هورمونی تیروئید مشاهده شده است. از این رو، در پژوهش حاضر تأثیر القاء چاقی در دوران کودکی و همچنین تأثیر مکمل یاری عصاره سیر و استویا در کنار اجرای تمرین هوازی؛ بر تغییرات هورمونی و ساختاری بافت تیروئید مورد بررسی قرار می گیرد.

روش تحقیق

طرح پژوهش: این تحقیق در قالب یک کارآزمایی تجربی و تحت نظر کمیته اخلاق دانشگاه آزاد اسلامی واحد شاهرود با شناسه IR.IAU.SHAHROOD.REC.1399.006 در آزمایشگاه فیزیولوژی ورزشی به اجرا درآمد. بعد از پایان سه هفته (پایان شیرخوارگی)، ۵۰ سر رت نر ویستار با میانگین وزنی 64 ± 5 گرم و سن سه هفته، در چرخه روشنایی و تاریکی ۸ : ۱۶ (۱۶ ساعت روشنایی و ۸ ساعت تاریکی) در قفس های پلی کربنات نگهداری شدند. گروه کنترل از جیره رت معمولی استفاده کردند، اما گروه های

جدول ۱. جزئیات پروتکل تمرین هوازی در رت های چاق در هشت هفته متوالی

تکرار (روز/هفته)	شیب (درصد)	زمان (دقیقه)	سرعت (متر/دقیقه)
۵	صفر	۵	۸
		۵	۱۱
		۲۰	۱۵
		۱۰	۸

به صورت عصاره سیر فرآوری گردید. سیر تمیز و خرد گردید و به مدت ۴۸ ساعت در ۹۶ درصد اتانول تمیز شد

نحوه تهیه و تجویز عصاره سیر و استویا: ابتدا سیر تازه تهیه شد و در شرکت دارو اسانس شهرستان گرگان

1. Nettleton
2. Kojima
3. Altaye

4. Giles
5. Lee index
6. Soares

7. Cho

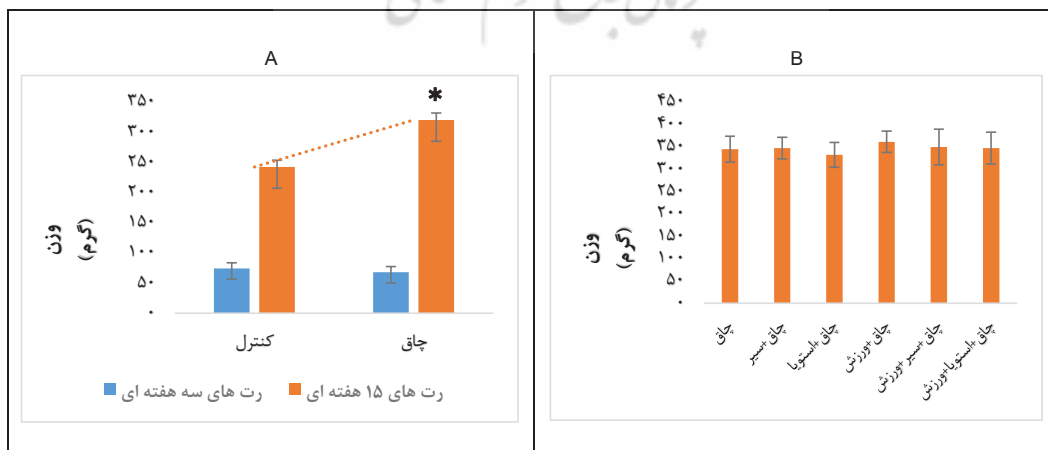
نمونه‌های خونی پنج دقیقه با سرعت ۳۵۰۰ دور بر دقیقه سانتریفیوژ شدند و سرم تا انجام آزمایش در دمای منفی ۲۰ درجه نگهداری شد. سنجش هورمون‌ها با استفاده از کیت مونو بایند^۵ ساخت کشور آمریکا با حساسیت ۹۸ درصد و طبق دستورالعمل شرکت سازنده، صورت گرفت.

آماده سازی بافتی: بافت تیروئید نمونه‌ها پس از جداسازی در فرمالین ۱۰ درصد قرار گرفت و پس از آن، برای روش‌های معمول بافت شناسی آماده گردید. پس از ۲۴ ساعت اولیسه، فرمالین جدید جایگزین شد و بعد از ثابت شدن، آب گیری، شفاف سازی و قالب گیری با پارافین انجام گردید. بعد از این مراحل، توسط میکروتوم مقاطع با ضخامت پنج میکرون به صورت نمونه گیری تصادفی و با فواصل منظم و یکنواخت، تهیه شد. مقاطع میکروسکوپی انتخاب شده، توسط رنگ آمیزی هماتوکسیلین و اتوزین^۶ رنگ آمیزی شدند و سپس توسط میکروسکوپ نوری با بزرگ نمایی ۴۰۰ درصد مطالعه شدند و عکس برداری صورت گرفت.

روش های تجزیه و تحلیل آماری: ابتدا برای بررسی توزیع طبیعی داده‌ها، از آزمون کلموگروف - اسمیرنوف^۷ و برای بررسی همگنی واریانس‌ها، از آزمون لون^۸ استفاده شد. سپس آزمون تحلیل واریانس یک راهه^۹ و آزمون تعقیبی حداقل اختلاف معنی دار (LSD) برای تعیین اختلاف بین گروه‌ها در متغیرهای مختلف مورد بهره برداری قرار گرفت. کلیه محاسبات آماری با نرم افزار اکسل ۲۰۱۶ و SPSS نسخه ۲۶، صورت گرفت و سطح معنی داری آماری در همه موارد $p \leq 0.05$ در نظر گرفته شد.

یافته ها

مقایسه وزن رت ها: نتایج آزمون تحلیل واریانس یک‌راهه مستقل آشکار ساخت که در مقایسه با گروه کنترل، ۱۲ هفته تغذیه پرچرب، وزن بدن رت‌ها را به طور معنی دار افزایش می دهد ($F=3/70, p=0/01$) (شکل یک).



شکل ۱. مقایسه تغییرات وزن قبل و بعد از رژیم غذایی پرچرب؛ *نشانه تفاوت معنی دار گروه کنترل نسبت به گروه چاق در سطح $p < 0.05$.

1. Whatman

2. Dimethyl Sulfoxide

3. Ajagannavar

4. Alfasan

5. Mono Bind

6. Hematoxylin & Eosin

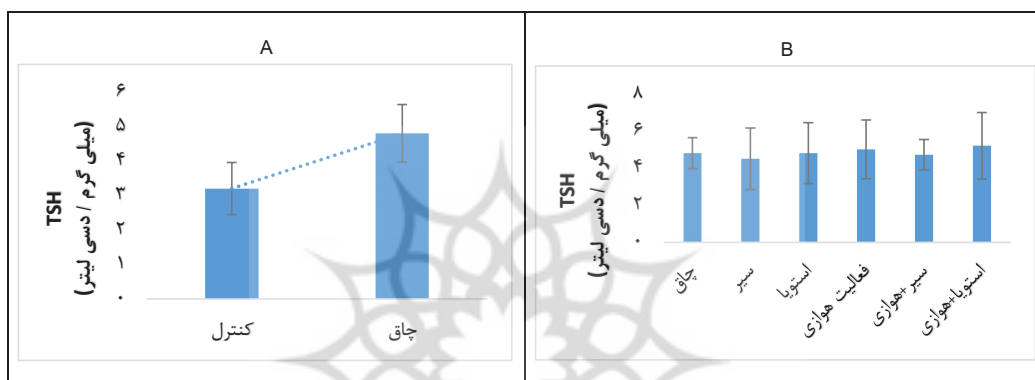
7. Kolmogorov-Smirnov test

8. Levene test

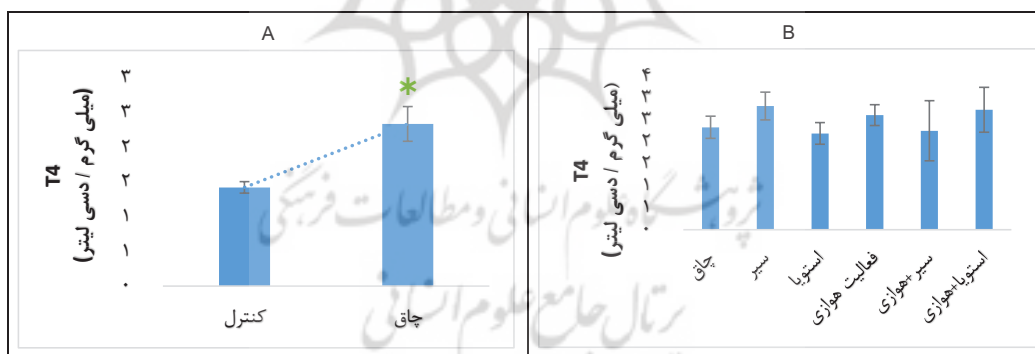
9. One-way analysis of variance

مقایسه هورمون ها: نتایج آزمون تحلیل واریانس یک راهه نشان داد که ۱۲ هفته رژیم پرچرب در رت ها، موجب عدم تغییر سطوح سرمی هورمون TSH نسبت به گروه کنترل سالم می شود ($F=0/20$, $p=0/97$) (شکل 2A). همچنین در طول هشت هفته، عصاره سیر و استویا در کنار تمرین هوازی، تاثیری بر مقادیر TSH نداشت ($p<0/05$) (شکل 2B). از طرف دیگر، نتایج نشان داد که میزان T4 سرمی رت های چاق نسبت به گروه کنترل سالم، به طوری معنی دار افزایش یافته است ($p=0/001$, $F=7/60$) (شکل 3A)؛ آزمون تعقیبی LSD مقادیر این تفاوت را در گروه های چاق ($MD=0/91$, $p=0/001$)، سیر ($MD=0/001$, $p=0/001$)، ورزش ($MD=1/31$, $p=0/001$)، استویا ($MD=1/4$

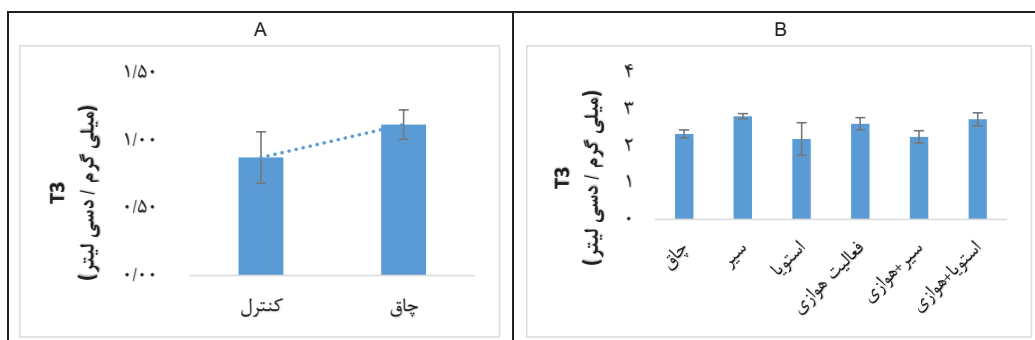
سیر+ورزش ($MD=1/4$, $p=0/001$)، استویا+ورزش ($MD=1/19$, $p=0/001$)، نسبت به گروه کنترل معنی داری نشان داد؛ اگرچه هیچکدام از مداخلات (تمرین و مکمل) طی هشت هفته نتوانست این مقادیر را به سطح گروه کنترل بازگرداند ($p<0/05$) (شکل 3B). از طرف دیگر، ۱۲ هفته رژیم پرچرب موجب عدم تغییر معنی دار ($p=0/56$)، و سطوح سرمی T3 رت های چاق شد (شکل 4A) و مداخله هشت هفته ای تمرین و مکمل تاثیر معنی داری بر این متغیر نداشت ($p<0/05$) (شکل 4B). از آنجایی که در اثر مداخلات تغذیه ای و تمرینی در طول هشت هفته تفاوت معنی داری مشاهده نشد، لذا مقایسه بین گروهی انجام نگردید.



شکل ۲. مقایسه تغییرات سطوح TSH گروه های مختلف پس از القاء رژیم پر چرب (A) و به دنبال مداخله مکمل و تمرین (B).



شکل ۳. مقایسه تغییرات سطوح T4 گروه های مختلف پس از القاء رژیم پر چرب (A) و به دنبال مداخله مکمل و تمرین (B): *نشانه تفاوت معنی دار گروه کنترل نسبت به چاق در سطح $p<0/05$.



شکل ۴. مقایسه تغییرات سطوح T3 گروه های مختلف پس از القاء رژیم پر چرب (A) و به دنبال مداخله مکمل و تمرین (B)

میزان مناسبی کلونید را در خود ذخیره نموده اند (فلش قرمز). همچنین تعداد اندکی سلول های پارافولیکولار در بین فولیکول ها (فلش سیاه) قابل مشاهده است (شکل 5D).

در گروه چاقی که تمرینات هوازی انجام دادند، تعداد و اندازه ساختمان فولیکول گرچه به لحاظ مورفولوژیک، طبیعی به نظر می رسد (فلش سیاه دو طرفه)، و همچنین اغلب سلول های فولیکولار دارای شکل مکعبی و فعال می باشند (فلش سفید)؛ اغلب فولیکول ها بدون کلونید بوده و در کلونید، میزان زیادی حباب همراه کاهش رنگ و غلظت دیده می شود (فلش قرمز). در ناحیه بین فولیکولی نیز تعداد سلول های پارافولیکولار (فلش سیاه) کمتر از حالت عادی است (شکل 5E).

در گروه چاقی که عصاره سیر دریافت کردند و تمرینات هوازی هم انجام دادند، مشخصات و ویژگی های بافت تیروئید تقریباً مناسب است. همان طور که در تصاویر مشاهده می گردد، اندازه فولیکول ها مناسب بوده (فلش سیاه دو طرفه) و اغلب دارای سلول های مکعبی شکل هستند (فلش سفید). تعداد سلول های پارافولیکولار نیز طبیعی و مشخصات سلولی آن ها طبیعی است (فلش سیاه). میزان مایع کلونید در برخی از فولیکول ها کم رنگ با غلظت کم و در برخی دیگر، پر رنگ و با غلظت بیشتر (فلش قرمز) می باشد (شکل 5F).

در گروه چاقی که عصاره استویا دریافت کردند و تمرینات هوازی انجام دادند، مشخصات اغلب نواحی بافتی همانند گروه قبل می باشد، به طوری که ساختار فولیکول (فلش سیاه دو طرفه) طبیعی و سلول های موجود در ناحیه اطراف آن، اغلب حالت فعال است و شکل مکعبی دارد (فلش سفید). در ناحیه پارافولیکولار نیز تغییری دیده نمی شود و تعداد و شکل سلول ها مناسب است (فلش سیاه). مایع کلونید نیز در تمامی فولیکول ها مشاهده می گردد، اما در برخی موارد غلظت کمتری داشته و یا با حباب (فلش قرمز) همراه است (شکل 5G).

بحث

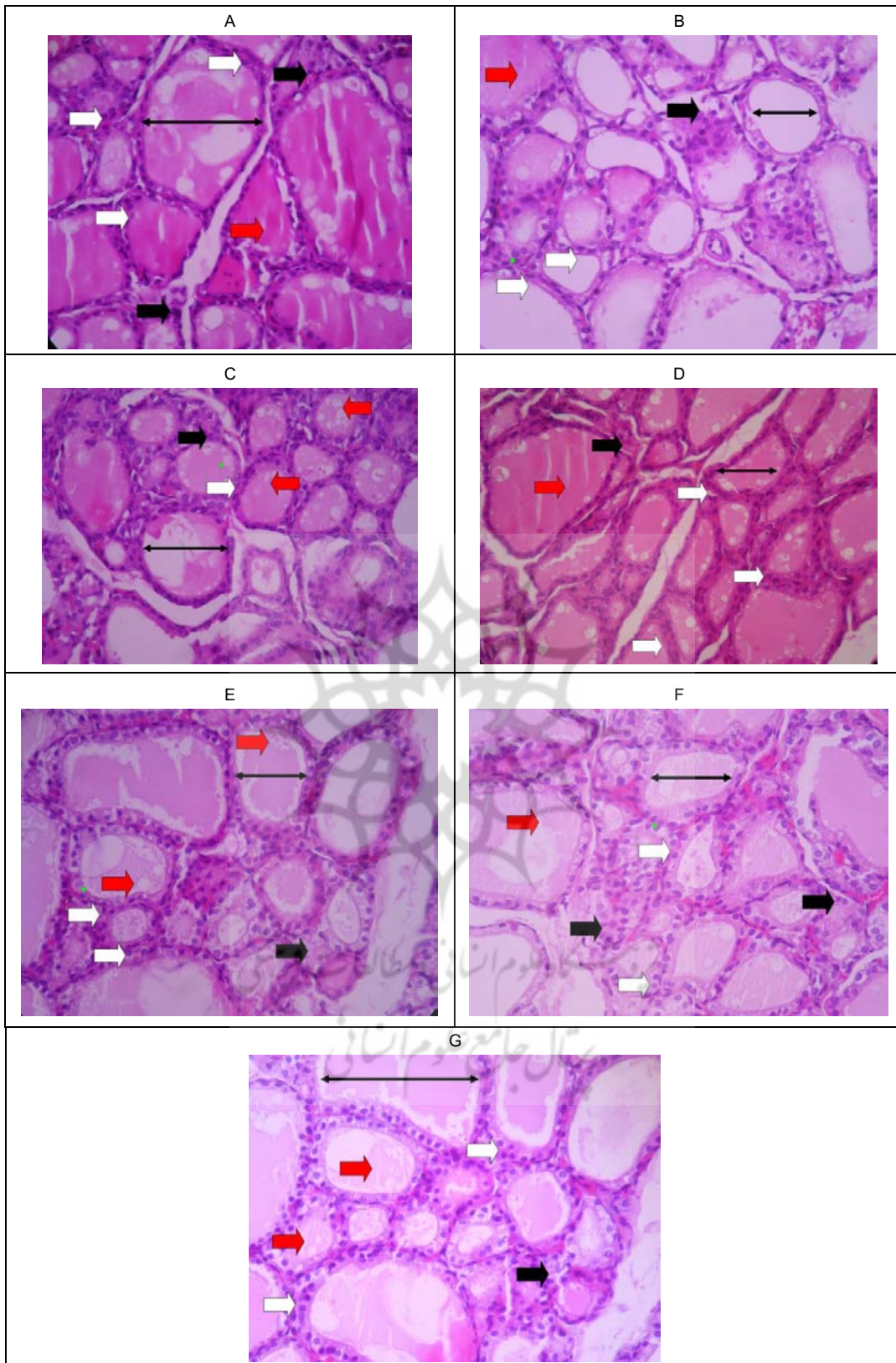
نتایج تحقیق حاضر نشان داد که القاء چاقی موجب تغییرات ساختاری قابل توجه در ساختار فولیکول، پارافولیکولار و کلونید تیروئید رت های نر ویستار چاق شده و میزان TSH و T3 سرمی را به طور خفیف و T4 سرمی را به طور معنی دار افزایش می دهد. علیرغم گزارش فعالیت طبیعی غده تیروئید در افراد چاق، در بسیاری از پژوهش ها نشان داده شده است که میزان TSH سرم این افراد افزایش خفیف دارد و رابطه مثبتی بین این هورمون و BMI وجود دارد

تحلیل بافتی (هیستوپاتولوژیک): بر طبق نتایج هیستوپاتولوژیک، میزان آسیب های بافت تیروئید از قبیل تغییرات ناحیه فولیکولار، پارافولیکولار و همچنین کلونید ۷ در رت های چاق از همه گروه ها آشکارتر بود. این در حالی بود که گروه های استفاده کننده مکمل و تمرین هوازی، بهبود بیشتری در بافت تیروئید را تجربه کردند. تغییرات ساختاری تمامی گروه ها با بزرگ نمایی ۴۰۰ برابر در شکل پنج نشان داده شده است.

در مقاطع تهیه شده از بافت تیروئید رت های گروه کنترل، ساختار فولیکول تیروئیدی به صورت فلش سیاه دو طرفه، سلول های فولیکولار اغلب به صورت مکعبی ساده (فلش سفید) و در برخی نواحی که فعالیت کمتری دارند، به صورت سنگ فرشی ساده، مشاهده می شود. مایع کلونید موجود در فضای داخلی فولیکول ها (فلش قرمز) اسیدوفیل^۱ و به حجم کافی و پر دیده می شود. در فضای بین فولیکول ها، سلول های پارافولیکولار (فلش سیاه) در بافت تیروئید به صورت گرد و چند وجهی با هسته مشخص و روشن و طبیعی قابل مشاهده می باشد (شکل 5A).

در گروه چاق اندازه برخی از فولیکول ها دچار کاهش شد (فلش سیاه دو طرفه) و در اغلب موارد T مقدار کلونید به میزان محسوسی کاهش یافت یا دیده نشد (فلش قرمز). سلول های فولیکولار در برخی از فولیکول ها از حالت مکعبی ساده به صورت سنگ فرشی ساده دیده می شوند (فلش سفید). بافت همبند بینابینی نیز در اغلب فضاها کاهش را نشان می دهد. در ناحیه مذکور، سلول های پارافولیکولار نیز کمتر از گروه کنترل دیده می شود (فلش سیاه) و از تعداد آن ها کاسته شده است (شکل 5B).

در گروه چاقی که عصاره سیر دریافت کردند، اغلب فولیکول ها دارای ساختار گرد و منظم (فلش سیاه دو طرفه) و مملو از مایع کلونیدی هستند و تنها در برخی از آن ها، از میزان کلونید کاسته شده و یا کلونید موجود حباب دار است (فلش قرمز). در اغلب فولیکول ها، سلول های فولیکولی به صورت مکعبی ساده دیده می شوند (فلش سفید) و در بین فضاهای فولیکولی، تعداد کمی سلول های پارافولیکولار (فلش سیاه) نیز رویت می شود (شکل 5C). در گروه چاقی که عصاره استویا دریافت کردند، بافت مذکور در مقایسه با گروه کنترل و گروه چاق، ساختار مشابهی را نشان می دهد و آرایش فولیکول ها نیز مناسب است. فولیکول ها اندازه های وسیعی را نشان می دهند (فلش سیاه دو طرفه) که اغلب توسط سلول های مکعبی شکل و ساده فولیکولی مفروش شده اند (فلش سفید). ساختار کلونید پر رنگ و غلیظ است و اغلب فولیکول ها



شکل ۵. فتومیکروگراف تهیه شده از تیروئید رت های گروه های مختلف (رنگ آمیزی هماتوکسیلین و انوزین×۴۰۰)

گروه های آزمودنی و عدم تغییر معنی دار نسبت به گروه کنترل می باشد. به نظر می رسد که افزایش معنی دار T4 می تواند در تبدیل این هورمون به T3 دخیل باشد (دایان و پانیکر^{۱۱}، ۲۰۱۸). پژوهش ها نشان از آن دارند که عوامل متعددی در این تغییر و تبدیل موثرند. یکی از مهم ترین عوامل، اثرگذاری انسولین و متابولیسم گلوکز بر این سازوکار است. بیان شده است که با افزایش انسولین، آنزیم دی یودیناز -۱^{۱۲} در مغز افزایش یافته و تبدیل T4 به T3 در مغز را تسهیل می کند (دویتو^{۱۳} و دیگران، ۲۰۱۵). با توجه به افزایش کمتر گلوکز در نتیجه دریافت استویا و به تبع آن، افزایش کمتر انسولین، این کاهش در گروه دریافت کننده استویا قابل توجیه است.

یافته ها در مورد تحلیل هیستوپاتولوژیک و تغییرات ساختاری ناحیه فولیکولار و پارافولیکولار و حتی کلویید غده تیروئید، نشان از تغییرات درجه دو بافت تیروئید دارد و با نتایج بسیاری از پژوهش های قبلی (بریندل^{۱۴} و دیگران، ۲۰۰۹؛ ژو^{۱۵} و دیگران، ۲۰۱۴) همسو است. اگرچه برخی نیز عدم تغییرات ساختاری بافت تیروئید را گزارش کرده اند (فوسی^{۱۶} و دیگران، ۲۰۲۰؛ کیتاهارا و سوسا^{۱۷}، ۲۰۱۶). در این راستا بیان شده است که بروز نارسائی های ساختاری تیروئید و همچنین شیوع چاقی در طول زمان، به سرعت در حال افزایش است. ارتباط بین نارسائی های تیروئید و چاقی محتمل به نظر می رسد، اما رابطه چاقی با سرطان تیروئید هنوز کاملاً شناخته نشده است. در برخی از پژوهش های انجام گرفته بر اساس ارزیابی بافت تیروئید، چاقی به طور قابل توجهی با سرطان های تیروئید پاپیلاری، فولیکولی و آنپلاستیک رابطه داشته است؛ در حالی که ارتباط معکوسی با سرطان مدولاری تیروئید^{۱۸} نشان داده شده است. در تحقیقی عنوان شده در مقایسه با وزن طبیعی، کمبود وزن با کاهش خطر ابتلا به سرطان پاپیلاری تیروئید؛ در حالی که اضافه وزن و چاقی با افزایش خطر ابتلا به سرطان های پاپیلاری، فولیکولی و آنپلاستیک تیروئیدی همراه است. به علاوه، چاقی عمومی و چاقی شکمی، هر دو، رابطه مثبتی با بروز این سرطان ها نشان داده اند؛ با این حال، رابطه BMI بر اساس نوع بافت شناسی تومور، بسیار متفاوت است (اشمید^{۱۹} و دیگران، ۲۰۱۵). مطالعات اپیدمیولوژیک موجود و متا آنالیزها نیز نشان داده اند که اضافه وزن و یا چاقی ناشی از تغییرات در محیط و شیوه زندگی، ممکن است در پاتوژنز سرطان تیروئید

(رینهر^۱، ۲۰۱۰؛ حاجیون و دیگران، ۲۰۱۴)؛ گزارش هایی که همسو با نتایج پژوهش حاضر است. علاوه بر BMI، افزایش وزن نیز با مقادیر TSH همبستگی مثبت دارد (نادسن^۲ و دیگران، ۲۰۰۵). بیان شده است که بافت چربی سایتوکاین های التهابی بسیاری از قبیل عامل نکروز دهنده تومور آلفا^۳ (TNF- α)، اینترلوکین -۱^۴ (IL-1) و اینترلوکین -۶ (IL-6) را به داخل جریان خون می ریزد و از طریق فعال کردن محورهای مختلف، بر تیروئید تاثیر می گذارد (شالیتین^۵ و دیگران، ۲۰۰۹). این سایتوکاین ها، بیان ژن انتقال دهنده یدید سدیم را در سلول های تیروئید انسان و جوندگان مهار کرده و ممکن است مسئول افزایش جبرانی افزایش TSH در سرم کودکان و افراد چاق باشد (گراندون^۶ و دیگران، ۲۰۱۰). به علاوه، موجب افزایش قطر عروق غده تیروئید شده و نفوذپذیری غیر انتخابی مواد جانبی را افزایش داده و در نهایت، موجب تخریب پارانشیم بافت تیروئید می شوند (پاسیفیکو^۷ و دیگران، ۲۰۱۲). سیر به دلیل داشتن کلسیم و منیزیم در ترکیب خود، می تواند به طرق مختلف بر سطح TSH تأثیر بگذارد و به واسطه تولید TSH از طریق کلسیم- فسفاتیدیل اینوزیتول^۸ (IP)، به عنوان پیام رسان ثانویه عمل کند. سیر همچنین به عنوان یک عامل کنترل کننده چاقی شناخته می شود. سیر موجب مهار تولید کورتیزول می گردد، تغییری که به نوعی غیر طبیعی محسوب می شود؛ زیرا کاهش سطح کورتیزول خود افزایش ترشح TSH را به دنبال دارد (حاجیون و دیگران، ۲۰۱۴). از طرف دیگر، ارتباط منفی بین گلوکز پلاسما و TSH هیپوفیز وجود دارد و به همین دلیل، TSH در افراد دیابتی کاهش یافته و فرد دچار چاقی و افزایش چربی احشائی می شود. همچنین بیان شده است که کاهش TSH، به دلیل کاهش هورمون آزادکننده تیروتروپین^۹ (TRH) هیپوتالاموس است. سازوکار دیگر، تاثیر متابولیسم گلوکز بر هورمون های تیروئیدی است. قند خون بالا موجب افزایش T4 و کاهش تبدیل T4 به T3 شده و این مقادیر ممکن است غلظت این هورمون ها را دچار اختلال کند. بیان شده است که دریافت استویا با ایجاد تاخیر و کاهش جذب گلوکز در پلاسما، موجب بهبود افت TSH در حالت چاقی می شود (الگازار^{۱۰} و دیگران، ۲۰۱۹). همچنین افزایش غیر معنی دار هورمون T3 در گروه چاق نسبت به گروه کنترل و کاهش خفیف آن در گروه استویا (در پژوهش حاضر)، خود دال بر مقادیر طبیعی این هورمون در

1. Reinehr
2. Knudsen
3. Tumor necrosis factor alpha
4. Interleukin-1
5. Shalitin
6. Grandone
7. Pacifico

8. Phosphatidylinositol
9. Thyrotropin-releasing hormone
10. Elgazar
11. Dayan & Panicker
12. Deiodinase-2
13. De Vito
14. Brindel

15. Xu
16. Fussey
17. Kitahara & Sosa
18. Medullary carcinoma of the thyroid
19. Schmid

نقش داشته باشد (سانتینی^۱ و دیگران، ۲۰۱۴). اضافه وزن یا چاقی نه تنها خطر ابتلا به سرطان تیروئید را افزایش می دهد، بلکه به نظر می رسد با انواع پاتولوژیک سرطان تیروئید خاص نیز رابطه دارد (سون^۲ و دیگران، ۲۰۱۸). در تحقیق دیگری مشخص شده که BMI بالاتر، می تواند خطر ابتلا به سرطان تیروئید متمایز^۳ (DTC) شامل سرطان فولیکولار و سرطان پاپیلاری را افزایش دهد (ما^۴ و دیگران، ۲۰۱۵). می توان تصور کرد که چربی بیش از حد ممکن است به گسترش انبار چربی بین فولیکولی یا استئاتوز^۵ در سلول های فولیکولی تیروئید (استئاتوز تیروئید) منجر شود. لی و دیگران (۲۰۱۵) در تحقیقی به این موضوع پرداخته و گزارش کرده اند که استئاتوز و تغییرات فراساختاری، از جمله اتساع شبکه اندوپلاسمی و تغییر شکل میتوکندری در سلول های فولیکولی تیروئید، به طور یکنواخت در رت های چاق، مشاهده می شود. از این رو، آن ها پیشنهاد کردند که افزایش سیستمیک چاقی با ذخیره چربی بین فولیکولی و استئاتوز تیروئید، رابطه دارد و ممکن است باعث ایجاد نارسایی اولیه تیروئید شود، یا بر آن تأثیر بگذارد. به عبارت دیگر، آن ها در تحقیق خود به قطرات چربی درون سلولی که در سلول های فولیکولی ممکن است باعث اختلال عملکرد تیروئید در مدل های رت چاق شود، اشاره کرده اند (لی و دیگران، ۲۰۱۵). گاهی اوقات، نفوذ چربی در افراد مبتلا به بیماری های تیروئید مانند گواتر چند گرهی^۶، تیروئیدیت لنفوسیتی و چندین نوع سرطان تیروئید نیز گزارش شده است (کولینی^۷ و دیگران، ۲۰۱۴). ممکن است این فرضیه در ذهن شکل بگیرد که نفوذ سلول های چربی و فرآیند التهابی مرتبط با آن در بافت تیروئید، مسئول اختلال عملکرد فولیکولی و در نتیجه، اختلال در ترشح هورمون تیروئید و افزایش بیشتر غلظت TSH است. در پژوهشی نشان داده شده که رابطه افزایش BMI با نفوذ چربی و لنفوسیت بافت تیروئید، یک فرآیند خودایمنی نیست و ممکن است بر عملکرد تیروئید در افراد چاق تأثیر بگذارد (باسولو^۸ و دیگران، ۲۰۲۱). پیشنهاد شده است که افزایش تحریک سلول های تیروئید فولیکولی توسط TSH و سایر عوامل رشد، موجب نفوذ سلول های چربی و التهاب موضعی شده و چاقی این روند را تسریع می کند. هریشانکار^۹ و دیگران (۲۰۱۱) به تغییرات بافت تیروئید بر اثر چاقی از جمله وجود فولیکول های بزرگ و کوچک فاقد

کلوئید طبیعی اشاره کرده اند. از این رو، آن ها پیشنهاد کردند که عملکرد تیروئید می تواند در رت های چاق تغییر کند، به ویژه آن که بر خلاف سایر جوندگان، تغییر قابل توجهی در وزن تیروئید مشاهده شده است (هریشانکار و دیگران، ۲۰۱۱). تحقیقاتی نیز هستند که رابطه ای بین چاقی با ویژگی های بالینی آسیب شناختی تهجمی سرطان تیروئید قائل نیستند (گاسیور-پرژاک^{۱۰} و دیگران، ۲۰۱۸). کیتاهارا^{۱۱} و دیگران (۲۰۱۲) نیز بیان کرده اند که عدم تحرک بدنی و سابقه دیابت، هیچکدام با افزایش خطر سرطان تیروئید، رابطه ندارد. این یافته های ناهمسو و کمبود شواهد، نیاز برای پژوهش های بیشتر در مورد تأثیر عامل چاقی بر بافت تیروئید را ضروری می سازد. همچنین بیان شده است که یکی از دلایل بروز تغییرات ساختاری در بافت تیروئید افراد چاق، بروز التهاب و کاهش جریان خون ورودی به بافت است. پژوهش ها نشان داده اند که عوامل مختلفی که موجب افزایش جریان خون موضعی شوند، در روند بهبود این التهابات موثرند. سیر دارای آلیسین یا تیوسولفات است و پژوهش های دارویی نشان از آن دارد که آلیسین می تواند رادیکال های آزاد را به دام انداخته و باعث مهار اکسیداسیون چربی، مهار تجمع پلاکت ها، تحریک فیبرینولیز و در نتیجه، کاهش چربی خون شود. این کاهش چربی با افزایش جریان خون بافت تیروئید همراه است و موجب افزایش متابولیسم ید و آنزیم های درگیر در متابولیسم آن می شود (لیو^{۱۲} و دیگران، ۲۰۱۵). همچنین بیان شده است که استویا علاوه بر خواص آنتی اکسیدانی خود، موجب افزایش قطر عروق شده و با افزایش جریان خون، می تواند روند التهاب و تخریب های ساختاری ناشی از چاقی بر تیروئید را کاهش دهد (قاهری و دیگران، ۲۰۱۸). از طرف دیگر، فعالیت های هوازی با افزایش گشادکننده های موضعی نظیر نیتریک اکساید^{۱۳} (NO) و عامل الفاکننده هایپوکسی^{۱۴} (HIF)، موجب افزایش قطر عروق و کاهش مقاومت عروقی می شود در نتیجه آن، جریان خون افزایش می یابد (کادول^{۱۵} و دیگران، ۲۰۲۱). بنظر می رسد ترکیب هر کدام از این مکمل ها با تمرین هوازی، موجب هم افزایی اثرات تمرین و مکمل شده و موجب اثرگذاری بیشتر در کاهش اثرات چاقی بر بافت تیروئید، مخصوصاً در ناحیه فولیکولار و پارافولیکولار گردد.

1. Santini

2. Son

3. Different thyroid cancers

4. Ma

5. Esteatosis

6. Multinodular Goiter

7. Collini

8. Basolo

9. Harishankar

10. Gąsior-Periczak

11. Kitahara

12. Liu

13. Nitric oxide

14. Hypoxia-inducible factor

15. Caldwell

تغییر معنی داری را در مقادیر این هورمون ها به واسطه فعالیت هوازی نشان نداد. با توجه به ثبت تغییرات اندک در گروه هر متغیر به صورت مستقل، عدم تغییر معنی دار در سطوح سرمی هورمون‌های تیروئید در گروه‌های ترکیبی (استویا + تمرین هوازی؛ و سیر + تمرین هوازی)، می‌تواند قابل توجیه باشد. به طور کلی با توجه به رابطه‌ای که بین هورمون‌های تیروئید و TSH بیان شده و اختلالاتی که ممکن است این نوسانات را رغم بزنند، نتایج این تحقیق می‌تواند نشانگر مقاومت بدن به هورمون تیروئید، و یا اختلال در متابولیسم و انتقال هورمون‌های تیروئیدی باشد (کولوری^۱ و دیگران، ۲۰۱۳).

نتیجه گیری: القاء رژیم پرچرب موجب تغییرات ساختاری قابل توجه در بخش فولیکولار، پارافولیکولار و کلویید رت‌های نر ویستار شد؛ در حالی که ترکیب تمرین هوازی با مکمل سیر و استویا توانست در کاهش این عوارض سودمند باشد. از طرف دیگر، چاقی موجب افزایش معنی دار T4 و افزایش خفیف TSH و T3 گردید و ترکیب تمرین هوازی با هر یک از دو مکمل سیر و استویا، نتوانست عوارض جانبی ناشی از القاء چاقی بر هورمون‌های تیروئیدی را تعدیل نماید. می‌توان با دوزهای بالاتر عصاره‌های سیر و استویا، اثربخشی آن‌ها را بر کاهش عوارض جانبی چاقی بر تیروئید را بیشتر مورد بررسی قرار داد.

تعارض منافع

نویسندگان اعلام می‌دارند هیچگونه تعارض منافی در پژوهش حاضر وجود ندارد.

قدردانی و تشکر

از کلیه همکاران و متخصصان آزمایشگاه فیزیولوژی ورزشی حیوانات در دانشگاه آزاد اسلامی واحد شاهرود، نهایت تقدیر و تشکر به عمل می‌آید.

علیرغم گزارش‌های متعدد از اثربخشی مثبت ورزش بر کاهش و یا کنترل وزن (دانلی^۱ و دیگران، ۲۰۰۴؛ استونر^۲ و دیگران، ۲۰۱۶)، در نتایج تحقیق حاضر، نه تنها کاهش وزن رت‌ها بعد از یک دوره تمرین اتفاق نیفتاد، بلکه افزایش خفیفی در وزن رت‌های گروه تمرینی مشاهده شد. از آنجا که رت‌ها دسترسی آزاد به غذا داشتند، و تحقیقات فراوانی در این رابطه به اهمیت نقش رژیم غذایی در کاهش وزن اشاره کرده‌اند (توروگود^۳ و دیگران، ۲۰۱۱؛ سوئیفت^۴ و دیگران، ۲۰۱۸)، عدم کاهش وزن و افزایش وزن ناچیز در رت‌ها می‌تواند قابل توجیه باشد. گزارش‌های تحقیقاتی در رابطه با تاثیر فعالیت ورزشی بر هورمون‌های مرتبط با عملکرد تیروئید، نتایج متفاوتی را به دنبال داشته است. به عنوان مثال، در برخی از این پژوهش‌ها، به افزایش (ورگن^۵ و دیگران، ۲۰۱۶)، کاهش (آلتای و دیگران، ۲۰۱۹) و عدم تغییر (دئوناس^۶ و دیگران، ۲۰۲۱) سطح هورمونی TSH بواسطه انجام یک دوره فعالیت ورزشی اشاره شده است. نتایج تحقیق حاضر نیز عدم تغییر معنی دار TSH را به واسطه فعالیت هوازی نشان داد؛ اگرچه افزایش بسیار خفیفی در مقدار سرمی این هورمون مشاهده شد. تحقیقات در مورد T4 و T3 نیز از این قاعده مستثنی نبوده و نتایج متفاوتی گزارش شده است که قضاوت در مورد آن‌ها را با مشکل مواجه می‌سازد (بابیک^۷ و دیگران). به عنوان مثال، در تحقیقی، بعد از یک دوره فعالیت ورزشی، در مورد T4 افزایش (آلتای و دیگران، ۲۰۱۹) و در تحقیق دیگر، عدم تغییر (هوانگ^۸ و دیگران، ۲۰۰۴) گزارش شده است. در مورد T3 نیز برخی کاهش (سیلوگلو^۹ و دیگران، ۲۰۰۵)، برخی افزایش (آلتای و دیگران، ۲۰۱۹) و بعضی عدم تغییر (هوانگ و دیگران، ۲۰۰۴) را گزارش نموده‌اند. نتایج تحقیق حاضر نیز با وجود افزایش اندک در مقدار سرمی T4 و T3،

منابع

- Abbas Momtazi-Borojeni, A., Esmaili, S.-A., Abdollahi, E., & Sahebkar, A. (2017). A review on the pharmacology and toxicology of steviol glycosides extracted from *Stevia rebaudiana*. *Current Pharmaceutical Design*, 23(11), 1616-1622. <https://doi.org/10.2174/1381612822666161021142835>.
- Ajagannanavar, S. L., Shamarao, S., Battur, H., Tikare, S., Al-Kheraif, A. A., & Al Sayed, M. S. (2014). Effect of aqueous and alcoholic stevia (*stevia rebaudiana*) extracts against *streptococcus mutans* and *lactobacillus acidophilus* in comparison to chlorhexidine: An in vitro study. *Journal of International Society of Preventive & Community Dentistry*, 4(Suppl 2), S116-121. <https://doi.org/10.4103/2231-0762.146215>.

1. Donnelly
2. Stoner
3. Thorogood
4. Swift

5. Verheggen
6. Dueñas
7. Babić
8. Huwang

9. Ciloglu
10. Koulouri

- Aletan, U. I., & Eteng, M. U. (2020). Interaction with iodine metabolism following ingestion of allium cepa and allium sativum by albino wistar rats. *NISEB Journal*, 12(1), 35-40. <https://doi.org/10.3923/pjn.2014.457.461>.
- Altaye, K. Z., Mondal, S., Legesse, K., & Abdulkedir, M. (2019). Effects of aerobic exercise on thyroid hormonal change responses among adolescents with intellectual disabilities. *BMJ Open Sport & Exercise Medicine*, 5(1), e000524. <https://doi.org/10.1136/bmjsem-2019-000524>.
- Babic Leko, M., Gunjaca, I., Pleic, N., & Zemunik, T. (2021). Environmental factors affecting thyroid-stimulating hormone and thyroid hormone levels. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(12), 6521. <https://doi.org/10.3390/ijms22126521>.
- Barari, R., & Shirali, S. (2016). Endurance training and ginger supplement on tsh, t3, t4 and testosterone and cortisol hormone in obese men. *Journal of the Medical Sciences*, 3, 96-103. [In Persian]
- Basolo, A., Matrone, A., Elisei, R., & Santini, F. (2022). Effects of tyrosine kinase inhibitors on thyroid function and thyroid hormone metabolism. *Seminars in Cancer Biology*, 79, 197-202. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2020.12.008>.
- Becker, S. L., Chiang, E., Plantinga, A., Carey, H. V., Suen, G., & Swoap, S. J. (2020). Effect of stevia on the gut microbiota and glucose tolerance in a murine model of diet-induced obesity. *FEMS Microbiology Ecology*, 96(6), 1-13. <https://doi.org/10.1093/femsec/fiaa079>.
- Brindel, P., Doyon, F., Rachédi, F., Boissin, J. L., Sebbag, J., Shan, L., . . . & de Vathaire, F. (2009). Anthropometric factors in differentiated thyroid cancer in french polynesia: A case-control study. *Cancer Causes Control*, 20(5), 581-590. <https://doi.org/10.1007/s10552-008-9266-y>.
- Caldwell, J. T., Jones, K. M. D., Park, H., Pinto, J. R., Ghosh, P., Reid-Foley, E. C., . . . & Muller-Delp, J. M. (2021). Aerobic exercise training reduces cardiac function and coronary flow-induced vasodilation in mice lacking adiponectin. *American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology*, 321(1), H1-h14. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00885.2020>.
- Cho, D.K., Choi, D.H., & Cho, J.Y. (2017). Effect of treadmill exercise on skeletal muscle autophagy in rats with obesity induced by a high-fat diet. *Journal of Exercise Nutrition & Biochemistry*, 21(3), 26-34. <https://doi.org/10.20463/jenb.2017.0013>.
- Ciloglu, F., Peker, I., Pehlivan, A., Karacabey, K., Ilhan, N., Saygin, O., & Ozmerdivenli, R. (2005). Exercise intensity and its effects on thyroid hormones. *Neuroendocrinology Letters*, 26(6), 830-834. PMID: 16380698.
- Collini, P., Massimino, M., Mattavelli, F., Barisella, M., Podda, M., & Rosai, J. (2014). Tall cell variant of papillary thyroid carcinoma in children: Report of three cases with long-term follow-up from a single institution. *International Journal of Surgical Pathology*, 22(6), 499-504. <https://doi.org/10.1177/1066896914545399>.
- Dayan, C., & Panicker, V. (2018). Management of hypothyroidism with combination thyroxine (t4) and triiodothyronine (t3) hormone replacement in clinical practice: A review of suggested guidance. *Thyroid Research*, 11, 1. <https://doi.org/10.1186/s13044-018-0045-x>.
- De Pergola, G., Ciampolillo, A., Paolotti, S., Trerotoli, P., & Giorgino, R. (2007). Free triiodothyronine and thyroid stimulating hormone are directly associated with waist circumference, independently of insulin resistance, metabolic parameters and blood pressure in overweight and obese women. *Clinical Endocrinology*, 67(2), 265-269. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2007.02874.x>.
- Dekelbab, B.H., Abou Ouf, H.A., & Jain, I. (2010). Prevalence of elevated thyroid-stimulating hormone levels in obese children and adolescents. *Endocrine Practice*, 16(2), 187-190. <https://doi.org/10.4158/ep09176.or>.

- Dionysopoulou, S., Charmandari, E., Bargiota, A., Vlahos, N., Mastorakos, G., & Valsamakis, G. (2021). The role of hypothalamic inflammation in diet-induced obesity and its association with cognitive and mood disorders. *Nutrients*, 13(2), 498. <https://doi.org/10.3390/nu13020498>.
- Donnelly, J.E., Smith, B., Jacobsen, D.J., Kirk, E., Dubose, K., Hyder, M., . . . & Washburn, R. (2004). The role of exercise for weight loss and maintenance. *Best Practice & Research. Clinical Gastroenterology*, 18(6), 1009-1029. [https://doi.org/10.1016/s1521-6918\(04\)00083-6](https://doi.org/10.1016/s1521-6918(04)00083-6).
- Eidi, A., Eidi, M., & Esmaeili, E. (2006). Antidiabetic effect of garlic (*allium sativum* L.) in normal and streptozotocin-induced diabetic rats. *Phytomedicine: International Journal of Phytotherapy and Phytopharmacology*, 13(9-10), 624-629. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2005.09.010>.
- Elgazar, E.H., Esheba, N.E., Shalaby, S.A., & Mohamed, W.F. (2019). Thyroid dysfunction prevalence and relation to glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes & Metabolic Syndrome*, 13(4), 2513-2517. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2019.07.020>.
- Fontenelle, L.C., Feitosa, M.M., Severo, J.S., Freitas, T.E., Morais, J.B., Torres-Leal, F.L., . . . & do Nascimento Marreiro, D. (2016). Thyroid function in human obesity: underlying mechanisms. *Hormone and Metabolic Research*, 48(12), 787-794. <https://doi.org/10.1055/s-0042-121421>.
- Fussey, J.M., Beaumont, R.N., Wood, A.R., Vaidya, B., Smith, J., & Tyrrell, J. (2020). Does obesity cause thyroid cancer? A mendelian randomization study. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 105(7), e2398-2407. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa250>.
- Gasior-Perczak, D., Palyga, I., Szymonek, M., Kowalik, A., Walczyk, A., Kopczynski, J., . . . & Kowalska, A. (2018). The impact of bmi on clinical progress, response to treatment, and disease course in patients with differentiated thyroid cancer. *PloS One*, 13(10), e0204668. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0204668>.
- Ghaehri, M., Miraghaee, S., Babaei, A., Mohammadi, B., Kahrizi, D., Saivosh Haghghi, Z. M., & Bahrami, G. (2018). Effect of stevia rebaudiana bertonii extract on sexual dysfunction in streptozotocin-induced diabetic male rats. *Cellular and Molecular Biology (Noisy-le-Grand, France)*, 64(2), 6-10. <https://doi.org/10.14715/cmb/2018.64.2.2>.
- Giles, E.D., Jackman, M.R., & MacLean, P.S. (2016). Modeling diet-induced obesity with obesity-prone rats: Implications for studies in females. *Frontiers in Nutrition*, 3, 50. <https://doi.org/10.3389/fnut.2016.00050>.
- Grandone, A., Santoro, N., Coppola, F., Calabrò, P., Perrone, L., & Del Giudice, E.M. (2010). Thyroid function derangement and childhood obesity: An Italian experience. *BMC Endocrine Disorders*, 10, 8. <https://doi.org/10.1186/1472-6823-10-8>.
- Hajioun, B., Jowhari, H., & Mokhtari, M. (2014). Effects of cell phone radiation on the levels of t3, t4 and tsh, and histological changes in thyroid gland in rats treated with *allium sativum* extract. *African Journal of Biotechnology*, 13(1), 163. <https://doi.org/10.5897/ajb2013.12471>
- Harishankar, N., Kumar, P.U., Sesikeran, B., & Giridharan, N. (2011). Obesity associated pathophysiological & histological changes in wistar obese mutant rats. *The Indian Journal of Medical Research*, 134(3), 330-340. <https://doi.org/10.5402/2011/863403>.
- Huang, W.S., Yu, M.D., Lee, M.S., Cheng, C.Y., Yang, S.P., Chin, H.M., & Wu, S.Y. (2004). Effect of treadmill exercise on circulating thyroid hormone measurements. *Medical Principles and Practice*, 13(1), 15-19. <https://doi.org/10.1159/000074045>.
- Kitahara, C.M., Platz, E.A., Ladenson, P.W., Mondul, A.M., Menke, A., & Berrington de González, A. (2012). Body fatness and markers of thyroid function among US men and women. *PloS One*, 7(4), e34979. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0034979>.

- Kitahara, C.M., & Sosa, J.A. (2016). The changing incidence of thyroid cancer. *Nature Reviews. Endocrinology*, 12(11), 646-653. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2016.110>.
- Koulouri, O., Moran, C., Halsall, D., Chatterjee, K., & Gurnell, M. (2013). Pitfalls in the measurement and interpretation of thyroid function tests. Best practice & research. *Clinical Endocrinology & Metabolism*, 27(6), 745-762. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2013.10.003>.
- Knudsen, N., Laurberg, P., Rasmussen, L. B., Bülow, I., Perrild, H., Ovesen, L., & Jørgensen, T. (2005). Small differences in thyroid function may be important for body mass index and the occurrence of obesity in the population. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 90(7), 4019-4024. <https://doi.org/10.1210/jc.2004-2225>.
- Kojima, I., Medina, J., & Nakagawa, Y. (2017). Role of the glucose-sensing receptor in insulin secretion. *Diabetes, Obesity & Metabolism*, 19(1), 54-62. <https://doi.org/10.1111/dom.13013>.
- Lee, C.G., Rhee, D.K., Kim, B.O., Um, S.H., & Pyo, S. (2019). Allicin induces beige-like adipocytes via klf15 signal cascade. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 64, 13-24. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2018.09.014>.
- Lee, M.H., Lee, J.U., Joung, K.H., Kim, Y.K., Ryu, M.J., Lee, S.E., . . . & Shong, M. (2015). Thyroid dysfunction associated with follicular cell steatosis in obese male mice and humans. *Endocrinology*, 156(3), 1181-1193. <https://doi.org/10.1210/en.2014-1670>.
- Liu, Y., Yan, J., Han, X., & Hu, W. (2015). Garlic-derived compound s-allylmercaptocysteine (samc) is active against anaplastic thyroid cancer cell line 8305c (hpacc). *Technology and Health Care*, 23(Suppl 1), S89-93. <https://doi.org/10.3233/thc-150936>.
- Longhi, S., & Radetti, G. (2013). Thyroid function and obesity. *Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology*, 5(Suppl 1), 40-44. <https://doi.org/10.4274/jcrpe.856>.
- Loucks, A.B., & Callister, R. (1993). Induction and prevention of low-T3 syndrome in exercising women. *The American Journal of Physiology*, 264(5 Pt 2), R924-930. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.1993.264.5.r924>.
- Ma, J., Huang, M., Wang, L., Ye, W., Tong, Y., & Wang, H. (2015). Obesity and risk of thyroid cancer: Evidence from a meta-analysis of 21 observational studies. *Medical Science Monitor*, 21, 283-291. <https://doi.org/10.12659/msm.892035>.
- Marras, V., Casini, M.R., Pilia, S., Carta, D., Civolani, P., Porcu, M., . . . & Loche, S. (2010). Thyroid function in obese children and adolescents. *Hormone Research in Paediatrics*, 73(3), 193-197. <https://doi.org/10.1159/000284361>.
- Menendez, C., Baldelli, R., Camiña, J.P., Escudero, B., Peino, R., Dieguez, C., & Casanueva, F.F. (2003). Tsh stimulates leptin secretion by a direct effect on adipocytes. *The Journal of Endocrinology*, 176(1), 7-12. <https://doi.org/10.1677/joe.0.1760007>.
- Menon, A., & Thenmozhi, M. (2016). Correlation between thyroid function and obesity. *Research Journal of Pharmacy and Technology*, 9(10), 1568-1570. <https://doi.org/10.5958/0974-360x.2016.00307.3>.
- Nettleton, J.E., Klancic, T., Schick, A., Choo, A.C., Shearer, J., Borgland, S.L., . . . & Reimer, R.A. (2019). Low-dose stevia (rebaudioside a) consumption perturbs gut microbiota and the mesolimbic dopamine reward system. *Nutrients*, 11(6), 1248. <https://doi.org/10.3390/nu11061248>.
- Pacifico, L., Anania, C., Ferraro, F., Andreoli, G.M., & Chiesa, C. (2012). Thyroid function in childhood obesity and metabolic comorbidity. *Clinica Chimica Acta; International Journal of Clinical Chemistry*, 413(3-4), 396-405. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2011.11.013>.

- Radetti, G., Kleon, W., Buzi, F., Crivellaro, C., Pappalardo, L., di Iorgi, N., & Maghnie, M. (2008). Thyroid function and structure are affected in childhood obesity. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 93(12), 4749-4754. <https://doi.org/10.1210/jc.2008-0823>.
- Reinehr, T. (2010). Obesity and thyroid function. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 316(2), 165-171. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2009.06.005>.
- Reinehr, T. (2011). Thyroid function in the nutritionally obese child and adolescent. *Current Opinion in Pediatrics*, 23(4), 415-420. <https://doi.org/10.1097/mop.0b013e328344c393>.
- Roa Dueñas, O.H., Koolhaas, C., Voortman, T., Franco, O.H., Ikram, M.A., Peeters, R.P., & Chaker, L. (2021). Thyroid function and physical activity: A population-based cohort study. *Thyroid: Official Journal of the American Thyroid Association*, 31(6), 870-875. <https://doi.org/10.1089/thy.2020.0517>.
- Rotondi, M., Magri, F., & Chiovato, L. (2011). Thyroid and obesity: Not a one-way interaction. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 96(2), 344-346. <https://doi.org/10.1210/jc.2010-2515>.
- Ryu, J.H., & Kang, D. (2017). Physicochemical properties, biological activity, health benefits, and general limitations of aged black garlic: A review. *Molecules*, 22(6), 919. <https://doi.org/10.3390/molecules22060919>.
- Santini, F., Marzullo, P., Rotondi, M., Ceccarini, G., Pagano, L., Ippolito, S., . . . & Biondi, B. (2014). Mechanisms in endocrinology: The crosstalk between thyroid gland and adipose tissue: Signal integration in health and disease. *European Journal of Endocrinology*, 171(4), R137-152. <https://doi.org/10.1530/eje-14-0067>.
- Schmid, D., Ricci, C., Behrens, G., & Leitzmann, M.F. (2015). Adiposity and risk of thyroid cancer: A systematic review and meta-analysis. *Obesity reviews*, 16(12), 1042-1054. <https://doi.org/10.1111/obr.12321>.
- Shalitin, S., Yackobovitch-Gavan, M., & Phillip, M. (2009). Prevalence of thyroid dysfunction in obese children and adolescents before and after weight reduction and its relation to other metabolic parameters. *Hormone Research*, 71(3), 155-161. <https://doi.org/10.1159/000197872>.
- Soares, T.S., Andreolla, A.P., Miranda, C.A., Klöppel, E., Rodrigues, L.S., Moraes-Souza, R.Q., . . . & Campos, K.E. (2018). Effect of the induction of transgenerational obesity on maternal-fetal parameters. *Systems Biology in Reproductive Medicine*, 64(1), 51-59. <https://doi.org/10.1080/19396368.2017.1410866>.
- Son, H., Lee, H., Kang, K., & Lee, I. (2018). The risk of thyroid cancer and obesity: A nationwide population-based study using the Korea National Health Insurance Corporation cohort database. *Surgical Oncology*, 27(2), 166-171. <https://doi.org/10.1016/j.suronc.2018.03.001>.
- Stoner, L., Rowlands, D., Morrison, A., Credeur, D., Hamlin, M., Gaffney, K., . . . & Matheson, A. (2016). Efficacy of exercise intervention for weight loss in overweight and obese adolescents: Meta-analysis and implications. *Sports Medicine*, 46(11), 1737-1751. <https://doi.org/10.1007/s40279-016-0537-6>.
- Swift, D.L., McGee, J.E., Earnest, C.P., Carlisle, E., Nygard, M., & Johannsen, N.M. (2018). The effects of exercise and physical activity on weight loss and maintenance. *Progress in Cardiovascular Diseases*, 61(2), 206-213. <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2018.07.014>.
- Thorogood, A., Mottillo, S., Shimony, A., Fillion, K.B., Joseph, L., Genest, J., . . . & Eisenberg, M.J. (2011). Isolated aerobic exercise and weight loss: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *The American Journal of Medicine*, 124(8), 747-755. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2011.02.037>.

- Xu, L., Port, M., Landi, S., Gemignani, F., Cipollini, M., Elisei, R., . . . & Sturgis, E.M. (2014). Obesity and the risk of papillary thyroid cancer: A pooled analysis of three case-control studies. *Thyroid*, 24(6), 966-974. <https://doi.org/10.1089/thy.2013.0566>.
- Verheggen, R.J., Maessen, M.F., Green, D.J., Hermus, A.R., Hopman, M.T., & Thijssen, D.H. (2016). A systematic review and meta-analysis on the effects of exercise training versus hypocaloric diet: Distinct effects on body weight and visceral adipose tissue. *An Official Journal of the International Association for the Study of Obesity*, 17(8), 664-690. <https://doi.org/10.1111/obr.12406>.
- Vito, D.P., Candelotti, E., Ahmed, G.R., Luly, P., Davis, J.P., Incerpi, S., & Pedersen, Z.J. (2015). Role of thyroid hormones in insulin resistance and diabetes. *Immunology, Endocrine & Metabolic Agents in Medicinal Chemistry (Discontinued)*, 15(1), 86-93. <https://doi.org/10.2174/187152221501150710132153>.
- Yunker, A.G., Patel, R., & Page, K.A. (2020). Effects of non-nutritive sweeteners on sweet taste processing and neuroendocrine regulation of eating behavior. *Current Nutrition Reports*, 9(3), 278-289. <https://doi.org/10.1007/s13668-020-00323-3>.

