



## اثرات جیره حاوی چربی بر غلظت سرمی و ارتباط متقابل لپتین و هورمون‌های تیروئیدی در موش

مهرداد پورجعفر<sup>۱\*</sup>، عبدالناصر محبی<sup>۲</sup>، سعید نظیفی<sup>۳</sup>، سولماز تراکمه سامانی<sup>۴</sup>

۱- دانشیار گروه علوم درمانگاهی، دانشگاه شیراز

۲- استادیار گروه علوم درمانگاهی، دانشگاه شهرکرد

۳- استاد گروه علوم درمانگاهی، دانشگاه شیراز

۴- دانش آموخته دامپزشکی، دانشگاه شهرکرد

تاریخ پذیرش: ۱۳۸۹/۵/۱۴

تاریخ دریافت: ۱۳۸۸/۱۰/۱۲

### چکیده

**مقدمه:** لپتین، پروتئین تولیدی از ژن ob است که توسط سلول‌های بافت چربی تولید می‌شود. نقش اصلی لپتین تنظیم اشتها و میزان مصرف انرژی است. هدف از تحقیق حاضر بررسی اثرات چربی جیره بر مقادیر سرمی لپتین و  $T_3$  و اثرات متقابل این هورمون است.

**روش بررسی:** در این تحقیق ۱۸ سر موش نر پس از دو هفته تغذیه با جیره معمول به دو گروه تقسیم شدند. به مدت سه هفته، گروه کنترل جیره معمول را دریافت کردند در حالی که گروه دیگر جیره حاوی چربی بالا دریافت نمودند که از اضافه نمودن ۲/۵ درصد روغن زیتون، ۱ درصد کلسترول و ۰/۲ درصد اسیدکولیک به دست آمد. سپس از موش‌ها خونگیری به عمل آمد. غلظت سرمی لپتین و  $T_3$  به ترتیب به روش الیزا و رادیو ایمنونواسی اندازه‌گیری شدند. تری‌گلیسرید و کلسترول نمونه‌ها با استفاده از روش‌های استاندارد شیمیایی سنجش شد. چربی محوطه بطنی نیز توزین گردید. معنی‌دار بودن اختلاف پارامترهای سنجش شده بین گروه‌های مختلف با آزمون آماری  $t$  و معنی‌دار بودن ارتباط و وابستگی مقادیر کمی به دست آمده در گروه‌های مختلف با آزمون Pearson تعیین شد.

**نتایج:** وزن چربی محوطه بطنی، غلظت سرمی تری‌گلیسرید و کلسترول در گروه دریافت‌کننده جیره حاوی چربی بالا به ترتیب ۱۰۸٪، ۵۹٪ و ۱۰۷٪ بیشتر از گروه کنترل بود ( $p < 0.01$ ). ارتباط آماری معنی‌دار مستقیمی بین وزن چربی محوطه بطنی و غلظت سرمی لپتین در هر دو گروه کنترل و دریافت‌کننده جیره حاوی چربی بالا مشاهده گردید ( $r = 0.87$ ,  $P = 0.002$ ) و ( $r = 0.89$ ,  $P = 0.001$ ). مقادیر سرمی لپتین و  $T_3$  در گروه دریافت‌کننده جیره حاوی چربی بالا واجد ارتباط معنی‌دار معکوس بودند ( $r = 0.67$ ,  $P = 0.001$ ).

**نتیجه‌گیری:** نتایج این مطالعه نشان‌دهنده اثرات جیره حاوی چربی بالا بر ارتباط متقابل لپتین و  $T_3$  است.

**واژه‌های کلیدی:** چربی - غلظت سرمی لپتین - هورمون‌های تیروئیدی - موش

## مقدمه

در سال‌های اخیر چاقی به عنوان یک عارضه جهانی همه گیر مطرح شده است. دلایل اصلی این همه گیری را تغییرات روش زندگی در جوامع انسانی می‌دانند که با کم تحرکی و استفاده از جیره‌های غذایی متراکم از نظر انرژی نمود می‌یابد. چاقی و افزایش بافت چربی در بدن به عنوان عامل مستعد کننده بیماری‌های متعددی از جمله دیابت ملیتوس، دیس لیپیدمیا، فشارخون و اختلالات قلبی عروقی شناخته شده است (۱). برقراری توازن در دریافت و مصرف انرژی توسط مکانیسم‌های متعدد و پیچیده هورمونی و عصبی اعمال می‌گردد. این مکانیسم‌ها بر اساس میزان ملکول‌های غذایی موجود در خون و همچنین ذخایر چربی بدن، متابولیسم انرژی و اشتها را تحت تاثیر قرار می‌دهند (۲). در دهه اخیر، پیشرفت‌های عمده‌ای در زمینه شناسایی ژن‌های متعدد و مکانیسم‌های ملکولی دخیل در ایجاد چاقی در انسان و مدل‌های حیوانی انجام گرفته است (۳).

لپتین هورمونی است با وزن ملکولی ۱۶ KDa که اساساً از سلول‌های بافت چربی ترشح می‌گردد. لپتین با اتصال به گیرنده‌های اختصاصی خود در هیپوتالاموس، میزان اشتها، مصرف انرژی و برخی عملکردهای بیولوژیک دیگر را تحت تاثیر قرار می‌دهد. هورمون لپتین توسط ژن ob کد می‌گردد. نقش فیزیولوژیک اصلی لپتین کاستن از وزن بدن از طریق کاهش اشتها و افزایش تولید انرژی از ذخایر چربی بدن است. غلظت سرمی لپتین ارتباط مستقیمی با میزان بافت چربی بدن دارد و مقدار آن با چاقی افزایش یافته و در شرایط گرسنگی و سوء تغذیه شدید کاهش می‌یابد (۴). اساساً لپتین وظیفه انتقال اطلاعات مرتبط با میزان فراهمی ذخایر انرژی به مغز را بر عهده دارد (۵). در موش‌هایی که ژن کدکننده لپتین آنها دارای جهش می‌باشد، پرخوری، افزایش بافت چربی، کاهش اکسیداسیون چربی‌ها و کاهش ترمونز دیده می‌شود (۶).

وجود گیرنده‌های اختصاصی لپتین در بافت‌های محیطی نیز به اثبات رسیده است. در این رابطه عملکردهای لپتین بر تنظیم ایمنی، باروری (۷)، ترمیم زخم‌ها (۸)، متابولیسم لیپوپروتئین‌ها (۹)، ترشح کلسترول از طریق صفرا و بیوسنتز کبدی کلسترول به اثبات

رسیده است (۱۰). از آنجا که هورمون‌های تیروئیدی نیز واجد نقش اساسی در متابولیسم انرژی می‌باشند، مطالعه ارتباطات احتمالی بین هورمون‌های تیروئیدی و لپتین و نیز اثرات متقابل این دو هورمون بر یکدیگر، همواره مورد توجه محققان بوده است. با این وجود تحقیقات انجام گرفته نشان‌دهنده وجود نتایج متفاوت و تا حدودی متناقض می‌باشد. اثرات مهاری لپتین بر کاهش mRNA مرتبط با تولید TRH در هسته‌های پاراونتریکلار هیپوتالاموس گزارش شده است (۱۱). از طرفی Wang و همکاران افزایش غلظت پلاسمایی هورمون‌های تیروئیدی در پرندگان را متعاقب تجویز طولانی مدت لپتین گزارش نموده‌اند (۱۲). در مقابل، اثرات کاهنده تجویز هورمون‌های تیروئیدی بر غلظت سرمی لپتین و افزایش غلظت سرمی لپتین در بیماران هیپوتیروئید نیز گزارش شده است (۱۳). با این وجود هیپرتیروئیدیسم کوتاه مدت در انسان باعث تغییر معنی‌داری در غلظت لپتین سرم نشده است (۱۴). از طرفی Fain و همکاران افزایش mRNA لپتین را در موش‌های صحرایی هیپوتیروئید گزارش نموده‌اند که با تجویز T3 دچار کاهش شده است (۱۵).

با توجه به نتایج حاصل از تحقیقات گذشته چنین به نظر می‌رسد که گونه مورد بررسی و شرایط آزمایش نقش مهمی در یافته‌های فوق‌الذکر داشته‌اند. از سوی دیگر اکثر این مطالعات در شرایط تغذیه طبیعی و یا محرومیت از غذا انجام گرفته‌اند و بر اساس جستجوهای نگارندگان تا به حال مطالعه‌ای در مورد اثرات متقابل لپتین و هورمون‌های تیروئید در شرایط تغذیه با جیره High-fat انجام نشده است. در این راستا در مطالعه حاضر اثرات متقابل این هورمون‌ها در موش را در شرایط تغذیه با جیره معمول و جیره حاوی چربی بالا مورد بررسی قرار داده‌ایم.

## روش بررسی

## حیوانات و جیره

این مطالعه تجربی در سال ۱۳۸۷ در دانشکده دامپزشکی دانشگاه شهرکرد صورت گرفت. بر اساس نظر متخصصین آمار و همچنین بررسی مطالعات مشابه، تعداد حداقل ۸ سر موش برای هر گروه ضروری بود (۱۶، ۱۷). از این رو جهت احتیاط، تحقیق

یافته‌ها از نظر معنی‌دار بودن اختلاف بین دو گروه کنترل و High Fat از آزمون آماری t استفاده گردید و معنی‌دار بودن ارتباط و وابستگی مقادیر کمی به دست آمده در گروه‌های مختلف با آزمون Pearson تعیین شد. آزمون‌ها تنها در محدوده  $p < 0/05$  معنی‌دار در نظر گرفته شدند. کلیه تحلیل‌های آماری با استفاده از نرم افزار SigmaStat ۲/۰۳ انجام شد.

### نتایج

نتایج سنجش پارامترهای سرمی در جدول ۱ درج شده است. تفاوت معنی‌داری در غلظت‌های  $T_3$  و  $T_4$  و همچنین لپتین بین موش‌های گروه‌های کنترل و High-Fat مشاهده نگردید. غلظت سرمی تری‌گلیسرید و کلسترول گروه High-Fat نسبت به گروه کنترل افزایش معنی‌داری را به ترتیب با میزان ۵۹٪ و ۱۰۷٪ نشان دادند ( $p < 0/001$ ). وزن چربی محوطه بطنی در گروه High-Fat نسبت به گروه کنترل به میزان ۱۰۸٪ افزایش یافته بود ( $p < 0/001$ ).

در گروه High-Fat ارتباط معکوسی بین غلظت لپتین و  $T_3$  سرم وجود داشت ( $r = 0/82, P = 0/006$ ) در حالیکه ارتباط معنی‌داری بین غلظت لپتین و  $T_3$  سرم در گروه کنترل دیده نشد (تصویر ۱). غلظت‌های سرمی لپتین و تری‌گلیسرید در هر دو گروه High Fat ( $r = 0/78, P = 0/01$ ) و کنترل ( $r = 0/71, P = 0/031$ ) ارتباط مستقیم معنی‌داری بین غلظت سرمی لپتین و کلسترول تنها در موش‌های High-Fat مشاهده شد ( $r = 0/76, P = 0/02$ ) (تصویر ۳). لپتین و وزن چربی محوطه بطنی در هر دو گروه High-Fat ( $r = 0/87, P = 0/002$ ) و کنترل ( $r = 0/89, P = 0/001$ ) ارتباط مستقیم معنی‌داری را نشان دادند (تصویر ۴).

جدول ۱: نتایج سنجش پارامترهای سرمی در موش‌های دو گروه کنترل و High-Fat (Mean±SD)

جیره High-Fat (n=9)	کنترل (n=9)	
۱۰۱/۷۸±۱۷/۰۶	۹۲±۱۴/۶۷	لپتین (pg/ml)
۱/۰۷±۰/۲۶	۰/۹۳±۰/۲	$T_3$ (nmol/L)
۷۴±۱۸	۷۴±۱۶/۴۹	$T_4$ (nmol/L)
۱۲۳/۸۵±۱۳/۵۳*	۷۷/۷۷±۲۲*	تری‌گلیسرید (mg/dl)
۲۰۰/۱۶±۳۰/۰۶*	۹۶/۶۷±۸/۸۷*	کلسترول (mg/dl)
۱/۶۰±۰/۶۲*	۰/۷۷±۰/۱۰*	چربی محوطه بطنی (gr)

\* بین دو گروه کنترل و High-Fat اختلاف معنی‌دار مشاهده گردید ( $p < 0/001$ ).

حاضر بر روی ۱۸ سر موش سوری نر بالغ با وزن اولیه  $25 \pm 4$  گرم انجام گردید. جهت ایجاد تطابق با محیط، حیوانات به مدت دو هفته با جیره تجارتي معمول موش (شرکت خوراک دام پارس) تغذیه شدند. در طول دوره آزمایش سعی شد دمای محیط در محدوده  $22 \pm 3$  درجه سانتیگراد و رطوبت ۴۵-۵۵ درصد حفظ گردد. دوره نوری به صورت ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی تنظیم شده بود. موش‌ها به صورت آزادانه به غذا و آب دسترسی داشتند. پس از پایان دوره تطابق، موش‌ها به صورت کاملاً تصادفی به دو گروه مساوی تقسیم گردیدند و به مدت سه هفته با دو جیره معمولی (کنترل) و جیره حاوی چربی بالا (High-Fat) تغذیه شدند. جیره High-Fat از اضافه نمودن ۲/۵ درصد روغن زیتون، ۱ درصد کلسترول (Sigma) و ۰/۲ درصد اسید کولیک (Sigma) به دست آمد (۱۸).

نمونه‌گیری: پس از گذشت ۳ هفته موش‌ها توزین و تحت بیهوشی با اتر سر بریده شدند. نمونه‌های خون سانتریفوژ شده و سرم آن جدا گردید. چربی موجود در محوطه بطنی موش‌ها (Epididymal, Retroperitoneal) نیز جداسازی و توزین گردید.

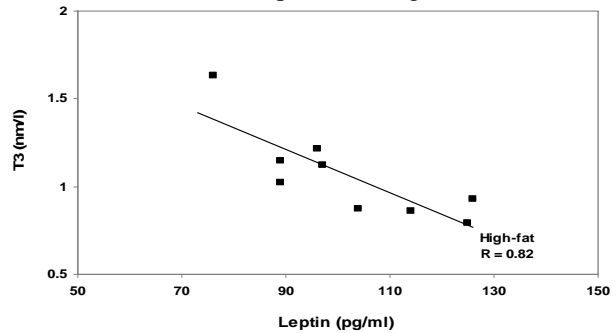
سنجش‌ها: لپتین سرم با استفاده از روش الیزا (BioVendor Laboratory Medicine, Inc) اندازه‌گیری گردید. اندازه‌گیری هورمون‌های تیروئیدی  $T_3$  و  $T_4$  به روش Radio Immunoassay (Orion Spectera, Inc) انجام شد. سنجش تری‌گلیسرید و کلسترول تام سرم با روش آنزیمی و با استفاده از کیت شرکت من صورت گرفت. (شرکت لابراتوارهای من ایران)

تجزیه و تحلیل آماری: تمامی داده‌های به دست آمده به صورت Mean±SD نشان داده شده‌اند. جهت تجزیه و تحلیل آماری

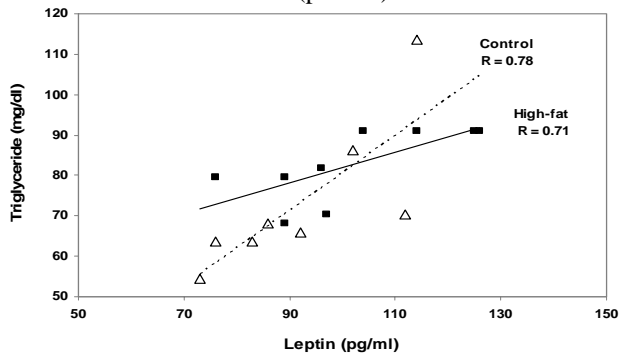
## بحث

در این مطالعه غلظت سرمی تری‌گلیسرید و کلسترول و همچنین وزن چربی‌های محوطه بطنی در موش‌های تغذیه شده با جیره حاوی چربی بالا بیش از موش‌های دریافت‌کننده جیره معمول بوده‌است. Rabolli و Martine نیز با استفاده از چربی نتایج مشابهی گرفته‌اند (۱۹)، با این حال اختلاف معنی‌داری در غلظت سرمی لپتین بین موش‌های دو گروه مشاهده نشد. مطالعات دیگری نیز عدم تغییر غلظت سرمی لپتین را متعاقب مصرف جیره High-fat در موش (۲۰) و انسان (۲۱) گزارش نموده‌اند. با این وجود تحقیقات انجام گرفته در مورد اثرات جیره High-fat بر غلظت سرمی لپتین، نتایج متناقضی را در پی داشته‌است. در مطالعه Ainslie و همکاران پس از چهار هفته تغذیه موش‌های صحرایی با جیره High-fat، کاهش در لپتین سرم ایجاد شده‌است (۲۲). در حالی که بر اساس مطالعه Ahren و همکاران تغذیه طولانی مدت (نه ماه) موش‌ها با جیره چربی بالا سبب افزایش لپتین سرمی می‌شود. به اعتقاد این محققین تولید لپتین در کوتاه مدت تحت تأثیر جیره قرار نمی‌گیرد (۲۳). در مقابل Roberts و همکاران افزایش معنادار لپتین سرم را از دو هفته پس از آغاز تغذیه با جیره High-fat مشاهده نموده‌اند (۲۴). چنین به نظر می‌رسد طول دوره آزمایش و اجزاء ترکیب چربی مورد استفاده در جیره High-fat، خصوصاً نوع اسیدهای چرب، از عوامل مهم ایجاد کننده این نتایج متناقض باشند. بررسی‌ها نشان دهنده نقش مهم میزان اشباعیت اسیدهای چرب در این زمینه است. Okere و همکاران کاهش لپتین سرم را در موش‌های صحرایی پس از هشت هفته تغذیه با جیره حاوی مقادیر چربی اشباع مشاهده نموده‌اند، در حالی که موش‌هایی که با جیره دارای چربی تغذیه می‌شدند، تفاوت معناداری در میزان لپتین سرم نسبت به گروه کنترل (جیره معمول) ایجاد نشده‌است (۲۵). در مطالعه حاضر از روغن زیتون که عمدتاً واجد اسیدهای چرب Monounsaturated است، استفاده شد و علیرغم ایجاد افزایش چشمگیر در غلظت تری‌گلیسرید سرم و وزن چربی محوطه بطنی، لپتین سرم تغییری را نشان نداد.

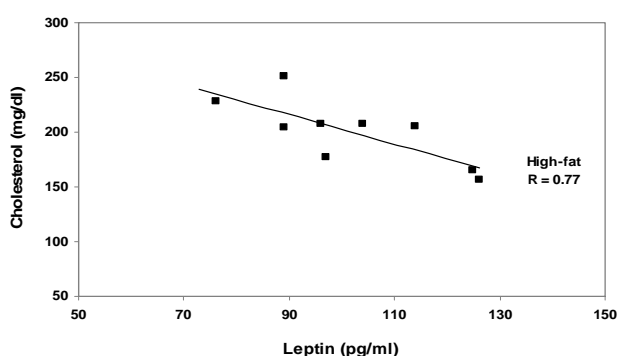
نمودار ۱: ارتباط معنی‌دار بین غلظت‌های سرمی لپتین و  $T_3$  در گروه نمودار ۱: ارتباط معنی‌دار بین غلظت‌های سرمی لپتین و  $T_3$  در گروه (p<0/006) High-Fat



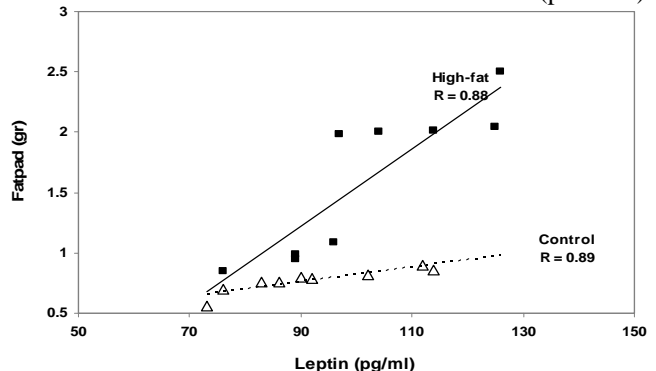
نمودار ۲: ارتباط معنی‌دار بین غلظت‌های سرمی لپتین و تری‌گلیسرید در دو گروه کنترل (p=0.031) و High-Fat (p=0.01)



تصویر ۳: ارتباط معنی‌دار بین غلظت‌های سرمی لپتین و کلسترول در گروه High-Fat (p=0.02)



تصویر ۴: ارتباط معنی‌دار بین غلظت‌های سرمی لپتین و چربی محوطه بطنی در دو گروه کنترل (p=0.001) و High-Fat (p=0.002)



در این مطالعه غلظت هورمون های تیروئیدی تحت تأثیر جیره قرار نگرفت. Araujo و همکاران نیز متعاقب تغذیه هشت هفته‌ای موش‌های صحرائی با جیره High-fat تغییری در میزان سرمی  $T_3$  و  $T_4$  مشاهده نکرده‌اند (۲۶).

در تحقیق حاضر غلظت سرمی لپتین در موش‌های گروه High-fat ارتباط منفی معنی‌داری با غلظت  $T_3$  سرم نشان می‌دهد. در حالی که ارتباط معنی‌داری بین این دو پارامتر در گروه کنترل دیده نشد. مطالعات انجام گرفته پیرامون ارتباط این دو هورمون نیز با نتایج متفاوت و متناقضی همراه بوده است. De Olivera و همکاران اثرات متناقضی از لپتین بر تیروئید موش صحرائی در شرایط *in vivo* و *in vitro* گزارش نموده‌اند. در حالی که در شرایط *in vivo* تزریق لپتین به موش صحرائی باعث افزایش جذب ید رادیو اکتیو توسط تیروئید شده‌است، در شرایط *in vitro* انکوباسیون غده تیروئید در محیط حاوی لپتین، کاهش جذب ید رادیو اکتیو توسط این غده را در پی داشته‌است. به اعتقاد این محققان در شرایط *in vivo* عوامل دیگری به صورت غیر مستقیم اثرات لپتین بر غده تیروئید را تحت تأثیر قرار می‌دهند (۲۷). Escobar و همکاران اثرات کاهنده لپتین بر غلظت سرمی هورمون‌های تیروئیدی را در موش‌های صحرائی گزارش نموده‌اند (۲۸). همچنین نتایج مطالعه Iossa و همکاران نیز حاکی از ارتباط معکوس مقادیر پلاسمایی لپتین و  $T_3$  در موش‌های صحرائی است (۲۹). اگر چه به نظر Vettor اثرات مرکزی لپتین محور هایپوتالاموس- هیپوفیز- تیروئید را تحت تأثیر قرار می‌دهد، مکانیسم مشخصی برای این عملکرد بیان نشده‌است (۳۰). از سوی دیگر چنین عنوان شده است که لپتین باعث افزایش فعالیت مونودیدیناز تیپ II در بافت چربی قهوه‌ای می‌شود که افزایش غلظت  $T_3$  در پلازما را در پی دارد. همچنین Kohrle و همکاران اثرات افزایش لپتین بر فعالیت آنزیم مونودیدیناز کبدی را نیز گزارش نموده‌اند (۳۱).

وزن چربی محوطه بطنی و غلظت تری‌گلیسرید سرمی

موش‌های هر دو گروه مورد آزمایش ارتباط معنی‌دار مستقیمی با غلظت سرمی لپتین در آنها نشان می‌دهد. ارتباط مستقیم بین چاقی و افزایش غلظت سرمی لپتین به اثبات رسیده‌است. در موش‌های صحرائی با افزایش توده چربی میزان mRNA لپتین در بافت چربی و همچنین غلظت سرمی لپتین دچار افزایش می‌شود که با افزایش میزان تری‌گلیسرید سرم همراه است. ارتباط نزدیک بین چاقی و افزایش غلظت سرمی لپتین بیانگر ایجاد مقاومت به لپتین در افراد چاق است (۳۲، ۳۳). Rouro و همکاران نیز در مطالعه‌ای بر روی زنان، ارتباط مستقیم بین لپتین، وزن بدن، انسولین و غلظت تری‌گلیسرید سرمی را گزارش نموده‌اند (۳۴).

بر اساس نتایج مطالعه حاضر در موش‌هایی که جیره حاوی چربی بالا دریافت نموده بودند، ارتباط معنی‌دار معکوس بین غلظت سرمی لپتین و کلسترول تام سرم مشاهده گردید. مطالعات دیگری نیز حاکی از اثرات کاهنده لپتین بر میزان تولید و همچنین ترشح کلسترول به جریان خون می‌باشد. در این راستا کاهش فعالیت آنزیم HMG (3-hydroxy-3-methylglutaryl)- CoA reductase (آنزیم ناظم تولید کلسترول در کبد) متعاقب تزریق لپتین به داخل بطن‌های مغز گزارش شده است. از سوی دیگر تجویز داخل صفاقی لپتین به موش‌های صحرائی باعث افزایش تعداد گیرنده‌های LDL در سطح سلول‌های کبدی شده که افزایش دفع صفراوی کلسترول را در پی خواهد داشت (۳۵).

### نتیجه‌گیری

رفتار متقابل هورمون‌های تیروئیدی و لپتین در موش تحت تأثیر جیره غذایی قرار می‌گیرد. چنین به نظر می‌رسد که تغذیه موش‌ها با جیره حاوی چربی بالا به مدت سه هفته اگرچه اختلاف معنی‌داری در غلظت سرمی لپتین و هورمون‌های تیروئیدی ایجاد نموده است، باعث بروز تغییراتی در برهم کنش این دو هورمون شده است.

## منابع:

- 1- Mathieu P, Poirier P, Piabrot P, Lemieux I, Despres JP. *Visceral obesity: the link among inflammation, hypertension, and cardiovascular disease*. Hypertension 2009; 53(4): 577-84.
- 2- Obici S. *Minireview: molecular targets for obesity therapy in the brain*. Endocrinology 2009; 150(6): 2512-7.
- 3- Ghanayem BI, Bai R, Kissling GE, Travlos G, Hoffler U. *Diet-induced obesity in male mice is associated with reduced fertility and potentiation of acrylamide-induced reproductive toxicity*. Biol Reprod 2010; 82(1): 96-104.
- 4- Lee MJ, Fried SK. *Integration of hormonal and nutrient signals that regulate leptin synthesis and secretion*. Am J Physiol Endocrinol Metab 2009; 296(6): 1230-8.
- 5- Morris DL, Rui L. *Recent advances in understanding leptin signaling and leptin resistance*. Am J Physiol Endocrinol Metab 2009; 297(6): 1247-59.
- 6- Williams KW, Scott MM, Elmquist JK. *From observation to experimentation: leptin action in the mediobasal hypothalamus*. Am J Clin Nutr 2009; 89(3): 985-90.
- 7- Bluher S, Mantzoros CS. *Leptin in humans: lessons from translational research*. Am J Clin Nutr 2009; 89(3): 991-7.
- 8- Guo S, Dipietro LA. *Factors affecting wound healing*. J Dent Res 2010; 89(3): 219-29.
- 9- Huang W, Metlakunta A, Dedousis N, Ortmeyer HK, Stefanovic-Racic M, O'Doherty RM. *Leptin augments the acute suppressive effects of insulin on hepatic very low-density lipoprotein production in rats*. Endocrinology 2009; 150(5): 2169-74.
- 10- Prieur X, Tung YC, Griffin JL, Farooqi IS, O'Rahilly S, Coll AP. *Leptin regulates peripheral lipid metabolism primarily through central effects on food intake*. Endocrinology 2008; 149(11): 5432-9.
- 11- Legradi G, Emerson CH, Ahima RS, Flier JS, Lechan RM. *Leptin prevents fasting-induced suppression of prothyrotropin-releasing hormone messenger ribonucleic acid in neurons of the hypothalamic paraventricular nucleus*. Endocrinology 1997; 138(6): 2569-76.
- 12- Wang JL, Chinooswong N, Scully S, Qi M, Shi ZQ. *Differential effects of leptin in regulation of tissue glucose utilization in vivo*. Endocrinology 1999; 140(5): 2117-24.
- 13- Valcavi R, Zini M, Peino R, Casanueva FF, Dieguez C. *Influence of thyroid status on serum immunoreactive leptin levels*. J Clin Endocrinol Metab 1997; 82(5): 1632-4.
- 14- Mantzoros CS, Rosen HN, Greenspan SL, Flier JS, Moses AC. *Short-term hyperthyroidism has no effect on leptin levels in man*. J Clin Endocrinol Metab 1997; 82(2): 497-9.
- 15- Fain JN, Coronel EC, Beauchamp MJ, Bahouth SW. *Expression of leptin and beta 3-adrenergic receptors in rat adipose tissue in altered thyroid states*. Biochem J 1997; 322(1): 145-50.
- 16- Bowen H, Mitchell TD, Harris RB. *Method of leptin dosing, strain, and group housing influence leptin sensitivity in high-fat-fed weanling mice*. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 2003; 284(1): 87-100.

- 17 - Haltiner AL, Mitchell TD, Harris RB. *Leptin action is modified by an interaction between dietary fat content and ambient temperature*. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 2004; 287(5): 1250-5.
- 18- Kimura M, Kurose I, Russell J, Granger DN. *Effects of fluvastatin on leukocyte-endothelial cell adhesion in hypercholesterolemic rats*. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1997; 17(8): 1521-6.
- 19- Rabolli D, Martin RJ. *Effects of diet composition on serum levels of insulin, thyroxine, triiodothyronine, growth hormone, and corticosterone in rats*. J Nutr 1977; 107(6): 1068-74.
- 20- Harris RB, Mitchell TD, Kelso EW, Flatt WP. *Changes in environmental temperature influence leptin responsiveness in low- and high-fat-fed mice*. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 2007; 293(1): 106-15.
- 21- Kratz M, von Eckardstein A, Fobker M, Buyken A, Posny N, Schulte H, et al. *The impact of dietary fat composition on serum leptin concentrations in healthy nonobese men and women*. J Clin Endocrinol Metab 2002; 87(11): 5008-14.
- 22- Ainslie DA, Proietto J, Fam BC, Thorburn AW. *Short-term, high-fat diets lower circulating leptin concentrations in rats*. Am J Clin Nutr 2000; 71(2): 438-42.
- 23- Ahren B, Mansson S, Gingerich RL, Havel PJ. *Regulation of plasma leptin in mice: influence of age, high-fat diet, and fasting*. Am J Physiol 1997; 273(1 Pt 2): 113-20.
- 24- Roberts CK, Berger JJ, Barnard RJ. *Long-term effects of diet on leptin, energy intake, and activity in a model of diet-induced obesity*. J Appl Physiol 2002; 93(3): 887-93.
- 25- Okere IC, Chandler MP, Mc Elfresh TA, Rennison JH, Sharov V, Sabbah HN, et al. *Differential effects of saturated and unsaturated fatty acid diets on cardiomyocyte apoptosis, adipose distribution, and serum leptin*. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2006; 291(1):38-44.
- 26- Araujo RL, Andrade BM, Padron 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; 151(7): 3460-9.
- 27- de Oliveira E, Teixeira Silva Fagundes A, Teixeira Bonomo I, Curty FH, Fonseca Passos MC, de Moura EG, et al. *Acute and chronic leptin effect upon in vivo and in vitro rat thyroid iodide uptake*. Life Sci 2007; 81(15): 1241-6.
- 28- Escobar-Morreale HF, Escobar del Rey F, Morreale de Escobar G. *Thyroid hormones influence serum leptin concentrations in the rat*. Endocrinology 1997; 138(10): 4485-8.
- 29- Iossa S, Lionetti L, Mollica MP, Crescenzo R, Barletta A, Liverini G. *Fat balance and serum leptin concentrations in normal, hypothyroid, and hyperthyroid rats*. Int J Obes Relat Metab Disord 2001; 25(3): 417-25.
- 30- Vettor R. *The metabolic actions of thyroid hormone and leptin: a mandatory interplay or not?* Diabetologia 2005; 48(4): 621-3.

- 31- Kohrle J. *Local activation and inactivation of thyroid hormones: the deiodinase family*. Mol Cell Endocrinol 1999; 151(2): 103-15.
- 32- Maffei M, Halaas J, Ravussin E, Pratley RE, Lee GH, Zhang Y, et al. *Leptin levels in human and rodent: measurement of plasma leptin and ob RNA in obese and weight-reduced subjects*. Nat Med 1995; 1(11): 1155-61.
- 33- Stirling B, Cox NJ, Bell GI, Hanis CL, Spielman RS, Concannon P. *Identification of microsatellite markers near the human ob gene and linkage studies in NIDDM-affected sib pairs*. Diabetes 1995; 44(8): 999-1001.
- 34- Rouru J, Anttila L, Koskinen P, Penttila TA, Irjala K, Huupponen R, et al. *Serum leptin concentrations in women with polycystic ovary syndrome*. J Clin Endocrinol Metab 1997; 82(6): 1697-700.
- 35- VanPatten S, Ranginani N, Shefer S, Nguyen LB, Rossetti L, Cohen DE. *Impaired biliary lipid secretion in obese Zucker rats: leptin promotes hepatic cholesterol clearance*. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 2001; 281(2): 393-404.