

## ***Effects of Okra Powder on Histomorphometry and Hormonal Function of the Thyroid Gland and Lipid Profile in HFD/STZ Diabetic Rats***

Naeem Erfani Majd<sup>1</sup>,  
Seyyed Reza Fatemi Tabatabaei<sup>2</sup>,  
Abbas Jolodar<sup>2</sup>,  
Nahid Motamen<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Professor, Department of Basic Sciences, Faculty of Veterinary Medicine, Shahid Chamran University, Ahvaz, Iran

<sup>2</sup> Associate Professor, Department of Basic Sciences, Faculty of Veterinary Medicine, Shahid Chamran University, Ahvaz, Iran

<sup>3</sup> PhD Candidate of Histology, Department of Basic Sciences, Faculty of Veterinary Medicine, Shahid Chamran University, Ahvaz, Iran

(Received December 10, 2016; Accepted September 24, 2016)

### ***Abstract***

**Background and purpose:** *Okra* plant has different properties and some studies reported that this plant can lower the complications of diabetes. Herein, we studied the effects of okra powder on histomorphometry and histochemistry of the thyroid gland, lipid profile, as well as T<sub>3</sub> and T<sub>4</sub> hormones in HFD/STZ diabetic Wistar rats.

**Materials and methods:** In this experimental study twenty-five adult male Wistar rats (200-250 g) were divided into five groups of control group, healthy rats without any treatment (G1), control group receiving 200 mg/kg of okra daily for four weeks (G2), diabetic rats without any treatment (G3), diabetic rats receiving 200 mg/kg of metformin daily for four weeks (G4), and diabetic rats receiving 200 mg/kg of okra daily for four weeks (G5). For inducing diabetes, the rats were fed high-fat diet (HFD) for four weeks. Then, streptozotocin (35 mg/kg) was injected intravenously. At the end of the experiment, blood samples were taken for measurement of triglycerides, total cholesterol, low-density lipoprotein cholesterol (LDL-c), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-c), as well as T<sub>3</sub>, and T<sub>4</sub> hormones levels. The animals were euthanized and the thyroid glands were removed and fixed in 10% buffered formalin. 5-6  $\mu$  slices were made from paraffin section and stained by H&E and aldehyde fuchsin.

**Results:** Compared to the control group, the number and size of large follicles of the thyroid gland decreased significantly in the diabetic group, while the number of small follicles increased significantly ( $P < 0.05$ ). There were significant reductions in concentrations of T<sub>3</sub> and T<sub>4</sub>, whereas triglyceride and LDL-c levels elevated in the diabetic group ( $P < 0.05$ ). These changes were improved using metformin and okra compared to the diabetic group ( $P < 0.05$ ).

**Conclusion:** *Okra* powder can be effective in preventing, managing, and attenuating the complications of diabetes.

**Keywords:** HFD/STZ diabetes, lipids, *Okra*, thyroid gland, T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub>

## اثرات پودر بامیه [*Okra*] بر هیستومورفومتری و عملکرد هورمونی غده تیروئید و پروفایل لیپیدی موش‌های صحرایی دیابتی HFD/STZ

نعیم عرفانی مجد<sup>۱</sup>  
سید رضا فاطمی طباطبایی<sup>۲</sup>  
عباس جلودار<sup>۲</sup>  
ناهید موتمن<sup>۳</sup>

### چکیده

**سابقه و هدف:** گیاه بامیه دارای خواص دارویی متفاوتی است و گزارش‌هایی مبنی بر کاهش عوارض دیابت با مصرف گیاه بامیه وجود دارد. در این پژوهش، اثرات بامیه بر هیستومورفومتری و هیستوشیمیایی غده تیروئید، پروفایل لیپیدی و هورمون‌های T<sub>3</sub> و T<sub>4</sub> موش صحرایی دیابتی نژاد ویستار مطالعه شد.

**مواد و روش‌ها:** در این مطالعه تجربی، ۲۵ سر موش صحرایی نر (۲۵۰-۲۰۰ g) به پنج گروه پنج نفری شامل: کنترل (G<sub>1</sub>)، موش‌های سالم بدون هیچ‌گونه درمان؛ کنترل دریافت‌کننده بامیه (G<sub>2</sub>)، (۲۰۰ mg/kg) روزانه و طی چهار هفته؛ دیابتی (G<sub>3</sub>)، موش‌های دیابتی بدون هیچ‌گونه درمان؛ دیابتی دریافت‌کننده متفورمین (G<sub>4</sub>)، (۲۰۰ mg/kg) روزانه و طی چهار هفته؛ و دیابتی دریافت‌کننده بامیه (G<sub>5</sub>)، (۲۰۰ mg/kg) روزانه و طی چهار هفته تقسیم شدند.

برای ایجاد دیابت، چهار هفته جیره پرچرب به موش‌ها خوراندند و پس از این مدت، داروی استرپتوزوتوسین به میزان ۳۵ mg/kg و به صورت درون وریدی تزریق گردید. در پایان آزمایش، نمونه خون حیوانات جهت بررسی HDL-C، LDL-C، کلسترول تام، تری‌گلیسرید و هورمون‌های T<sub>3</sub> و T<sub>4</sub> گرفته شد. پس از آسان‌کشی، غده تیروئید موش‌ها جدا و در فرمالین بافر ۱۰ درصد تثبیت گردید. در ادامه، از مقاطع پارافینی، برش‌های ۵ تا ۶ μm تهیه شد و رنگ‌آمیزی‌های هماتوکسیلین و ائوزین و آلدئید فوشین صورت گرفت.

**یافته‌ها:** تعداد و اندازه فولیکول‌های بزرگ غده تیروئید در گروه دیابتی نسبت به گروه کنترل کاهش یافت و تعداد فولیکول‌های کوچک افزایش معناداری را نشان داد (P<۰/۰۵). سطح T<sub>3</sub> و T<sub>4</sub> سرم نیز در گروه دیابتی نسبت به گروه کنترل کاهش داشت؛ اما در میزان TG و LDL-C افزایش معناداری مشاهده شد (P<۰/۰۵). قابل ذکر است که درمان با بامیه و متفورمین سبب بهبود این تغییرات نسبت به گروه دیابتی گردید (P<۰/۰۵).

**استنتاج:** با توجه به نتایج، پودر بامیه به‌طور چشم‌گیری در پیشگیری، کنترل و کاهش عوارض دیابت اثرگذار می‌باشد.

**واژه‌های کلیدی:** بامیه، دیابت HFD/STZ، غده تیروئید، لیپید، T<sub>3</sub>، T<sub>4</sub>

### مقدمه

Email: naeemalbo@yahoo.com

**مؤلف مسئول:** نعیم عرفانی مجد - اهواز: دانشگاه شهید چمران، دانشکده دامپزشکی، گروه علوم پایه

۱. استاد، علوم پایه، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه شهید چمران اهواز، اهواز، ایران

۲. دانشیار، گروه علوم پایه، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه شهید چمران اهواز، اهواز، ایران

۳. دانشجوی دکتری بافت‌شناسی، گروه علوم پایه، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه شهید چمران اهواز، اهواز، ایران

تاریخ دریافت: ۱۳۹۵/۷/۳ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۱۳۹۵/۸/۸ تاریخ تصویب: ۱۳۹۵/۹/۲۰

حالت عادی برمی‌گرداند (۵). روغن دانه بامیه حاوی اسیدهای پالمیتیک، اولئیک و لینولئیک است که خاصیت هیپوکلسترولمی دارد (۶)؛ به گونه‌ای که اثر به‌سزایی در پیشگیری از هیپرگلیسمی و هیپرلیپیدمی در موش‌های دیابتی داشته و این تأثیر کاهش‌دهنده در میزان تری‌گلیسیرید خون در موش‌های دیابتی چشمگیر بوده است (۷).

شایان ذکر است که کاهش قند خون توسط این گیاه از طریق مهار آنزیم‌های متابولسمی کربوهیدرات، افزایش حساسیت به انسولین، بازسازی جزایر پانکراس و افزایش ترشح انسولین انجام می‌شود (۸). با توجه به اینکه پژوهشی در مورد اثرات گیاه بامیه بر ساختار هیستولوژی و میکرومتری غده تیروئید موش صحرایی دیابتی مدل رژیم غذایی پرچرب و تزریق استرزتوزوتوسین (High-fat diet/streptozotocin: HFD/STZ) در دسترس نمی‌باشد و نیز با توجه به مطالعات انجام‌شده مبنی بر اثرات مفید این گیاه بر دیابت، هدف ما در پژوهش حاضر، بررسی اثر گیاه بامیه بر تغییرات هیستومورفومتری و هیستوشیمیایی غده تیروئید و شاخص‌های کلسترول تام (Total cholesterol: CHO)، LDL-c، HDL-c، تری‌گلیسیرید (Triglyceride: TG) و هورمون‌های تری‌یدوتیرونین (Triiodothyronin: T<sub>3</sub>) و تیروکسین (Thyroxine: T<sub>4</sub>) می‌باشد تا از این طریق، اثر بامیه بر تغییرات بافت تیروئید و شاخص‌های ذکرشده مشخص گردد.

## مواد و روش‌ها

### آماده‌سازی پودر بامیه

جهت انجام پژوهش، گیاه بامیه (*Abelmoschus esculentus*) از مزارع اطراف اهواز تهیه و میوه آن در سایه خشک شد و به‌وسیله آسیاب پودر گردید و در نهایت، به‌صورت خوراکی و مخلوط با پلت مورد

دیابت شامل گروهی از بیماری‌های متابولیک است که با افزایش قند خون در نتیجه وجود نقص در ترشح انسولین (دیابت نوع یک) و یا عملکرد انسولین (دیابت نوع دو) حاصل می‌شود (۱). دیابت نوع دو، اغلب با اختلالات متابولسم لیپید همراه می‌باشد. افزایش سطوح اسیدهای چرب پلاسما نقشی اساسی در افزایش مقاومت به انسولین ایفا می‌کنند. این اسیدهای چرب سبب ایجاد اختلالات لیپیدی در بیماران دیابتی از جمله افزایش سنتز لیپوپروتئین با دانسیته بسیار پایین (Very low density lipoprotein: VLDL)، افزایش پروتئین انتقال‌دهنده استر کلسترول، افزایش لیپوپروتئین با دانسیته پایین (Low-density lipoprotein: LDL-c) و کاهش لیپوپروتئین با دانسیته بالا (High-density lipoprotein: HDL-c) می‌شود (۲). علاوه‌براین، هیپرگلیسمی موجب بروز اختلالات ثانویه در فعالیت غدد درون‌ریز از جمله تیروئید گشته که منجر به افزایش اختلالات بیماری دیابت می‌گردد (۳).

به‌طور کلی، شناسایی عوامل خطرزای دیابت و سعی در برطرف ساختن آن‌ها می‌تواند از دیابت نوع دو جلوگیری کرده و یا بروز آن را به تعویق اندازد. همچنین، آشنایی با اصول درمان دیابت، امری ضروری به‌نظر می‌رسد. از ابتدایی‌ترین روش‌های مقابله با بیماری‌ها، استفاده از گیاهان دارویی بوده است. داروهای گیاهی به‌دلیل کاهش اثرات جانبی، در دسترس بودن، هزینه نسبتاً کم و مؤثر بودن، به‌شکلی وسیع در سراسر جهان مورد استفاده قرار می‌گیرند (۴).

گیاه بامیه (*Abelmoschus esculentus*) به‌دلیل داشتن طیف گسترده‌ای از ارزش‌های دارویی در درمان بیماری دیابت حائز اهمیت می‌باشد. فیبر موجود در بامیه از طریق تنظیم سرعت جذب قند از روده موجب ثبات قند خون می‌گردد. همچنین، بامیه سطح قند خون و کلسترول را به

استفاده قرار گرفت.

#### نمونه‌ها

تعداد ۲۵ سر موش بالغ سالم نر به وزن (۲۵۰-۲۰۰ g) خریداری و به پنج گروه نفری (گروه‌های کنترل و دیابتی) تقسیم شدند. ذکر این نکته ضرورت دارد که تمام گروه‌ها در شرایط یکسان محیطی (۱۲ ساعت روشنایی- ۱۲ ساعت تاریکی و دمای  $1 \pm 22$  درجه سانتی‌گراد) نگهداری شدند.

گروه‌های مورد پژوهش عبارت بودند از: گروه کنترل (G<sub>1</sub>): این گروه بدون هیچ درمانی، روزانه به میزان لازم جیره غذایی دریافت نمودند؛ گروه کنترل بامیه (G<sub>2</sub>): به میزان ۲۰۰ mg/kg پودر بامیه به جیره غذایی موش‌های سالم اضافه شد؛ گروه دیابتی (G<sub>3</sub>): برای القای دیابت در موش‌ها، به مدت چهار هفته با جیره پرچرب (۶۰ درصد چربی، ۱۵ درصد پروتئین و ۲۵ درصد کربوهیدرات) تغذیه شدند (۹،۱۰) و پس از این مدت داروی استرپتوزوتوسین (Streptozotocin: STZ) (شرکت Sigma Aldrich، ساخت آمریکا) به میزان ۳۵ mg/kg به صورت درون وریدی به آن‌ها تزریق گردید (۹،۱۱). علاوه بر این، برای اثبات دیابت، قند ناشتای موش‌ها اندازه‌گیری شد و موش‌هایی که قند خون آن‌ها بین ۲۰۰ تا ۲۵۰ mg/dl بود، به عنوان دیابتی محسوب گردیدند؛ گروه دیابتی متفورمین (Metformin) (G<sub>4</sub>): در این گروه موش‌های دیابتی به میزان ۲۰۰ mg/kg متفورمین را به صورت گاوآژ و به مدت چهار هفته دریافت کردند (۱۲) و گروه دیابتی بامیه (G<sub>5</sub>): این گروه از موش‌های دیابتی به میزان ۲۰۰ mg/kg پودر بامیه را به مدت چهار هفته و به صورت مخلوط با جیره غذایی دریافت نمودند (۸).

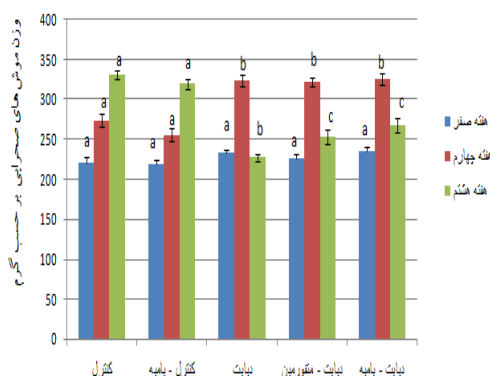
#### روش القای دیابت

القای دیابت با استفاده از رژیم غذایی پرچرب و

تزریق استرپتوزوتوسین با دوز پایین انجام می‌شود که بهترین شرایط مشابه با دیابت نوع دو در انسان است؛ زیرا، باعث مقاومت به انسولین، افزایش گلوکز، تری‌گلیسرید و کلسترول می‌شود (۱۳). در پژوهش حاضر، چربی گاو برای ایجاد دیابت مدل HFD/STZ مورد استفاده قرار گرفت. بدین منظور، چربی گاو به قطعات کوچک تقسیم گشت و به صورت ملایم حرارت داده شد تا به حالت مایع شود. سپس، ۶۰ درصد چربی گاو با ۴۰ درصد پلت مخلوط شد و بدین صورت، جیره پرچرب آماده گردید. جهت القای دیابت، به مدت چهار هفته جیره پرچرب به موش‌ها خوراندند و آن‌ها پس از این مدت با تزریق درون وریدی ۳۵ mg/kg استرپتوزوتوسین حل شده در بافر سیترات ۰/۱ M (pH=۴/۵) دیابتی گردیدند.

در پایان آزمایش، قند خون موش‌ها (توسط دستگاه گلوکومتر) اندازه‌گیری شد. همچنین، به منظور اندازه‌گیری فاکتورهای بیوشیمیایی و هورمون‌های تیروئیدی پلاسما، خون‌گیری از قلب به صورت بیهوشی با اتر صورت گرفت. سپس، نمونه خون سانتریفیوژ و سرم‌های آن‌ها جدا گردید و سرم‌های جدا شده در فریزری با دمای ۳۰- درجه سانتی‌گراد نگهداری شدند. غدد تیروئید نیز به روش اتوپسی خارج و درون فرمالین بافر ۱۰ درصد ثابت شد. پس از آن به روش تهیه مقاطع پارافینی، برش‌هایی به ضخامت ۵ تا ۶ μm تهیه گردید و علاوه بر رنگ‌آمیزی با هماتوکسیلین و اتوزین، مورد رنگ‌آمیزی هیستوشیمیایی آلدئید فوشین قرار داده شد. در این پژوهش، پراکندگی فولیکول‌ها در نواحی مختلف تیروئید، مورفولوژی، ساختار و سلول‌های تشکیل‌دهنده فولیکول‌های غده تیروئید مورد مطالعه قرار گرفت. در مطالعات میکرومتری نیز قطر بزرگ و کوچک فولیکول‌ها، ضخامت اپی‌تلیوم دیواره آن‌ها، ضخامت غده تیروئید و اندازه سلول‌های پارافولیکولار اندازه‌گیری گردید. سپس، تعداد فولیکول‌های بزرگ و

سبب کاهش معنادار وزن موش‌ها در پایان هفته هشتم (در زمان نمونه‌برداری) در گروه‌های دیابتی نسبت به گروه کنترلی با دریافت هشت هفته جیره غذایی معمولی، گردید ( $P < 0.05$ )؛ اما کاهش وزن در گروه‌های دیابتی که با متفورمین و بامیه درمان شده بودند، به‌طور معناداری کمتر از گروه دیابتی بدون درمان مشاهده شد ( $P < 0.05$ ).



**نمودار شماره ۱:** اثر پودر بامیه بر وزن موش‌های صحرایی در گروه‌های مورد آزمایش  
حروف متفاوت بیانگر اختلاف معنادار با گروه دیگر در همان هفته است ( $P < 0.05$ ).

#### نتایج پارامترهای بیوشیمیایی

##### قند و انسولین

شاخص‌های اصلی القای دیابت HFD/STZ شامل تغییرات میزان انسولین و گلوکز خون بود. این شاخص‌ها در گروه‌های مختلف در جدول شماره ۱ ارائه گردیده است. نتایج نشان می‌دهد که میانگین گلوکز خون در پایان پژوهش در گروه دیابتی به‌طور معناداری بیشتر از گروه کنترل می‌باشد؛ اما در گروه‌های دیابتی درمان‌شده با پودر بامیه و متفورمین، به‌شکل معناداری کاهش یافته است ( $P < 0.05$ ).

کوچک با استفاده از عدسی Digital Dino-lite و نرم‌افزار Capture II (Dino-Lite) در بزرگ‌نمایی  $\times 20$  و تعداد سلول‌های پارافولیکولار در بزرگ‌نمایی  $\times 40$  شمارش شد.

همچنین، میزان انسولین سرم و هورمون‌های  $T_3$  و  $T_4$  با استفاده از کیت‌های شرکت Monobind (ساخت کشور آمریکا) ارزیابی گشت و میزان کلسترول تام، تری‌گلیسیرید و HDL-C با استفاده از کیت‌های پارس آزمون (ساخت کشور ایران) براساس دستورالعمل مربوطه سنجیده شد. مقدار LDL-C نیز توسط فرمول فرید والد تعیین گردید.

#### بررسی‌های آماری

در این پژوهش داده‌ها به‌صورت میانگین  $\pm$  خطای استاندارد بیان شد. آنالیز داده‌ها نیز توسط آزمون واریانس یک‌سویه صورت گرفت و تفاوت‌های معناداری در میان گروه‌های مختلف توسط آزمون LSD سنجیده شد. شایان ذکر است که ( $P \leq 0.05$ ) به‌عنوان ملاک معنادار بودن اختلاف در نظر گرفته شد.

## یافته‌ها

### وزن

با توجه به نمودار شماره ۱ و تجزیه و تحلیل وزن موش‌های صحرایی مشاهده گردید که در ابتدای پژوهش (هفته صفر)، هیچ تفاوت معناداری بین وزن موش‌ها در گروه‌های مختلف وجود ندارد؛ اما وزن موش‌هایی که به مدت چهار هفته جیره پرچرب دریافت کرده بودند (هفته چهارم)، نسبت به گروه کنترل افزایش معناداری داشته است ( $P < 0.05$ ). علاوه‌براین، در پایان هفته چهارم با تزریق STZ، دیابت HFD/STZ در موش‌ها ایجاد گردید که این امر

جدول شماره ۱: (میانگین  $\pm$  خطای استاندارد) قند و انسولین موش‌های مورد مطالعه در انتهای آزمایش

گروه‌های مورد آزمایش شاخص	کنترل	کنترل - بامیه	دیابت	دیابت - متفورمین	دیابت - بامیه
انسولین (mlu/ml)	a ۰/۶۴ $\pm$ ۰/۳۶۸	a ۰/۸۱۷ $\pm$ ۰/۲۹۶	a ۱/۷۴ $\pm$ ۰/۱۸۴	a ۱/۶۲ $\pm$ ۰/۱۶۲	a ۱/۲۶ $\pm$ ۱/۲۵
قند (mg/dl)	a ۱۰۸/۴ $\pm$ ۳/۵۲۹	a ۹۵/۸ $\pm$ ۲/۰۵۹	b ۳۷۷/۶ $\pm$ ۵۴/۸۵	c ۲۸۲ $\pm$ ۲۷/۰۱۲	c ۲۷۸/۸ $\pm$ ۳۵/۳۷۴

در فولیکول‌ها در غده تیروئید به خوبی قابل مشاهده می‌باشد (تصویر شماره ۱). همچنین، پارانشیم غده تیروئید از تعداد زیادی فولیکول با اندازه‌های

همچنین، میزان انسولین در گروه دیابتی نسبت به گروه کنترل افزایش یافته است؛ اما در گروه‌های دیابتی درمان شده با پودر بامیه و متفورمین با کاهش مواجه بوده است؛ اما این افزایش و کاهش معنادار نمی‌باشد (جدول شماره ۱).

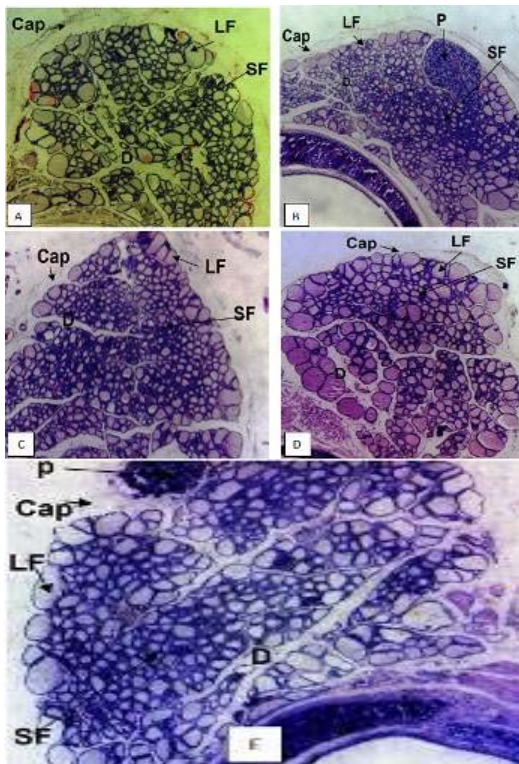
#### هورمون‌های تیروئیدی و پروفایل لیپیدی

با توجه به جدول شماره ۲، میزان هورمون‌های  $T_4$  و  $T_3$  در گروه دیابتی در مقایسه با گروه کنترل به طور معناداری کاهش یافته است ( $P < 0/05$ ). ذکر این نکته ضرورت دارد که دریافت پودر بامیه و متفورمین سبب بهبود معنادار این تغییرات نسبت به گروه دیابتی گردیده است ( $P < 0/05$ ).

یافته‌های مربوط به شاخص‌های لیپیدی در جدول شماره ۲ نشان می‌دهد که اختلاف معناداری در میانگین کلسترول تام و HDL-c در بین گروه‌ها وجود ندارد؛ اما در میزان تری‌گلیسیرید و LDL-c گروه دیابتی نسبت به گروه کنترل، افزایش معناداری مشاهده می‌شود ( $P < 0/05$ ). براساس نتایج دریافت می‌شود که بامیه و متفورمین موجب کاهش معنادار تری‌گلیسیرید و LDL-c در گروه‌های دیابتی تحت درمان نسبت به گروه دیابتی شده است ( $P < 0/05$ ).

#### نتایج هیستولوژی

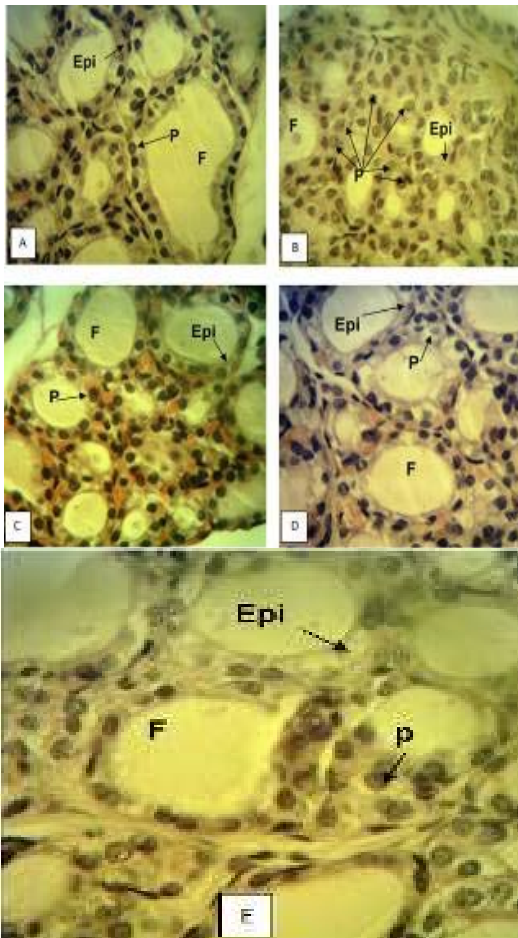
غده تیروئید در موش‌های صحرایی گروه کنترل توسط کپسولی از بافت همبند پوشیده شده است. از این کپسول، تیغه‌هایی از جنس بافت همبند سست به درون پارانشیم فرستاده شده و غده را به لوبول‌هایی تقسیم می‌کند. این نوع لوبولاسیون و نظم و انسجام



تصویر شماره ۱: ساختار میکروسکوپی غده تیروئید در موش‌های صحرایی گروه‌های کنترل (A)، دیابت (B)، کنترل - بامیه (C)، دیابت - متفورمین (D) و دیابت - بامیه (E) نشان داده شده است. بخش محیطی غده به طور عمده از نوع فولیکول‌های بزرگ (LF) می‌باشد و بخش مرکزی آن بیشتر از فولیکول‌های کوچک (SF) تشکیل شده است. همچنین، لوبولاسیون غده تیروئید در گروه دیابتی نسبت به گروه کنترل کاهش یافته است و حالت درهم‌ریختگی بافتی، کوچک شدن فولیکول‌ها و کاهش فولیکول‌های بزرگ نیز مشاهده می‌گردد. تجویز متفورمین و بامیه در گروه‌های دیابتی به طور مؤثری موجب پیشگیری از این عارضه شده است ( $\times 4$  H&E)؛ کپسول (Cap)؛ بافت همبند (D) و غده پاراتیروئید (P)

جدول شماره ۲: میانگین (± خطای استاندارد) هورمون‌های تیروئیدی و مقادیر پروفایل چربی در گروه‌های مورد مطالعه

موضوع گروه‌های مورد آزمایش	T <sub>3</sub> ng/ml	T <sub>4</sub> µg/dl	TG mg/dl	CHO mg/dl	HDL-c mg/dl	LDL-c mg/dl
کنترل	a ۱/۱۸ ± ۰/۰۸	a ۴/۱۸ ± ۰/۰۶	a ۹۶/۸ ± ۸/۷۴	a ۹۰/۰ ± ۴/۸۲	a ۴۴/۴ ± ۵/۷۱	a ۲۴/۸ ± ۳/۶۹
کنترل-بامیه	a ۱/۲۲ ± ۰/۰۸۴	a ۴/۳۲ ± ۰/۴۱	a ۹۴/۴ ± ۶/۱۴	a ۹۰/۴ ± ۵/۳۴	a ۴۴/۶ ± ۸/۲۸	a ۲۶/۸ ± ۴/۲۶
دیابت	b ۰/۷۴ ± ۰/۰۲	b ۳/۲۲ ± ۰/۱۲	b ۱۲۱/۶ ± ۱۰/۷۴	a ۱۰۶/۸ ± ۱۰/۹۲	a ۳۲/۴ ± ۵/۸۶	b ۵۰/۸ ± ۱۳/۰۱
دیابت-متفورمین	a ۱/۱۴۰ ± ۰/۰۷۴	a ۴/۱۲ ± ۰/۲۴	a ۷۴/۶ ± ۶/۵۲	a ۸۶/۲ ± ۸/۴۶	a ۴۳/۸ ± ۵/۲۸	a ۲۵/۴ ± ۵/۲۳
دیابت-بامیه	a ۱/۱ ± ۰/۰۷۸	a ۴/۲۲ ± ۰/۴۳	a ۷۶/۴ ± ۵/۸۰	a ۸۶/۴ ± ۵/۸۴	a ۴۰/۲۲ ± ۵/۳۲	a ۲۹/۸ ± ۴/۶۷



تصویر شماره ۲: ساختار میکروسکوپی غده تیروئید موش‌های صحرایی در گروه‌های کنترل (A)؛ دیابت (B)؛ کنترل-بامیه (C)؛ دیابت-متفورمین (D) و دیابت-بامیه (E) نشان داده شده است. اندازه فولیکول‌ها (F) و ضخامت اپی‌تلیوم (Epi) در موش‌های صحرایی دیابتی نسبت به گروه کنترل به‌طور معناداری کاهش یافته است؛ اما تعداد سلول‌های پارافولیکولار (P) به‌شکل معناداری افزایش داشته است. قابل ذکر است که دریافت پودر بامیه و متفورمین به‌صورت معناداری باعث بهبود این تغییرات نسبت به گروه دیابت شده است (H&E, ×۴۰).

کوچک و بزرگ تشکیل شده است. این غده در نواحی محیطی و مرکزی، ساختار و نمای میکروسکوپی حاوی فولیکول‌های بزرگ بوده و بخش مرکزی آن بیشتر از فولیکول‌های کوچک تشکیل شده است (تصویر شماره ۱).

همان‌گونه که در این تصویر دیده می‌شود، حالت لوبولاسیون غده تیروئید در گروه دیابتی نسبت به گروه کنترل کمتر شده است و نوعی درهم‌ریختگی بافتی و کوچک شدن فولیکول‌ها و نیز کاهش فولیکول‌های بزرگ در آن مشاهده می‌شود. البته، همانند گروه کنترل، بخش محیطی آن حاوی فولیکول‌های بزرگ‌تر می‌باشد و بخش مرکزی از فولیکول‌های کوچک‌تر تشکیل شده است.

شایان ذکر است که تجویز بامیه و متفورمین به موش‌های دیابتی موجب حفظ لوبولاسیون، بزرگ شدن فولیکول‌ها و ایجاد انسجام در پارانیشیم غده تیروئید شده است.

علاوه‌براین، ایجاد دیابت در موش‌های صحرایی باعث شده است که اندازه فولیکول‌های بزرگ و ضخامت اپی‌تلیوم غده تیروئید نسبت به گروه کنترل به‌طور معناداری کاهش یابد و تعداد سلول‌های پارافولیکولار به‌صورت معناداری افزایش پیدا کند ( $P < ۰/۰۵$ ). همچنین، براساس نتایج مشاهده می‌شود که دریافت پودر بامیه و متفورمین سبب افزایش معنادار اندازه فولیکول‌ها و ضخامت اپی‌تلیوم و نیز کاهش معنادار تعداد سلول‌های پارافولیکولار غده تیروئید نسبت به گروه دیابتی شده است ( $P < ۰/۰۵$ ) (تصویر شماره ۲).

جدول شماره ۳: میانگین (± خطای استاندارد) تغییرات میکرومتری ساختار غده تیروئید در گروه‌های مورد مطالعه

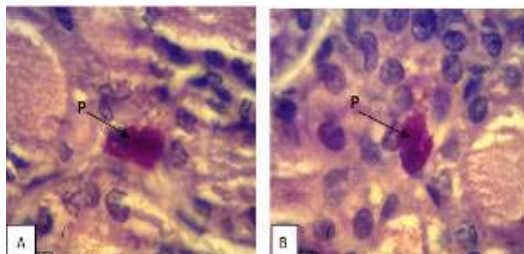
شاخص گروه‌های مورد آزمایش	قطر غده (ml)	ضخامت کپسول غده (μm)	ضخامت اپی تلیوم فولیکول‌ها (μm)	قطر فولیکول‌های بزرگ (μm)	قطر فولیکول‌های کوچک (μm)
کنترل	1/25 ± 0/04	63/2 ± 2/47	47/44 ± 0/35	113/39 ± 3/84	30/39 ± 3/37
کنترل-بامیه	1/28 ± 0/045	60/2 ± 3/2	47/7 ± 0/25	114/17 ± 2/02	30/24 ± 0/43
دیابت	1/14 ± 0/056	58/2 ± 1/28	45/92 ± 0/28	83/06 ± 3/99	24/01 ± 2/91
دیابت-متفورمین	1/25 ± 0/058	65/2 ± 2/03	47/14 ± 0/53	111/23 ± 2/12	28/12 ± 4/28
دیابت-بامیه	1/25 ± 0/057	60/0 ± 2/96	47/13 ± 0/16	110/40 ± 2/29	28/64 ± 3/56

جدول شماره ۴: (میانگین ± خطای استاندارد) تغییرات ساختار غده تیروئید در گروه‌های مورد مطالعه

شاخص گروه‌های مورد آزمایش	تعداد فولیکول‌های بزرگ غده تیروئید	تعداد فولیکول‌های کوچک غده تیروئید	تعداد سلول‌های پارافولیکولار غده تیروئید	قطر سلول‌های پارافولیکولار غده تیروئید (μm)
کنترل	10/46 ± 1/03	28/08 ± 2/07	18/67 ± 1/49	10/83 ± 1/01
کنترل-بامیه	10/26 ± 2/77	29/00 ± 2/44	18/5 ± 2/76	10/35 ± 1/10
دیابت	6/61 ± 1/3	42/2 ± 4/77	41/43 ± 2/66	12/27 ± 0/92
دیابت-متفورمین	9/46 ± 1/69	29/8 ± 2/61	18/87 ± 1/01	12/79 ± 1/01
دیابت-بامیه	9/69 ± 1/26	30/40 ± 1/50	21/81 ± 1/27	11/18 ± 1/11

حروف متفاوت در هر ستون بیانگر وجود اختلاف آماری معنادار می‌باشد ( $P < 0/05$ ).

غده تیروئید را تشکیل می‌دهند. این سلول‌ها اغلب بزرگ‌تر از سلول‌های فولیکولر می‌باشند و با رنگ آمیزی هماتوکسیلین-ائوزین در مقاطع بافت‌شناسی با شدت کمتری رنگ می‌گیرند. در پژوهش حاضر به منظور مشاهده بهتر مورفولوژی سلول‌های پارافولیکولار ترشح‌کننده که به صورت منفرد در بین سلول‌های فولیکولی و یا به صورت دسته‌جمعی بین فولیکول‌ها قرار دارند، از رنگ آمیزی آلدئید فوشین استفاده گردید و در مورفولوژی سلول‌های پارافولیکولار ترشح‌کننده در گروه دیابتی و کنترل اختلافی مشاهده نشد (تصویر شماره ۳).



تصویر شماره ۳: واکنش مثبت سلول‌های پارافولیکولار (P) به رنگ آمیزی هیستوشیمیایی آلدئید فوشین غده تیروئید در گروه کنترل (A) و دیابت (B) نشان داده شده است (آلدئید فوشین ×۱۰۰)

## بحث

علاوه بر این، در بررسی هیستومتری غده تیروئید موش‌های صحرایی مشاهده گردید که ضخامت غده و ضخامت کپسول غده در گروه دیابتی نسبت به گروه کنترل کاهش یافته است؛ اما این کاهش معنادار نمی‌باشد. قطر فولیکول‌های بزرگ و کوچک غده تیروئید نیز در گروه دیابتی نسبت به گروه کنترل کاهش معناداری داشته است ( $P < 0/05$ ). دریافت پودر بامیه و متفورمین نیز سبب بهبود معنادار این تغییرات نسبت به گروه دیابتی شده است ( $P < 0/05$ ) (جدول شماره ۳).

همان‌طور که در جدول شماره ۴ مشاهده می‌گردد، تعداد فولیکول‌های بزرگ در گروه دیابتی نسبت به گروه کنترل به طور معناداری کاهش یافته؛ اما تعداد فولیکول‌های کوچک گروه دیابتی نسبت به گروه کنترل به شکل معناداری افزایش داشته است ( $P < 0/05$ ). ذکر این نکته ضرورت دارد که دریافت پودر بامیه و متفورمین سبب بهبود معنادار این تغییرات نسبت به گروه دیابتی شده است ( $P < 0/05$ ).

قابل توجه است که قطر سلول‌های پارافولیکولار در گروه‌های دیابتی و کنترل تفاوت معناداری ندارد.

سلول‌های پارافولیکولار جمعیت کمتری از سلول‌های



عوامل متعددی سبب وقوع دیابت نوع دو می‌شوند؛ اما هرگاه بخش زیادی از کالری جیره غذایی توسط چربی تأمین شود، در مدت کوتاهی باعث مقاومت به انسولین می‌گردد (۱۲). فرآورده‌های زیستی تولیدشده توسط آدیپوسیت‌ها نیز با اختلالاتی که در ترشح انسولین و عملکرد انسولین ایجاد می‌کنند، می‌توانند سبب ایجاد دیابت نوع دو شوند (۱۴). در پژوهش حاضر، استفاده از چربی گاو در جیره غذایی موش‌های صحرایی همراه با دوز پایین استرپتوزوتوسین منجر به افزایش سطح گلوکز و لیپیدهای خون گردید. فاطمی طباطبایی و همکاران (۱۳۹۲) در پژوهش خود نشان دادند که می‌توان با استفاده از دنبه و تزریق استرپتوزوتوسین به مقدار اندک، مدل حیوانی دیابت نوع دو را در موش‌ها ایجاد کرد (۱۵).

الگوی استقرار فولیکول‌ها در غده تیروئید در گونه‌های مختلف یکسان نیست. در موش صحرایی، فولیکول‌های بزرگ‌تر در غده تیروئید در نواحی محیطی لوبول‌ها جای گرفته‌اند و فولیکول‌های کوچک‌تر، بیشتر در مرکز لوبول‌ها قرار دارند (۱۶). این نوع استقرار فولیکول‌ها در موش‌های صحرایی در پژوهش حاضر نیز مشاهده شد و نتایج نشان داد که هرچند ایجاد دیابت موجب کاهش یافتن، کوچک شدن و درهم‌ریختگی هر دو نوع فولیکول شده؛ اما در نحوه آرایش و استقرار آن‌ها تغییری ایجاد نکرده است.

در پژوهش حاضر، دیابت قندی نوع دو القا شده در موش صحرایی، با تغییرات بارز و نامطلوب در سطح لیپیدها و هورمون‌های تیروئیدی پلازما همراه بود و در این ارتباط، غده تیروئید نیز دچار تغییرات ساختاری قابل توجهی گردید. میزان شیوع بیماری‌های تیروئید در افراد مبتلا به دیابت، بیشتر از جمعیت عادی است و کنترل نامطلوب سوخت و ساز با افزایش میزان بروز اختلالات عملکرد تیروئید ارتباط دارد (۳).

در این پژوهش، ابعاد فولیکول‌ها، ضخامت اپی‌تلیوم دیواره فولیکول‌ها و تعداد فولیکول‌های غده تیروئید در موش‌های صحرایی دیابتی کاهش معناداری داشت. پژوهشگران با اندازه‌گیری و بررسی پارامتر دانسیته سطحی غده تیروئید نشان دادند که اندازه فولیکول‌های غده تیروئید در گروه‌های دیابتی نوع یک و نوع دو نسبت به گروه کنترل کاهش می‌یابد. در مجموع، چنین به نظر می‌رسد که دیابت نوع دو با تأثیر بر نیاز بدن به هورمون‌های تیروئیدی، به‌طور غیرمستقیم ساختار غده تیروئید را تحت تأثیر قرار می‌دهد (۱۷).

علاوه بر این، پارانشیم غده تیروئید در موش‌های صحرایی گروه کنترل از تعداد زیادی فولیکول با اندازه‌های کوچک و بزرگ تشکیل شده است که به‌صورت منسجم و مشخص به‌وسیله بافت همبند از یکدیگر جدا می‌شوند؛ اما در گروه دیابتی، نوعی درهم‌ریختگی بافتی در این ارتباط مشاهده می‌گردد. در این زمینه، Shao و همکاران (۲۰۱۳) نشان دادند موش‌هایی که دارای رژیم غذایی با چربی بالایی هستند، آشفتگی در مورفولوژی غده تیروئید آن‌ها مشاهده می‌شود (۱۸).

در گروه کنترل نیز سلول‌های پارافولیکولار به تعداد اندکی در لابه‌لای سلول‌های فولیکولار و یا بین فولیکول‌ها دیده می‌شوند؛ اما تعداد این سلول‌ها در گروه دیابتی افزایش یافته است. در این ارتباط، Rosol (۲۰۱۳) نشان داد که علت افزایش سلول‌های پارافولیکولار در گروه دیابتی، به‌دلیل بیان بیشتر گیرنده‌های GPL-1 (Glucagon-like peptide-1) در این سلول‌ها در شرایط دیابتی به‌دلیل عدم تحمل گلوکز می‌باشد (۱۹).

پژوهش حاضر نشان داد که استفاده از متفورمین و پودر بامیه سبب پیشگیری از تغییرات بافتی و هورمونی غده

این راستا، نتایج پژوهش‌های انجام‌شده در پستانداران حاکی از آن است که کاهش سطح هورمون‌های تیروئیدی منجر به کاهش بیان گیرنده‌های LDL-C و نیز افزایش سطح کلسترول می‌شود (۲۵).

با توجه به مطالعات قبلی و نتایج حاصل از این پژوهش، چنین به نظر می‌رسد که افزایش LDL-C و تری‌گلیسرید در شرایط دیابتی عمومیت دارد. مشابه مطالعات انسانی، افزایش کلسترول تام، تری‌گلیسرید و LDL-C و نیز کاهش HDL-C در گروه‌های دیابتی نوع دو، احتمالاً مؤید این مطلب است که سطوح لیپیدهای سرمی علاوه بر دیابت، تحت تأثیر وضعیت تیروئید و تغییرات سطوح هورمونی آن نیز قرار می‌گیرد (۲۶).

هورمون‌های تیروئیدی مهم‌ترین عوامل تنظیمی سوخت و ساز پایه به حساب می‌آیند و عملکردهای گوناگون بدن نظیر سوخت و ساز قند، چربی و انرژی را کنترل می‌کنند. همچنین، هورمون‌های  $T_3$  و  $T_4$  از مهم‌ترین عوامل نشان‌دهنده وضعیت عملکردی غده تیروئید می‌باشند. تغییر میزان سرمی هورمون‌های تیروئیدی، اثرات شگرفی در تعادل انرژی و سوخت و ساز کلی بدن بر جای می‌گذارند. در کم‌کاری تیروئید، سطح سرمی هورمون‌های تیروئیدی کاهش می‌یابد؛ اما ذخایر چربی و سطح سرمی برخی لیپیدهای سرم خون افزایش پیدا می‌کند. برهم‌کنش چربی و تیروئید از مسائل پیچیده و بحث‌برانگیز بوده و بر گروهی از بیماری‌های متابولیک مانند دیابت و چاقی تأثیر به‌سزایی داشته است (۳).

دیابت و بیماری‌های تیروئید، دو اختلال آندوکراین شایع در افراد بالغ می‌باشند. انسولین و هورمون‌های تیروئید در کنار یکدیگر در متابولیسم کربوهیدرات‌ها، پروتئین‌ها و لیپیدها دخالت دارند؛ بنابراین، افزایش یا کاهش یکی از این دو هورمون می‌تواند باعث اختلال عملکرد دیگری

تیروئید و نیز تغییرات لیپیدی در موش‌های دیابتی می‌شود. متفورمین یکی از داروهای خوراکی مورد استفاده برای کنترل قند خون می‌باشد. Mughal و همکاران (۲۰۰۰) عنوان کرده‌اند که متفورمین علاوه بر خاصیت هیپوگلیسمیک، اثرات آنتی‌لیپیدیمیک نیز دارد؛ از این رو، می‌تواند باعث کاهش کلسترول تام، LDL-C و تری‌گلیسرید و نیز افزایش HDL-C گردد (۲۰). همچنین، متفورمین با تنظیم هورمونی سیگنال‌های تغذیه و سوخت و ساز بدن، مانع از اختلالات تیروئید می‌شود (۲۱).

یافته‌های پژوهش حاضر نشان داد که متفورمین همانند بامیه علاوه بر کاهش قند خون، سبب کاهش تری‌گلیسرید و LDL-C و نیز برطرف شدن اختلالات تیروئید می‌شود.

بامیه سرشار از مواد کربوهیدراتی، فیتواسترول، تانن، فلاونوئیدها و موسیلاژ می‌باشد. مقدار زیادی از ترکیبات موجود در پوست و دانه گیاه بامیه، ترکیبات فنلی است که بخش عمده‌ای از این ترکیبات، کوئرستین می‌باشد (۶). کوئرستین می‌تواند قند خون را به‌صورت معناداری کاهش دهد. همچنین، فلاونوئید موجود در بامیه، جذب گلوکز در روده را مهار می‌کند و این عمل به‌طور اختصاصی بر روی ناقل گلوکز ۲ (GLUT2) انجام می‌گیرد (۲۲). در این ارتباط، Celani و همکاران (۱۹۹۴) نشان دادند که در شرایط دیابت، با طبیعی شدن قند خون، اختلالات تیروئیدی برطرف می‌شود (۲۳)؛ بنابراین، این احتمال وجود دارد که در پژوهش حاضر، گیاه بامیه با کاهش قند خون و با داشتن فلاونوئیدهای مختلف از جمله کوئرستین، موجب پیشگیری از اختلالات بافتی غده تیروئید شده است.

افزایش معنادار سطح تری‌گلیسرید و LDL-C و نیز افزایش اندک کلسترول و HDL-C در دیابت نوع دو، بیانگر وقوع اختلالات چربی ناشی از دیابت می‌باشد که ممکن است علت آن مقاومت به انسولین باشد (۲۴). در

هفته، تأثیر به‌سزایی در پیشگیری از هیپرگلیسمی و هیپرلیپیدمی در موش‌های دیابتی داشته و این تأثیر کاهش‌دهنده در میزان تری‌گلیسیرید خون در موش‌های دیابتی معنادار بوده است (۷). فیبر موجود در بامیه باعث افزایش دفع اسیدهای صفراوی شده؛ بنابراین، موجب افزایش سنتز اسیدهای صفراوی از کلسترول و کاهش کلسترول می‌گردد (۳۰).

یافته‌های به‌دست‌آمده نشان داد که پودر بامیه سبب بهبود اختلالات تیروئیدی و وضعیت لیپیدی خون در بیماران مبتلا به دیابت HFD/STZ می‌شود.

### سپاسگزاری

بدین‌وسیله از زحمات معاونت پژوهشی دانشگاه شهید چمران اهواز جهت همکاری در این پژوهش که در قالب پایان‌نامه دانشجویی دکترای بافت‌شناسی مقایسه‌ای انجام گرفت و نیز بخش بافت‌شناسی دانشکده دامپزشکی دانشگاه شهید چمران اهواز که ما را در امور آزمایشگاهی یاری نمودند، تشکر و قدردانی می‌شود.

شود؛ در نتیجه، همراهی هیپوتیروئیدی با دیابت می‌تواند یکی از مشکلات مهم بیماران دیابتی باشد (۲۷).

در افراد دیابتی، شیوع هیپوتیروئیدسم از سایر اختلالات تیروئیدی بالاتر است که علت آن می‌تواند وجود مهارکننده‌های پروتئین‌های اتصالی به هورمون‌های تیروئید، مهارکننده‌های تبدیل محیطی  $T_4$  به  $T_3$  در کبد و اختلالات عملکرد هیپوتالاموس-هیپوفیز-تیروئید در افراد دیابتی باشد (۲۸).

در این راستا، پژوهش Singh و همکاران (۲۰۱۱) نشان داد که سطح  $T_3$  و  $T_4$  بیماران مبتلا به دیابت نوع دو در بیماران دیابتی در مقایسه با افراد غیردیابتی، به‌طور قابل‌توجهی کاهش یافته است (۲۹) که با یافته‌های پژوهش حاضر مطابقت دارد.

در این پژوهش، کاهش معناداری در سطح سرمی هورمون‌های تیروئیدی  $T_3$  و  $T_4$  ایجاد شد؛ اما مصرف بامیه سبب افزایش معنادار آن گردید. این یافته می‌تواند بیانگر این امر باشد که پودر بامیه به نحو مؤثری سبب تحریک غده تیروئید شده و موجب افزایش هورمون‌های ترشح‌شده از آن می‌گردد.

علاوه‌براین، مصرف موسیلاژ بامیه به‌مدت دو

### References

- Kopelman P, Formiguera X. Obesity and type 2 diabetes. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1999; 23(7): 2-4.
- Krauss R M, Siri P W. Dyslipidemia in type 2 diabetes. *Med Clin North Am*. 2004; 88(4): 897-909.
- Vikhe V B, Krunal K, Tamakuwala K K, Anu N, Meenakshi K, Shubhangi A, et al. Thyroid dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus at Tertiary Care Centre. *Natonal Journal of Medical Reserch*. 2013; 3(4): 377-380.
- Patel P, Harde P, Pillai J, Darji N, Patel B. Antidiabetic herbal drugs a review. *Journal Pharmacophore*. 2012; 3 (1): 18-29.
- Sengkhampan N, Verhoef R, Schols H A, Sajjaanantakul T, Voragen A G. Characterisation of cell wall polysaccharides from okra (*Abelmoschus esculentus*). *Carbohydrate Research*. 2009; 344(14): 1824-1832.
- Jarret R L, Wang M L, Levy I J. Seed oil and fatty acid content in okra (*Abelmoschus esculentus*) and related species. *Journal of*

- Food Chem. 2011; 59(8): 4019-4024.
7. Rafeian-Kopaei M, Asgary S, Hajian Sh, Roozbehani Sh. Effect of mucilage extracted from the fruit of *Hibiscus esculentus* on preventive of increasing glucose and lipid profile of diabetic rats by streptozotocin. *Journal of Shahrekord University of Medical Sciences*. 2013; 15(3): 48-55.
  8. Sabitha V, Ramachandran S, Naveen K R, Panneerselvam K. Antidiabetic and antihyperlipidemic potential of *Abelmoschus esculentus* (L) Moench in streptozotocin-induced diabetic rats. *Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences*. 2011; 3(3): 397-402.
  9. Mahmoud A M, Ahmed O M, Abdel Moneim A, Ashour M B. Upregulation of PPAR $\gamma$  mediates antidiabetic effects of citrus flavonoids in type 2 diabetic rats. *International Journal of Bioassays*. 2013; 2(5): 756-761.
  10. Wen Z Y, Wu Y, Li Y, Chen X L, Wang T, Ouyang J P, et al. Change of glucose transporter 4 and its influence on glucose and fatty-acid metabolism in type 2 diabetic myocardium. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2005; 85(21): 1460-1463.
  11. Aley K O, Levine J D. Rapid onset pain induced by intravenous streptozotocin in the rat. 2001; 2(3): 146-150.
  12. Kabiri N, Tabandeh M R, Tabatabaie S R. Beneficial effects of pioglitazone and metformin in murine model of polycystic ovaries via improvement of chemerin gene up-regulation. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2014; 22(39): 1-10.
  13. Srinivasan K, Viswanad B, Asrat L, Kaul C L, Ramarao P. Combination of high-fat diet-fed and low-dose streptozotocin-treated rat: A model for type 2 diabetes and pharmacological screening. *Pharmacol Res*. 2005; 52: 313-320.
  14. Golay A, Felber J P, Jequier E, DeFronzo R A, Ferrannini E. Metabolic basis of obesity and noninsulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes Metab Rev*. 1988; 4(8): 727-747.
  15. Fatemi Tabatabaei S R, Moori Bakhtiari N, Malekian A, Karimian A, Ivani S, Noori M, et al. Induction of experimental type 2 diabetes using olive and rump oils in rat. *Iranian Journal of Endocrinology and Metabolism*. 2013; 15(2): 174-182.
  16. Sosić-Jurjević B, Filipović B, Milosević V, Nestorović N, Manojlović-Stojanoski M, Brkić B, et al. Chronic estradiol exposure modulates thyroid structure and decreases T4 and T3 serum levels in middle-aged female rats. *Horm Res*. 2005; 63(1): 48-54.
  17. Khajouee E, Elahi-Moghaddam Z, Behnam-Rasouli M, Mahdavi-Shahri N. Comparative study of the effects of type 1 and type 2 diabetes on biochemical factors & histological in thyroid gland in male wistar rats. *Iranian Journal of Diabetes and Metabolism*. 2014; 13(5): 375-382.
  18. Shao S S, Zhao Y F, Song Y F, Xu C, Yang J M, Xuan S M, et al. Dietary high-fat lard intake induces thyroid dysfunction and abnormal morphology in rats. *Acta Pharmacol Sin*. 2014; 35(11): 1411-1420.
  19. Rosol J. On-target effects of GLP-1 receptor agonists on Thyroid C-cells in rats and mice. *Toxicologic Pathology*. 2013; 41(2): 303-309.
  20. Mughal M A, Jan M, Maheri W M, Memon M Y, Ali M. The effect of metformin on glycemic control, serum lipids and lipoproteins in diet alone and sulphonylurea-treated type 2 diabetic

- patients with sub optimal-metabolic control. *J Pak Med Assoc.* 2000; 50(11): 381-386.
21. Karimifar M, Aminorroaya A, Amini M, Mirfendereski T, Iraj B, Feizi A, et al. Effect of metformin on thy-roid stimulating hormone and thyroid volume in patients with prediabetes: A randomized placebo-controlled clinical trial. *J Res Med Sci.* 2014; 19: 1019-1026.
22. Nuraliev I U N, Avezov G A. The efficacy of quercetin in alloxan diabetes. *EKS Perimentalanaia Klinicheskaia Farmakologia.* 1992; 55(1): 42–44.
23. Celani M F, Bonati M E, Stucci N. Prevalence of abnormal thyrotropin concentrations measured by a sensitive assay in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res.* 1994; 27(1): 15-25.
24. Akah P A, Alemji J A, Salawu O A, Okoye T C, Offiah N V. Effects of vernonia amygdalina on biochemical and hematological parameters in diabetic rats. *Asian Journal of Medical Sciences.* 2009; 1(3): 108-113.
25. Shin D, Timothy F. Thyroid hormone regulation and cholesterol metabolism are connected through sterol regulatory element-binding protein-2 (SREBP-2). *Journal of Biological Chemistry.* 2003; 278(36): 34114–34118.
26. Muralidhara Krishna C S, Vilbha C, Manohar C S, Anil Kumar G S, Nanda K, Sadanand G, et al. Thyroid dysfunction in type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2010; 1(7): 379-390.
27. Donckier J E. Endocrine diseases and diabetes. In: *Text book of Diabetes mellitus.* J C Pickup & G Williams. 27th ed. Chichester: Blackwell Publishing Company; 2003. P. 21-27.
28. Udiong C E J, Udoh A E, Etukudoh M E. Evaluation of thyroid function in diabetes mellitus in Calabar Nigeria. *Indian J Clin Biochem.* 2007; 22(2): 74-78.
29. Singh G, Gupta V, Sharma A K, Gupta N. Evaluation of thyroid dysfunction among diabetes 2 in Punjabi population. *Adv Biores.* 2011; 2(2): 3–9.
30. Wang H, Chen G, Ren D, Yang S T. Hypolipidemic activity of Okra is mediated through inhibition of li-pogenesis and upregulation of cholesterol degradatio. *Phytotherapy Research.* 2014; 28: 268–273.