



Original Paper

## Effects of 8 Weeks of Aerobic Exercise and Different Diets on Hormonal Level and Histopathological Changes of Thyroid Tissue in Obese Male Rats

Shokoofe Sadeghi<sup>1</sup> , Seyyed Javad Ziaolhagh (Ph.D)<sup>\*2</sup> 

<sup>1</sup> M.Sc Student of Sport Physiology, Department of Physical Education and Sports Sciences, Shahrood branch, Islamic Azad University, Shahrood, Iran.

<sup>2</sup> Assistant Professor, Department of Physical Education and Sports Sciences, Shahrood Branch, Islamic Azad University, Shahrood, Iran.

### Abstract

**Background and Objective:** Obesity is a well-known public health problem that affects people of all ages. It has myriad effects on several body tissues, including the thyroid, in both human and animal models. Some treatments, such as dietary modification and physical activity, may be effective or ineffective in reducing obesity. Accordingly, the present research investigated the effects of obesity on thyroid tissue and the impact of diet modification and aerobic exercises on histopathological and hormonal changes in the thyroid tissue of obese male rats.

**Methods:** In this experimental study, for obesity induction, 50 three-week-old male Wistar rats were exposed to a high-fat diet (including 40% fat, 40% protein, and 20% carbohydrate) for 12 weeks. Then, 25 rats were randomly divided into 5 groups: healthy control, obese + high-fat diet, obese + normal diet, obese + high-fat diet + aerobic, obese + normal diet + aerobic. After the induction of obesity, 2 groups were given a standard diet (including 20% fat, 10% protein, and 70% carbohydrates). Aerobic exercises for 8 weeks included 30 minutes per day, 8 m/min, and 5 days per week. After anesthesia, an autopsy was performed, and the thyroid tissue was sent to the laboratory for histopathological studies. Also, 5 cc of blood was taken to study TSH, T3, and T4 using a radioimmunoassay kit.

**Results:** The serum levels of TSH hormone increased slightly in the high-fat diet groups compared to the control group and the normal diet with/without aerobic activity group. Also, the amount of T3 hormone in the group receiving a normal diet along with aerobic activity was significantly lower than in the control, high-fat diet, and high-fat diet along with aerobic activity groups ( $P < 0.05$ ). The T4 hormone increased significantly in all obesity groups compared to the control group ( $P < 0.05$ ), and these values were at the level of the control group ( $P < 0.05$ ) only in the group receiving the normal diet along with aerobic activity. Regarding the histopathological results, many changes were found in the follicular, parafollicular, and follicle cells of the thyroid tissue in the obesity group continuing the high-fat diet; these changes were significantly reduced in the groups for which the diet was changed to the normal diet alone and with aerobic activity.

**Conclusion:** Induction of obesity causes significant structural and biochemical changes in the thyroid, and the combination of diet modification and aerobic activity is more effective in alleviating these changes.

**Keywords:** Thyroid Gland, Thyroxine, Triiodothyronine, Thyrotropin, Obesity, Exercise, Rats

\*Corresponding Author: Seyyed Javad Ziaolhagh (Ph.D), E-mail: javadzia@gmail.com

Received 11 Dec 2022

Final Revised 24 Jan 2023

Accepted 1 May 2023

Published Online 7 Nov 2023

Cite this article as: Sadeghi Sh, Ziaolhagh SJ. [Effects of 8 Weeks of Aerobic Exercise and Different Diets on Hormonal Level and Histopathological Changes of Thyroid Tissue in Obese Male Rats]. J Gorgan Univ Med Sci. 2023; 25(3): 18-26. [Article in Persian]





تحقیقی

## اثر هشت هفته تمرینات هوازی و رژیم غذایی مختلف بر سطح هورمونی و تغییرات هیستوپاتولوژیکی بافت تیروئید موش‌های صحرایی نر چاق

شکوفه صادقی<sup>۱</sup>، دکتر سیدجواد ضیاءالحق<sup>۲\*</sup>

<sup>۱</sup> دانشجوی کارشناسی ارشد فیزیولوژی ورزشی، گروه تربیت‌بدنی و علوم ورزشی، واحد شاهرود، دانشگاه آزاد اسلامی، شاهرود، ایران.

<sup>۲</sup> استادیار، گروه تربیت‌بدنی و علوم ورزشی، واحد شاهرود، دانشگاه آزاد اسلامی، شاهرود، ایران.

### چکیده

زمینه و هدف: چاقی ممکن است با اختلالات غده تیروئید مرتبط باشد. از طرفی برخی درمان‌ها مانند اصلاح رژیم غذایی و فعالیت بدنی ممکن است بر کاهش چاقی اثربخش باشند. این مطالعه به منظور تعیین اثر هشت هفته تمرینات هوازی و رژیم غذایی مختلف بر سطح هورمونی و تغییرات هیستوپاتولوژیکی بافت تیروئید موش‌های صحرایی نر چاق انجام شد.

روش بررسی: این مطالعه تجربی روی ۲۵ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار سه هفته‌ای انجام شد. در ابتدا برای القاء چاقی ۵۰ سر موش صحرایی به مدت ۱۲ هفته در معرض رژیم غذایی پرچرب شامل ۴۰ درصد چربی، ۴۰ درصد پروتئین و ۲۰ درصد کربوهیدرات قرار گرفتند. پس از آن بر اساس شاخص لی، ۲۵ موش صحرایی به صورت تصادفی در پنج گروه ۵ تایی شامل کنترل سالم، چاق+ رژیم پرچرب، چاق+ رژیم معمولی، چاق+ رژیم پرچرب+هوازی، چاق+ رژیم معمولی+ هوازی تقسیم شدند. بعد از القاء چاقی، به ۲ گروه رژیم غذایی استاندارد شامل ۲۰ درصد چربی، ۱۰ درصد پروتئین و ۷۰ درصد کربوهیدرات داده شد. تمرینات هوازی ۳۰ دقیقه در روز، ۸ متر بر دقیقه طی ۵ روز در هفته به مدت ۸ هفته بر روی تردمیل جوندگان انجام شد. پس از بیهوشی، کالبد شکافی انجام و بافت تیروئید برای مطالعات هیستوپاتولوژیکی و میلی‌لیتر خون برای تعیین سطح TSH، T3 و T4 به وسیله کیت رادیوایمونواسی به آزمایشگاه ارسال شدند.

یافته‌ها: مقادیر سرمی هورمون TSH در گروه‌های دریافت‌کننده رژیم پرچرب نسبت به گروه کنترل و رژیم معمولی با و بدون فعالیت هوازی افزایش آماری غیرمعنی‌داری داشت. مقادیر هورمون T3 گروه دریافت‌کننده رژیم معمولی به همراه فعالیت هوازی نسبت به گروه‌های کنترل، رژیم پرچرب و رژیم پرچرب به همراه فعالیت هوازی به صورت معنی‌داری کمتر بود ( $P < 0/05$ ). از طرفی هورمون T4 در همه گروه‌های چاقی نسبت به گروه کنترل افزایش آماری معنی‌دار داشت ( $P < 0/05$ ) و تنها در گروه دریافت‌کننده رژیم معمولی به همراه فعالیت هوازی این مقادیر در سطح گروه کنترل بود. تغییرات زیادی در سلول‌های فولیکولار، پارافولیکولار و فولیکول بافت تیروئید در گروه چاقی ادامه‌دهنده رژیم پرچرب به دست آمد. این تغییرات در گروه‌های تغییر رژیم غذایی به سمت رژیم معمولی به تنهایی و همراه با فعالیت هوازی کاهش چشمگیری داشت ( $P < 0/05$ ).

نتیجه‌گیری: القاء چاقی موجب تغییرات ساختاری و بیوشیمیایی قابل توجه در تیروئید شد و ترکیب اصلاح رژیم غذایی به همراه فعالیت هوازی برای بهبود این تغییرات، موثرتر بود.

واژه‌های کلیدی: تیروئید، تیروکسین، تری‌یدوتیرونین، هورمون محرک تیروئید، چاقی، تمرین هوازی، موش صحرایی

\* نویسنده مسؤل: دکتر سیدجواد ضیاءالحق، پست الکترونیکی javadzia@gmail.com

نشانی: شاهرود، بلوار دانشگاه، دانشگاه آزاد اسلامی واحد شاهرود، دانشکده تربیت بدنی، تلفن ۰۲۳-۲۲۳۹۴۵۳۰

وصول ۱۴۰۱/۹/۲۰ اصلاح نهایی ۱۴۰۱/۱۱/۱۴ پذیرش ۱۴۰۲/۲/۱۱ انتشار ۱۴۰۲/۸/۱۶

### مقدمه

غده تیروئید، یک اندام غدد درون‌ریز حیاتی است که هورمون‌های تیروئید را سنتز و ترشح می‌کند. حفظ هموستاز تیروئید برای سلامت انسان ضروری است. تولید و ترشح هورمون‌های تیروئید توسط تیروئید مستقیماً توسط محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-تیروئید تنظیم می‌شود. غده هیپوفیز به عنوان یک بیوسنسور پیچیده سطح هورمون

تیروئید عمل می‌کند و سطح تیروتروپین (TSH) را با توجه به بازخورد تیروکسین آزاد (FT4) و تری‌یدوتیرونین آزاد (FT3) تنظیم می‌کند. کاهش هورمون تیروئید در گردش باعث تحریک ترشح بیشتر TSH توسط هیپوفیز می‌شود. سپس TSH از طریق گیرنده‌های خاص روی غشای سلول‌های فولیکولی تیروئید برای تسهیل تحریک

جبرانی تولید و ترشح هورمون تیروئید که شامل تعدادی مولکول‌های مرتبط با سنتز هورمون تیروئید است؛ عمل می‌کند.<sup>۱</sup> اختلالات تیروئید شامل پرکاری تیروئید و کم‌کاری تیروئید است که هر دو را می‌توان به مراحل تحت بالینی (فقط با تغییرات در TSH) و مراحل آشکار (با تغییرات در هورمون‌های TSH و تیروئید) طبقه‌بندی کرد.<sup>۲</sup> بیماران مبتلا به اختلالات تیروئید در معرض خطر بالای سایر بیماری‌های غیر تیروئیدی مانند بیماری‌های قلبی عروقی، سرطان، چاقی و پیامدهای نامطلوب بارداری هستند.<sup>۳</sup> به نظر می‌رسد تغییر عملکرد تیروئید در چاقی بدون هیچ درمانی، تنها با کاهش وزن، بدون توجه به چگونگی کاهش وزن، به حالت عادی باز می‌گردد که نشان می‌دهد عملکرد غیرطبیعی تیروئید به‌جای این که دلیل چاقی باشد؛ یک پیامد است.<sup>۴</sup> مانند تغییرات هورمونی تیروئید، تغییرات در حجم تیروئید نیز در چاقی دوران کودکی دیده می‌شود. با این حال، داده‌های نسبتاً کم و بحث‌برانگیزی در مورد ارتباط حجم تیروئید و چاقی در کودکان و بزرگسالان وجود دارد.<sup>۵،۶</sup> اگرچه برخی از مطالعات کم‌کاری تیروئید بالینی را در کودکان دارای اضافه‌وزن یا چاق با افزایش اندک TSH و FT4 نشان داده‌اند که به نظر می‌رسد یک پاسخ انطباقی به‌جای علت چاقی باشد.<sup>۶-۹</sup> مطالعات دیگر نتایج متناقضی با افزایش، کاهش یا نرمال بودن سطح هورمون‌های تیروئید در چاقی نشان داده‌اند.<sup>۱۰،۱۱</sup> همچنین برخی مطالعات گزارش کرده‌اند که چاقی ممکن است با اختلالات ایمنی تیروئید و غده تیروئید مرتبط باشد.<sup>۱۱،۱۲</sup>

یکی از راهکارهای کاهش اثرگذاری چاقی بر هورمون‌های تیروئیدی و همچنین بافت تیروئید، اصلاح رژیم غذایی و کنترل متابولیسم انرژی است. مصرف انرژی و وزن بدن نیز با وضعیت هورمونی مرتبط است. تنظیم مسیر متابولیک شامل یک مسیر مستقیم با تحریک اسید صفراوی و یک مسیر غیرمستقیم با گیرنده‌های هسته‌ای است که منجر به لیپولیز و لیپوژنز می‌شود.<sup>۸</sup>

ورزش به‌طور مستقیم بر غده تیروئید تأثیر می‌گذارد و آن را در ترشح هورمون‌های خود فعال‌تر می‌کند. هورمون‌هایی که برای تنظیم تمام فرآیندهای متابولیک در بدن کار می‌کنند؛ به دلیل سرعت بهبود قابل توجه در فعالیت تیروئید و ترشح هورمون و نیز نسبت کلسترول و تری‌گلیسیرید و همچنین وجود مکمل غذایی (نمک ید) است که وارد سنتز هورمون‌های تیروئید می‌شود. فعالیت ورزشی با افزایش مصرف انرژی تولیدشده پس از ورزش بر انرژی متابولیک فرد تأثیر می‌گذارد. همچنین ورزش و فعالیت ورزشی نقش مهمی در ترشح هورمون‌های تیروئید دارد.<sup>۱۰</sup> ورزش با شدت متوسط می‌تواند غلظت T4 را در خون افزایش دهد. فعالیت هوازی با کاهش تدریجی یا بهبود TSH همراه بوده است.<sup>۱۲</sup> برعکس، ۱۲ هفته فعالیت هوازی تغییر ناچیزی در سطح سرمی هورمون‌های تیروئید در زنان

کم‌تحرك نشان داده است. این نوسانات هورمونی به‌شدت، مدت و نوع ورزش و سن افراد بستگی دارد و نتایج متضادی در مورد اثر تمرینات هوازی بر پاسخ هورمونی تیروئید مشاهده می‌شود.<sup>۱۳</sup> این مطالعه به منظور تعیین اثر هشت هفته تمرینات هوازی و رژیم غذایی مختلف بر سطح هورمونی و تغییرات هیستوپاتولوژیکی بافت تیروئید موش‌های صحرایی نر چاق انجام شد.

### روش بررسی

این مطالعه تجربی روی ۲۵ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار سه‌هفته‌ای در آزمایشگاه فیزیولوژی ورزشی دانشگاه آزاد اسلامی واحد شاهرود در نیمه دوم سال ۱۴۰۱ انجام شد.

مطالعه مورد تایید کمیته اخلاق دانشگاه آزاد اسلامی - واحد شاهرود (IR.IAU.SHAHROOD.REC.1401.048) قرار گرفت و پروتکل کار بر روی حیوانات آزمایشگاهی رعایت شد.

در ابتدا ۵۰ سر موش صحرایی در پایان ۳ هفته‌گی (پایان شیرخوارگی) با میانگین وزنی ۶۰ گرم با شرایط چرخه روشنایی ۱۶ ساعته - چرخه تاریکی ۸ ساعت در قفس پلی‌کربنات نگهداری شدند. گروه کنترل از رژیم موش معمولی و در گروه‌های القاء چاقی به مدت ۱۲ هفته رژیم غذایی پرچرب استفاده شد.<sup>۱۴،۱۵</sup> پس از ۱۲ هفته موش‌های صحرایی چاق با استفاده از شاخص لی<sup>۱۵،۱۶</sup> شناسایی شدند. موش‌هایی با مقادیر بالای ۳۱۰ بر اساس شاخص لی چاق محسوب شدند. در نهایت از بین ۵۰ سر موش صحرایی، ۲۵ سر موش صحرایی نر ویستار به‌طور تصادفی انتخاب و به ۵ گروه ۵ تایی به شرح زیر تقسیم شدند.

گروه اول: کنترل سالم: مداخله‌ای صورت نگرفت.

گروه دوم (چاق + رژیم غذایی پرچرب): حیوانات چاق شده با ادامه دریافت رژیم غذایی پرچرب.

گروه سوم (چاق + رژیم غذایی استاندارد): حیوانات چاق شده با تغییر رژیم غذایی پرچرب به رژیم غذایی استاندارد.

گروه چهارم (چاق + رژیم غذایی پرچرب + تمرین هوازی): حیوانات چاق شده با ادامه دریافت رژیم غذایی پرچرب توام با تمرین هوازی.

گروه پنجم (چاق + رژیم غذایی استاندارد + تمرین هوازی): حیوانات چاق شده با تغییر رژیم غذایی پرچرب به رژیم غذایی استاندارد توام با تمرین هوازی.

مقادیر تشکیل‌دهنده مواد غذایی در رژیم استاندارد شامل ۷۰ درصد کربوهیدرات، ۲۰ درصد چربی و ۱۰ درصد پروتئین و در رژیم غذایی پرچرب شامل ۲۰ درصد کربوهیدرات، ۴۰ درصد چربی و ۴۰ درصد پروتئین بودند.<sup>۱۷</sup>

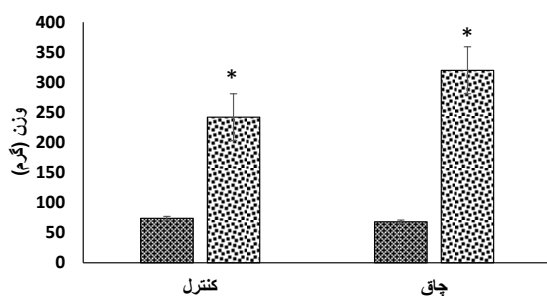
تمرینات هوازی ۳۰ دقیقه در روز، ۸ متر بر دقیقه طی ۵ روز در هفته به مدت ۸ هفته بر روی تردمیل چونندگان انجام شد. با توجه به

اختلاف آماری معنی داری نداشت ( $F=0/368$ ,  $P=0/829$ ). سطح سرمی T3 ( $F=12/820$ ,  $P=0/829$ ) و T4 ( $F=23/810$ ,  $P<0/001$ ) و نیز وزن بدن موش‌های صحرایی ( $F=4/190$ ,  $P<0/001$ ) بین گروه‌های مورد مطالعه اختلاف آماری معنی داری نشان داد.

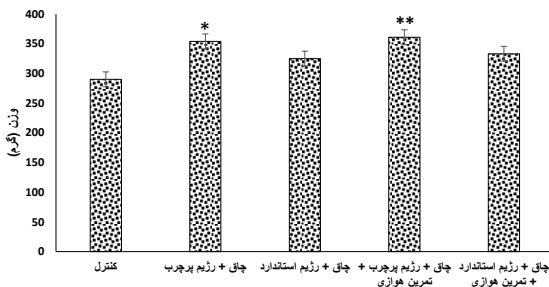
جدول ۲: میانگین و انحراف استاندارد متغیرهای بیوشیمیایی و وزن در گروه‌های مورد مطالعه

گروه‌ها	T4 (u/l)	T3 (u/l)	TSH (u/l)	وزن (گرم)
کنترل	1/42 ± 0/08	0/87 ± 0/19	0/045 ± 0/011	290 ± 25/46
چاق + پرچرب	2/34 ± 0/25	1/12 ± 0/1	0/044 ± 0/011	344 ± 28/94
چاق + استاندارد	2/67 ± 0/22	0/67 ± 0/14	0/052 ± 0/017	325 ± 29/80
چاق + پرچرب + هوازی	2/62 ± 0/23	0/94 ± 0/16	0/050 ± 0/015	360 ± 23/98
چاق + استاندارد + هوازی	1/55 ± 0/43	0/47 ± 0/14	0/045 ± 0/011	332 ± 34/24

سن 15 هفته □ سن 3 هفته ■



نمودار ۱: تغییرات وزن بعد از ۱۲ هفته القاء چاقی (رژیم پرچرب)  $P<0/013$  \* در مقایسه با گروه کنترل



نمودار ۲: تغییرات وزن بعد از ۸ هفته مداخلات تغذیه‌ای و تمرینی. \* تفاوت معنی دار در مقایسه با گروه کنترل ( $P<0/016$ ). \*\* تفاوت معنی دار در مقایسه با گروه کنترل ( $P<0/007$ ).

در مقایسه با گروه کنترل، ۱۲ هفته تغذیه پرچرب وزن بدن موش‌های صحرایی را افزایش داد ( $P<0/013$ ) (نمودار یک) و در طول ۸ هفته مداخلات تمرینی و تغییر رژیم غذایی، وزن گروه‌های چاق نسبت به گروه کنترل بالاتر ماند. اگرچه این مقادیر در گروه رژیم پرچرب ( $P<0/016$ ) و رژیم پرچرب + رژیم پرچرب به همراه فعالیت هوازی ( $P<0/007$ ) بسیار چشمگیر و معنی دار بود (نمودار ۲).

در رابطه با تغییرات هورمونی در طول مداخلات تمرینی و تغذیه‌ای، مقادیر سرمی هورمون TSH در گروه‌های مختلف نسبت به گروه کنترل اگرچه افزایش ناچیز داشت؛ اما معنی دار نبود (نمودار

ظرفیت عملکرد حرکتی موش‌های صحرایی چاق و همچنین احتمال آسیب به حیوانات، پروتکل تمرین هوازی با شدت متوسط معادل ۵۰ درصد  $VO_2max$  انتخاب شد (جدول یک).<sup>۱۴</sup>

جدول ۱: پروتکل تمرین هوازی در موش‌های صحرایی چاق

سرعت (متر بر دقیقه)	زمان (دقیقه)	شیب (درصد)	تکرار (روز در هفته)	شدت (درصد $VO_2max$ )
۸	۵	۰	۵	۵۰
۱۱	۵	۰	۵	۵۰
۱۵	۲۰	۰	۵	۵۰
۸	۱۰	۰	۵	۵۰

بعد از ۲۴ ساعت از آخرین تمرین، حیوانات ۱۲ ساعت ناشتا با دسترسی آزاد به آب نگهداری شدند و در نهایت فاصله زمانی ساعت ۹ تا ۱۱ صبح با داروی بیهوشی کتامین ( $100 \text{ mg/kg}$ ) و زایلازین ( $1 \text{ mg/kg}$ ) تهیه شده از شرکت Alfasan هلند بیهوش و آماده نمونه‌گیری شدند. سپس پوست ناحیه قفسه سینه، جناغ و دنده برش داده شد و خون‌گیری به میزان ۵ میلی‌لیتر به صورت مستقیم از بطن چپ قلب انجام گرفت. برای به دست آوردن مقادیر سرمی، نمونه‌های خونی پنج دقیقه با دور ۳۵۰۰ سانتریفیوژ شدند و سرم تا انجام آزمایش در دمای منهای ۲۰ درجه سانتی‌گراد نگهداری شد. سنجش هورمون‌ها به روش رادیوایمونواسی با استفاده از کیت Mono Bind (ساخت کشور آمریکا) با حساسیت  $0/016 \mu\text{IU/ml}$  و طبق دستورالعمل شرکت سازنده اندازه‌گیری شد.

بافت تیروئید نمونه‌ها پس از جداسازی در فرمالین ۱۰ درصد فیکس شد و پس از آن برای روش‌های معمول بافت‌شناسی آماده گردید. پس از ۲۴ ساعت اولیه فرمالین جدید جایگزین شد. بعد از فیکساسیون، آب‌گیری و شفاف‌سازی و قالب‌گیری با پارافین انجام شد. بعد از این مراحل، توسط میکروتوم مقاطع با ضخامت ۵ میکرون به صورت نمونه‌گیری تصادفی و با فواصل منظم و یکنواخت تهیه شد. مقاطع میکروسکوپی انتخاب شده، توسط رنگ‌آمیزی هماتوکسیلین و اتوزین رنگ‌آمیزی و سپس توسط میکروسکوپ نوری المپیوس (ساخت کشور ژاپن، مدل CX21) و بزرگ‌نمایی  $100\times$  و  $400\times$  مطالعه و عکس‌برداری شد.

داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS-22 تجزیه و تحلیل شدند. بعد از تعیین نرمال بودن داده‌ها توسط آزمون کلموگروف-اسمیرنوف و همچنین آزمون برابری واریانس‌ها (لوین)؛ از آزمون تحلیل واریانس یک‌طرفه و آزمون تعقیبی توکی برای تعیین اختلاف بین گروه‌ها در متغیر وزن و متغیرهای بیوشیمیایی استفاده شد. سطح معنی داری آزمون‌ها کمتر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

### یافته‌ها

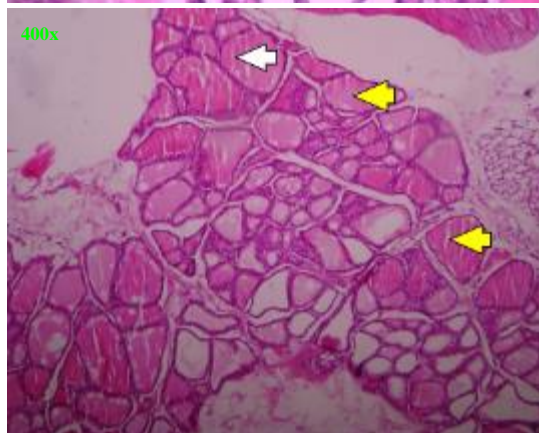
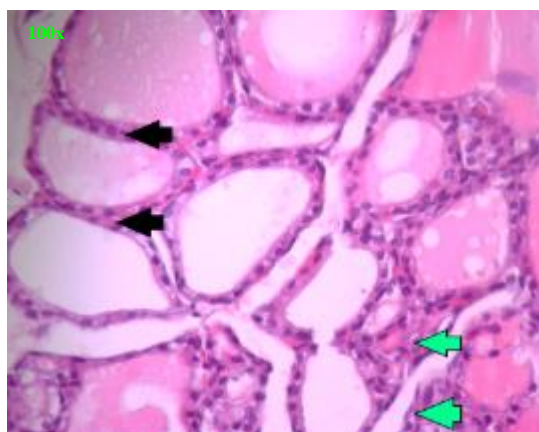
در جدول ۲، مقادیر سطح سرمی T4، T3، TSH و نیز وزن بدن حیوانات در ابتدای مطالعه آمده است.

در انتهای مطالعه سطح سرمی TSH بین گروه‌های مورد مطالعه

۳.

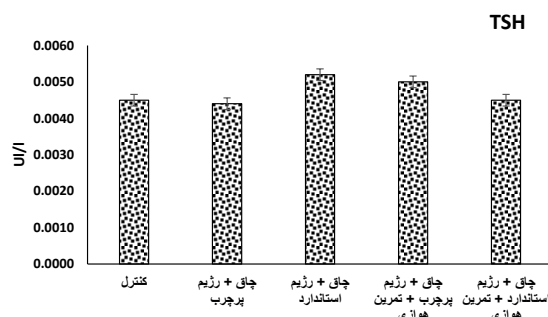
در رابطه با مقادیر سرمی T4 نتایج نشان داد ۱۲ هفته القاء چاقی موجب افزایش معنی‌دار این هورمون نسبت به گروه کنترل در گروه دریافت‌کننده رژیم پرچرب ( $P < 0/001$ )، رژیم پرچرب به همراه فعالیت هوازی ( $P < 0/001$ ) و حتی رژیم استاندارد ( $P < 0/001$ ) گردید. همچنین مقادیر این هورمون در گروه رژیم استاندارد به همراه فعالیت هوازی به سطح نزدیک به گروه کنترل رسید و نسبت به سایر گروه‌ها اعم از رژیم پرچرب ( $P < 0/002$ )، رژیم پرچرب به همراه فعالیت هوازی ( $P < 0/001$ ) و گروه دریافت‌کننده رژیم استاندارد ( $P < 0/001$ )، به‌طور چشمگیری کاهش یافت (نمودار ۵).

در مقاطع تهیه‌شده از بافت تیروئید موش‌های صحرایی گروه کنترل، مشخصات بافت طبیعی و نواحی مختلف دارای نظم و انسجام مناسب و فولیکول‌های تیروئیدی دارای اندازه مناسب بودند. میزان کلونید که دارای ذخایر هورمون‌های تیروئیدی است در اغلب فولیکول‌ها مناسب و غلظت آنها بر اساس میزان رنگشان زیاد بود. سلول‌های فولیکولار که در اطراف هر فولیکول قرار داشتند؛ اغلب سنگفرشی فعال بوده و نشان از عملکرد طبیعی تیروئید داشتند. سلول‌های مجاور آنها (پارافولیکولار) نیز دارای تعداد و شکل سلولی گرد و مشخص بوده و هسته روشن داشتند (شکل یک).

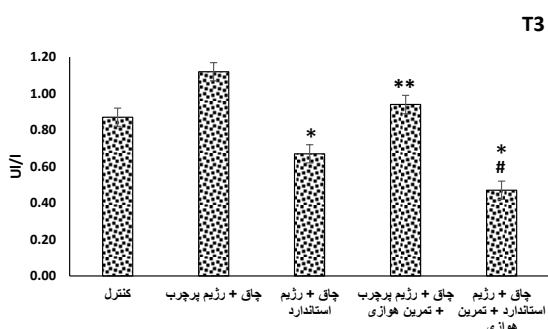


شکل ۱: فوتومیکروگراف بافت تیروئید؛ رنگ آمیزی هماتوکسیلین و اتوزین (بزرگ نمایی ۱۰۰x و ۴۰۰x). فلش سفید: اندازه فولیکول‌های تیروئیدی؛ فلش زرد: میزان ذخیره هورمون تیروئیدی در فولیکول؛ فلش سیاه: سلول‌های سنگفرشی فعال فولیکولار در اطراف فولیکول؛ فلش سبز: سلول‌های پارافولیکولار.

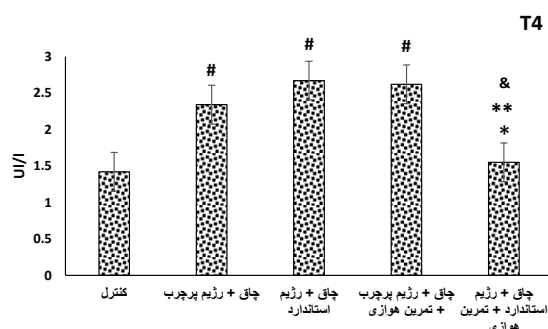
در مورد مقادیر سرمی هورمون T3، نتایج نشان داد در تمامی گروه‌های دریافت‌کننده رژیم پرچرب با یا بدون فعالیت هوازی، نسبت به گروه کنترل افزایش ناچیز بود؛ اما با تغییر رژیم غذایی T3 به‌طور قابل‌ملاحظه‌ای نسبت به گروه پرچرب ( $P < 0/002$ ) و همچنین گروه دریافت‌کننده رژیم استاندارد نسبت به گروه پرچرب ( $P < 0/027$ ) کاهش یافت. در گروه‌های تمرینی نیز گروه دریافت‌کننده رژیم پرچرب به همراه فعالیت هوازی دارای افزایش معنی‌دار هورمون T3 نسبت به گروه دریافت‌کننده رژیم استاندارد به همراه فعالیت هوازی بود ( $P < 0/001$ ) (نمودار ۴).



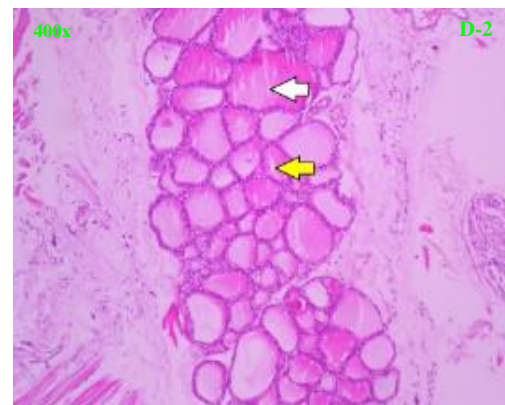
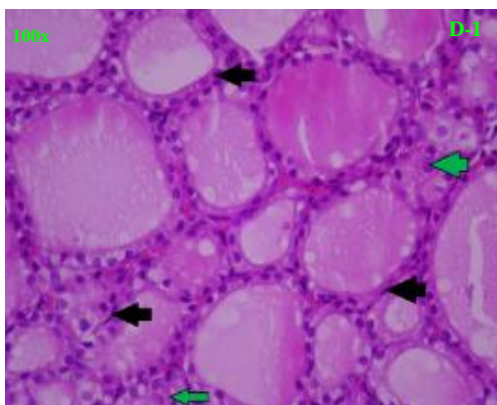
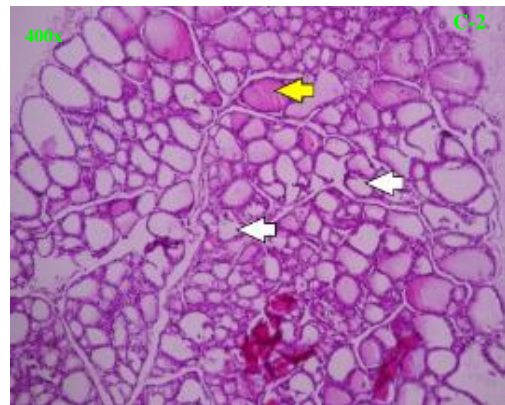
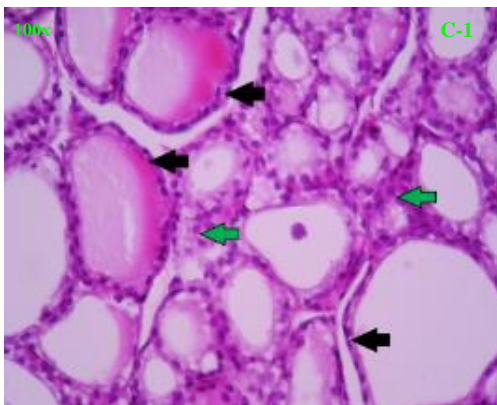
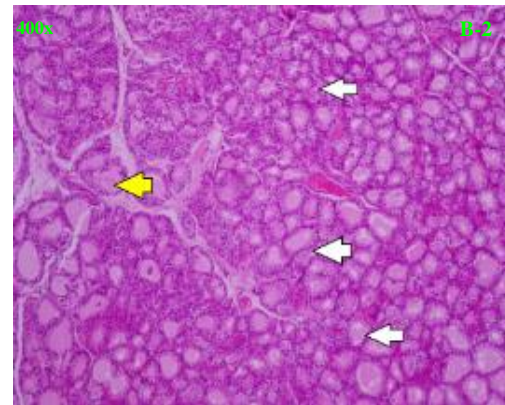
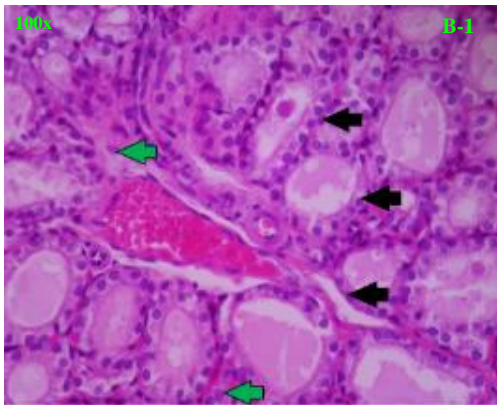
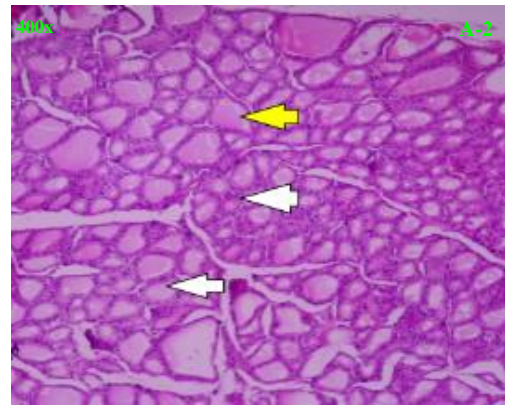
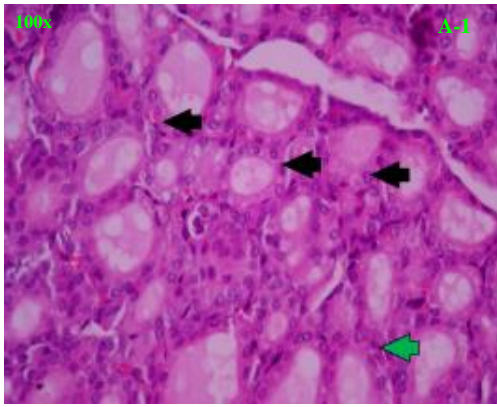
نمودار ۳: مقادیر سرمی TSH در گروه‌های مورد مطالعه.



نمودار ۴: مقادیر سرمی T3 در گروه‌های مورد مطالعه. #  $P < 0/005$  در مقایسه با گروه کنترل؛ \*  $P < 0/027$  در مقایسه با گروه چاق + رژیم پرچرب؛ \*\*  $P < 0/001$  در مقایسه با گروه چاق + رژیم استاندارد + هوازی



نمودار ۵: مقادیر سرمی T4 در گروه‌های مورد مطالعه. #  $P < 0/001$  در مقایسه با گروه کنترل؛ \*  $P < 0/002$  در مقایسه با گروه چاق + رژیم پرچرب؛ \*\*  $P < 0/001$  در مقایسه با گروه چاق + رژیم استاندارد؛ &  $P < 0/001$  در مقایسه با گروه چاق + رژیم پرچرب + تمرین هوازی.



شکل ۲: فوتومیکروگراف بافت تیروئید؛ رنگ آمیزی هماتوکسیلین و ائوزین. بزرگ نمایی ۱۰۰x و ۴۰۰x. فلش سفید: اندازه فولیکول‌های تیروئیدی  
 فلش زرد: میزان ذخیره هورمون تیروئیدی در فولیکول؛ فلش سیاه: سلول‌های سنگفرشی فعال فولیکولار در اطراف فولیکول؛ فلش سبز: سلول‌های پارافولیکولار.

تیروئید می‌شود.<sup>۱۷</sup> و<sup>۱۸</sup> همان‌طور که توسط هیستوپاتولوژی قضاوت می‌شود؛ سلول‌های چربی کاملاً تمایز یافته و غالباً تک واکوتله به پارانیشیم تیروئید در بیماران دارای اضافه‌وزن و چاقی نفوذ می‌کنند. سمیت چربی یک پیامد احتمالی آزادسازی اسید چرب موضعی است که باعث مرگ سلولی آپوپتوز و التهاب می‌شود. همچنین نفوذ سلول‌های چربی ممکن است به بزرگ شدن غده تیروئید که در افراد مبتلابه چاقی مشاهده شده؛ کمک کند. یکی از دلایل بروز تغییرات ساختاری در بافت تیروئید افراد چاق، بروز التهاب و کاهش جریان خون ورودی به بافت است. عوامل مختلفی که موجب افزایش جریان خون منطقه شوند؛ در روند بهبود این التهابات مؤثرند.<sup>۱۹</sup> در رابطه با اثربخشی تمرینات هوازی بر بافت تیروئید، نتایج مطالعه حاضر نشان داد این تمرینات به تنهایی، موجب بهبودی خفیف بافت تیروئید هم در ناحیه فولیکولار و هم پارافولیکولار می‌شود که همسو با مطالعه Singh و همکاران بود.<sup>۲۰</sup> به نظر می‌رسد سازوکار اثر بخشی این تمرینات از طریق افزایش جریان خون بافت تیروئید و سلول‌های نواحی مختلف به واسطه افزایش گشادکننده‌های عروقی مثل نیترواکساید ناشی از تمرینات هوازی بر روی بافت تیروئید باشد.<sup>۲۱</sup> همچنین به نظر می‌رسد اثربخشی اصلاح رژیم غذایی و استفاده از رژیم استاندارد نیز به اندازه فعالیت هوازی بر کاهش نارسائی‌های بافت تیروئید خفیف باشد که همسو با مطالعه Welch-White و همکاران بود که اثرات ترک حاد رژیم غذایی پرچرب بر اختلال عملکرد تیروئید نیز مورد مطالعه قرار گرفت و نتایج نشان داد مصرف بیش از حد چربی در رژیم غذایی ممکن است یک عامل مضر در ایجاد اختلال عملکرد تیروئید باشد و اصلاح رژیم غذایی حاد با قطع مصرف آن در رژیم غذایی، عملکرد تیروئید را بهتر نکرد.<sup>۲۲</sup> به‌طور شگفت‌آوری ترکیب فعالیت هوازی و اصلاح رژیم غذایی اثرات چشمگیری بر کاهش نارسائی‌های بافت تیروئید نشان داد و تیروئید موش‌های صحرایی نر چاق که رژیم غذایی استاندارد داشته و ۸ هفته تمرین هوازی داشتند؛ از همپوشانی اثرات هریک استفاده نموده و آسیب‌های ساختاری به مراتب کمتر از گروه‌های چاق و حتی شبیه به گروه کنترل سالم گزارش شد. به نظر می‌رسد سازوکار درگیر در این نتیجه اثربخشی هم نیترواکساید افزایش یافته ناشی از فعالیت‌های هوازی و هم کاهش چربی رژیم غذایی و در نهایت افزایش حساسیت به انسولین، موجب افزایش اثربخشی آنها شده است.<sup>۲۰</sup>

در رابطه با سطح سرمی TSH، نتایج مطالعه حاضر با بسیاری از تحقیقات<sup>۲۳-۲۶</sup> همسو بود که نشان می‌دهد سطح سرمی TSH در اثر القاء چاقی هم در انسان و هم در نمونه‌های حیوانی افزایش چشمگیر تا خفیف دارد؛ اگرچه با برخی نیز ناهمسو بود؛<sup>۲۷</sup> که به نظر می‌رسد ترکیبات مختلف پرچرب رژیم در دو مطالعه ممکن است زمینه‌ساز

در موش‌های صحرایی گروه دریافت‌کننده رژیم پرچرب بی‌نظمی و ازهم‌گسیختگی در برخی نواحی وجود داشت. فولیکول‌های موجود اغلب اندازه کوچک داشته و ذخایر کلونیدی کم‌رنگ و اندک بودند. سلول‌های فولیکولار اغلب غیرفعال بوده و سلول‌های پارافولیکولار نیز با تعداد اندکی دیده شدند. میزانی از پراکندگی گلبول‌های قرمز خون در بین فولیکول‌ها نیز دیده شد (شکل ۲-۲A). در مقاطع تهیه شده از بافت تیروئید موش‌های صحرایی گروه رژیم پرچرب که تمرینات ورزشی انجام دادند؛ نظم و انسجام در بافت مناسب بود؛ اما همچنان فولیکول‌های تیروئیدی کوچک و میزان کلونید اندک بود و غلظت نداشت. سلول‌های فولیکولار اغلب غیرفعال بودند. سلول‌های پارافولیکولار دارای کل و تعداد مناسبی بودند. در بافت اتساع عروق و تجمع خون وجود داشت (شکل ۲-۲B). در موش‌های صحرایی گروه چاق که رژیم غذایی نرمال دریافت کردند؛ اغلب فولیکول‌ها اندازه کوچک داشتند و تجمع و غلظت کلونید مناسب نبود. سلول‌های فولیکولار فعال با تعداد مناسب دیده شد و سلول‌های پارافولیکولار نیز تعداد و شکل سلولی طبیعی را از خود نشان دادند (شکل ۲-۲C).

در مقاطع تهیه شده از بافت تیروئید موش‌های صحرایی گروه چاق که تمرینات ورزشی انجام دادند و رژیم غذایی نرمال نیز دریافت کردند؛ اغلب فولیکول‌ها بزرگ و غلظت و تجمع کلونیدی مناسب بود. سلول‌های فولیکولار نیز اکثراً فعال بودند و سلول‌های پارافولیکولار نیز به لحاظ تعداد و شکل نرمال بودند (شکل ۲-۲D).

### بحث

با توجه به نتایج مطالعه حاضر، القاء چاقی موجب تغییرات هیستوپاتولوژیک قابل توجه در لایه فولیکولار و پارافولیکولار بافت تیروئید شد و به نظر می‌رسد ترکیب فعالیت هوازی با اصلاح رژیم غذایی موثرتر از هر کدام به تنهایی باشد. همچنین سطح سرمی هورمون T4 در اثر القاء چاقی با رژیم پرچرب به‌طور معنی‌داری افزایش داشت و تنها در گروه اصلاح رژیم غذایی همراه با فعالیت هوازی به مقادیر گروه کنترل بازگشت. از طرفی اگرچه در اثر القاء چاقی مقادیر سرمی هورمون T3 افزایش ناچیزی نسبت به گروه کنترل سالم داشت؛ اما تنها با اصلاح رژیم و ترکیب آن با فعالیت هوازی این مقادیر به صورت چشمگیری حتی نسبت به گروه کنترل نیز کاهش داشت. در رابطه با سطح سرمی TSH نیز بایستی بیان کرد که این مقادیر نسبت به گروه کنترل سالم افزایش ناچیز داشت و حتی بعد از اصلاح رژیم و فعالیت هوازی نسبت به گروه کنترل سالم همچنان بالاتر بود.

در رابطه با داده‌های هیستوپاتولوژیک، نتایج مطالعه حاضر با نتایج بسیاری از مطالعات همسو است که نشان داده‌اند القاء چاقی از طریق رژیم پرچرب موجب تغییرات ساختاری و مورفولوژیک بافت

عملکرد فولیکولی و در نتیجه اختلال در ترشح هورمون تیروئید و افزایش بیشتر غلظت TSH باشد.<sup>۲۶</sup> همچنین اصلاح رژیم غذایی سنگ‌بنای رویکردهای پیشگیرانه و درمانی مدرن برای بیماری‌های متابولیک مرتبط با چربی است. اطلاعات کمی در مورد اثر اصلاح رژیم غذایی بر اختلال عملکرد تیروئید وجود دارد. Lacovides و همکاران گزارش کردند نوع رژیم غذایی بسیار در کیفیت عملکرد تیروئید اثرگذار است.<sup>۳۰</sup> زوال مزمن و اثر بیماری‌زایی مرتبط با مصرف بیش از حد چربی در رژیم غذایی ممکن است نیاز به یک دوره طولانی مدت برای بهبودی داشته باشد که به توضیح نتایج فعلی ما کمک می‌کند. با این وجود، یافته‌های ما این مفهوم را تقویت می‌کند که نمی‌توان انتظار داشت که اختلال عملکرد تیروئید ناشی از تغذیه طولانی مدت چربی بالا، تنها با اصلاح رژیم غذایی به سرعت بهبود یابد.<sup>۱</sup> از طرفی مطالعات قبلی گزارش کردند که ورزش هوازی سطح T3 و T4 کل سرم را افزایش می‌دهد. در نتیجه، یک سطح ورزش با شدت متوسط می‌تواند غلظت T4 در خون را افزایش دهد. ورزش هوازی با کاهش تدریجی یا بهبود TSH همراه بوده است.<sup>۳۱</sup> در مطالعه حاضر نیز نشان داده شد؛ فعالیت هوازی موجب کاهش خفیف سطح TSH و T3 سرمی و کاهش معنی‌دار T4 تنها در گروه ترکیب اصلاح رژیم غذایی و فعالیت هوازی شده است و تغییری در مقادیر سایر گروه‌ها مشاهده نشد که به نظر می‌رسد این نوسانات هورمونی به شدت، مدت و نوع ورزش بستگی دارد و هنوز نتایج متناقضی در مورد اثر ورزش هوازی بر پاسخ‌های تغییر هورمونی تیروئید وجود دارد.

### نتیجه‌گیری

نتایج این مطالعه نشان داد که ۱۲ هفته رژیم پرچرب موجب تغییرات ساختاری در ناحیه فولیکولار، پارافولیکولار و فولیکول بافت تیروئید شد و بر سطح هورمونی تیروئید نیز اثرگذار بود. به نظر می‌رسد ترکیب اصلاح رژیم غذایی و فعالیت هوازی اثربخشی بیشتری در بهبودی این تغییرات نسبت به هر کدام به تنهایی دارند.

### تشکر و قدردانی

این مقاله حاصل پایان‌نامه خانم شکوفه صادقی برای اخذ درجه کارشناسی ارشد در رشته فیزیولوژی ورزشی از دانشکده علوم پایه دانشگاه آزاد اسلامی واحد شاهرود بود. بدین وسیله از همه همکاران و متخصصان آزمایشگاه فیزیولوژی ورزشی حیوانات در دانشگاه آزاد اسلامی واحد شاهرود، صمیمانه تشکر می‌نمایم. بین نویسندگان تضاد منافع وجود ندارد.

## References

- Shao SS, Zhao YF, Song YF, Xu C, Yang JM, Xuan SM, et al. Dietary high-fat lard intake induces thyroid dysfunction and abnormal morphology in rats. *Acta Pharmacol Sin.* 2014 Nov; 35(11): 1411-20. doi: 10.1038/aps.2014.82.

نتایج متناقض باشد. علاوه بر این، سطح هورمون تیروئید سرم در درجه اول توسط خود غده تیروئید تنظیم می‌شود و مطالعات فوق این جنبه مهم را بررسی نکردند. همچنین در ارتباط با T4 و افزایش معنی‌دار آن در گروه‌های چاق نسبت به گروه کنترل، بایستی اظهار داشت که نتیجه فوق با برخی همسو<sup>۲۸</sup> و با برخی دیگر ناهمسو است<sup>۲۹،۲۷،۲۴</sup> و حتی در رابطه با افزایش غیرمعنی‌دار T3 نیز صدق می‌کند و پژوهش‌های همسو<sup>۲۸،۲۴</sup> و ناهمسو<sup>۲۹،۲۷</sup> وجود دارد که ضرورت انجام مطالعات بیشتر را برای تبیین سازوکار تغییرات هورمونی ناشی از چاقی و اصلاح آن را توجیه می‌کند.<sup>۲۶</sup> داده‌های اپیدمیولوژیک زیادی وجود دارد که نشان می‌دهد؛ چاقی به‌طور مستقل با افزایش بروز نارسائی‌های مختلف در تیروئید همراه است. چندین فرضیه برای پیشنهاد مکانیسم‌های بالقوه برای این نارسائی‌ها، از جمله التهاب، استرس اکسیداتیو، هیپرانسولینمی و آدیپوکین‌ها وجود دارد. مطالعه‌ای نشان داده یک رژیم غذایی پرچرب، منجر به افزایش TSH سرم با سطح T3 و T4 سرم طبیعی شده است.<sup>۲۸</sup> در حالی که در مطالعه دیگری کاهش سطح T3 و T4 سرم مشاهده شد.<sup>۲۵</sup> در مطالعه انجام شده روی موش‌ها، حیواناتی که به مدت هشت هفته از رژیم غذایی پرچرب تغذیه شدند؛ افزایش سطح سرمی TSH را نشان دادند که با تغییرات FT3 و FT4 سرم همراه نبود.<sup>۳۰</sup> در این راستا با استفاده از مدل‌های حیوانی، مطالعه Shao و همکاران نشان داد ۲۴ هفته رژیم غذایی پرچرب، سطح سرمی T4 و T3 را به موازات افزایش غلظت TSH کاهش می‌دهد که نشان‌دهنده کم‌کاری تیروئید است.<sup>۱</sup> این مشاهدات نشان می‌دهد که غده تیروئید به دنبال مصرف بیش از حد چربی، مستعد اختلال است. از دیگر سازوکارهای درگیر در تغییرات هورمونی بافت تیروئید نسبت به چاقی می‌توان به وجود یک مکانیسم جبرانی برای متعادل کردن چرخش سریع هورمون‌های تیروئید در افراد مبتلا به چاقی عنوان نمود. افزایش غلظت TSH با سطح T4 کم نرمال مرتبط است. در حالی که غلظت T3 در رابطه با وضعیت تغذیه متفاوت است. افزایش توده بدون چربی که معمولاً با افزایش توده چربی همراه است؛ منجر به افزایش گردش هورمون تیروئید می‌شود که به‌نوبه خود مسؤول افزایش میزان دفع هورمون تیروئید است که منجر به فعال شدن محور هیپوتالاموس - هیپوفیز - تیروئید می‌شود. انفیلتراسیون چربی ممکن است؛ توضیح بیشتری برای افزایش TSH در افراد مبتلا به چاقی ارائه دهد. در واقع سمیت چربی ممکن است باعث آسیب سلولی شود. ممکن است این فرضیه وجود داشته باشد که ارتشاح چربی و فرآیند التهابی مرتبط با آن در بافت تیروئید ممکن است مسؤول اختلال

- Baumgartner C, da Costa BR, Collet TH, Feller M, Floriani C, Bauer DC, et al. Thyroid Function Within the Normal Range, Subclinical Hypothyroidism, and the Risk of Atrial Fibrillation. *Circulation.* 2017 Nov; 136(22): 2100-16. doi:



- 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.028753.
3. Journy NMY, Bernier MO, Doody MM, Alexander BH, Linet MS, Kitahara CM. Hyperthyroidism, Hypothyroidism, and Cause-Specific Mortality in a Large Cohort of Women. *Thyroid*. 2017 Aug; 27(8): 1001-10. doi: 10.1089/thy.2017.0063.
  4. Marzullo P, Minocci A, Tagliaferri MA, Guzzaloni G, Di Blasio A, De Medici C, et al. Investigations of thyroid hormones and antibodies in obesity: leptin levels are associated with thyroid autoimmunity independent of bioanthropometric, hormonal, and weight-related determinants. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010 Aug; 95(8): 3965-72. doi: 10.1210/jc.2009-2798.
  5. Longhi S, Radetti G. Thyroid function and obesity. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2013; 5(Suppl 1): 40-44. doi: 10.4274/jcrpe.856.
  6. Dekelbab BH, Abou Ouf HA, Jain I. Prevalence of elevated thyroid-stimulating hormone levels in obese children and adolescents. *Endocr Pract*. 2010 Mar-Apr; 16(2): 187-90. doi: 10.4158/EP09176.OR.
  7. Reinehr T. Thyroid function in the nutritionally obese child and adolescent. *Curr Opin Pediatr*. 2011 Aug; 23(4): 415-20. doi: 10.1097/MOP.0b013e328344c393.
  8. Gertig AM, Niechciał E, Skowrońska B. Thyroid axis alterations in childhood obesity. *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab*. 2012; 18(3): 116-19.
  9. Niranjana U, Wright NP. Should we treat subclinical hypothyroidism in obese children? *BMJ*. 2016 Mar; 352: i941. doi: 10.1136/bmj.i941.
  10. Shalaby MN, Abdo Sakoury MM, Hussien S, Gaber Mohamed W, Heikal HF, Rabei MA, et al. The Effect of Using a Suggested Sport's Dieton Increased Thyroid Secretion and Its Effect on Obesity. *Sys Rev Pharm* 2021; 12(1): 805-17.
  11. Soydan L, Eren Ozturk H, Onal ZE, Nuhoglu C. Associations of thyroid volume and function with childhood obesity. *Acta Endocrinol (Buchar)*. 2019 Jan-Mar; 5(1): 123-28. doi: 10.4183/aeb.2019.123.
  12. Giles ED, Jackman MR, MacLean PS. Modeling Diet-Induced Obesity with Obesity-Prone Rats: Implications for Studies in Females. *Front Nutr*. 2016 Nov; 3: 50. doi: 10.3389/fnut.2016.00050.
  13. Soares TS, Andreolla AP, Miranda CA, Klöppel E, Rodrigues LS, Moraes-Souza RQ, et al. Effect of the induction of transgenerational obesity on maternal-fetal parameters. *Syst Biol Reprod Med*. 2018 Feb; 64(1): 51-59. doi: 10.1080/19396368.2017.1410866.
  14. Choi DH, Kwon IS, Koo JH, Jang YC, Kang EB, Byun JE, et al. The effect of treadmill exercise on inflammatory responses in rat model of streptozotocin-induced experimental dementia of Alzheimer's type. *J Exerc Nutrition Biochem*. 2014 Jun; 18(2): 225-33. doi: 10.5717/jenb.2014.18.2.225.
  15. Kopelman PG. Hormones and obesity. *Baillieres Clin Endocrinol Metab*. 1994 Jul; 8(3): 549-75. doi: 10.1016/s0950-351x(05)80286-1.
  16. Kanaka-Gantenbein C. The impact of exercise on thyroid hormone metabolism in children and adolescents. *Horm Metab Res*. 2005 Sep; 37(9): 563-65. doi: 10.1055/s-2005-870428.
  17. Liao Z, Kong Y, Zeng L, Wan Q, Hu J, Cai Y. Effects of high-fat diet on thyroid autoimmunity in the female rat. *BMC Endocr Disord*. 2022 Jul; 22(1): 179. doi: 10.1186/s12902-022-01093-5.
  18. El-Sayed SM, Ibrahim HM. Effect of high-fat diet-induced obesity on thyroid gland structure in female rats and the possible ameliorating effect of metformin therapy. *Folia Morphol (Warsz)*. 2020; 79(3): 476-88. doi: 10.5603/FM.a2019.0100.
  19. Ziaee L, Shahrokhbadi K, Baharara J, Tafreshian A. Evaluation of the effect of hydroalcoholic extract of nettle plant on the expression of the COX gene in cancer induced mouse ovaries. *Cellular and Molecular Research (Iranian Journal of Biology)*. 2022; 35(2): 291-315.
  20. Singh S, Panda V, Sudhamani S, Dande P. Protective effect of a polyherbal bioactive fraction in propylthiouracil-induced thyroid toxicity in rats by modulation of the hypothalamic-pituitary-thyroid and hypothalamic-pituitary-adrenal axes. *Toxicol Rep*. 2020 Jun; 7: 730-42. doi: 10.1016/j.toxrep.2020.06.002.
  21. Glivic ZM, Obradovic MM, Sudar-Milovanovic EM, Zafirovic SS, Radak DJ, Essack MM, et al. Regulation of nitric oxide production in hypothyroidism. *Biomed Pharmacother*. 2020 Apr; 124: 109881. doi: 10.1016/j.biopha.2020.109881.
  22. Welch-White V, Dawkins N, Graham T, Pace R. The impact of high fat diets on physiological changes in euthyroid and thyroid altered rats. *Lipids Health Dis*. 2013 Jul; 12: 100. doi: 10.1186/1476-511X-12-100.
  23. Karavani G, Strich D, Edri S, Gillis D. Increases in thyrotropin within the near-normal range are associated with increased triiodothyronine but not increased thyroxine in the pediatric age group. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014 Aug; 99(8): E1471-75. doi: 10.1210/jc.2014-1441.
  24. Sanyal D, Raychaudhuri M. Hypothyroidism and obesity: An intriguing link. *Indian J Endocrinol Metab*. 2016 Jul-Aug; 20(4): 554-57. doi: 10.4103/2230-8210.183454.
  25. Habib A, Molayemat M, Habib A. Elevated serum TSH concentrations are associated with higher BMI Z-scores in southern Iranian children and adolescents. *Thyroid Res*. 2020 Jun; 13: 9. doi: 10.1186/s13044-020-00084-9.
  26. Song RH, Wang B, Yao QM, Li Q, Jia X, Zhang JA. The Impact of Obesity on Thyroid Autoimmunity and Dysfunction: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Immunol*. 2019 Oct; 10: 2349. doi: 10.3389/fimmu.2019.02349.
  27. Han H, Xin P, Zhao L, Xu J, Xia Y, Yang X, et al. Excess iodine and high-fat diet combination modulates lipid profile, thyroid hormone, and hepatic LDLr expression values in mice. *Biol Trace Elem Res*. 2012 Jun; 147(1-3): 233-39. doi: 10.1007/s12011-011-9300-x.
  28. Araujo RL, Andrade BM, Padrón AS, Gaidhu MP, Perry RL, Carvalho DP, et al. High-fat diet increases thyrotropin and oxygen consumption without altering circulating 3,5,3'-triiodothyronine (T3) and thyroxine in rats: the role of iodothyronine deiodinases, reverse T3 production, and whole-body fat oxidation. *Endocrinology*. 2010 Jul; 151(7): 3460-69. doi: 10.1210/en.2010-0026.
  29. Marwaha RK, Tandon N, Garg MK, Ganie MA, Narang A, Mehan N, et al. Impact of body mass index on thyroid functions in Indian children. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2013 Sep; 79(3): 424-28. doi: 10.1111/cen.12148.
  30. Iacovides S, Meiring RM. The effect of a ketogenic diet versus a high-carbohydrate, low-fat diet on sleep, cognition, thyroid function, and cardiovascular health independent of weight loss: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2018 Jan; 19(1): 62. doi: 10.1186/s13063-018-2462-5.
  31. Altaye KZ, Mondal S, Legesse K, Abdulkedir M. Effects of aerobic exercise on thyroid hormonal change responses among adolescents with intellectual disabilities. *BMJ Open Sport Exerc Med*. 2019 Jul; 5(1): e000524. doi: 10.1136/bmjsem-2019-000524.