

اهمیت مسیر نیترات - نیتريت - اکسيد نيتريك بر فرآيند قهوه‌ای شدن بافت چربی سفيد در چاقی و ديابت

طهران ورزندی^۱، دکتر سجاد جدی^۲، دکتر سيد علی حائری روحانی^۱، دکتر اصغر قاسمی^۲

۱) دانشکده زیست شناسی، پردیس علوم، دانشگاه تهران، ایران. ۲) مرکز تحقیقات فیزیولوژی غدد، پژوهشکده علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران، نشانی مکاتبه‌ی نویسنده‌ی مسئول: تهران ولنجک، خیابان یمن، ابتدای پروانه، پژوهشکده علوم غدد، دکتر اصغر قاسمی؛ e-mail: Ghasemi@endocrine.ac.ir

چکیده

مقدمه: بافت چربی نقش مهمی در هومئوستاز انرژی دارد. دو نوع بافت چربی سفید و قهوه‌ای، حاوی سه نوع آدیپوسیت (سفید، قهوه‌ای و بژ) هستند. آدیپوسیت‌های بژ در بافت چربی سفید حضور دارند و فنوتیپی مانند سلول‌های چربی سفید دارند که با تحریک مناسب، فنوتیپ سلول‌های چربی قهوه‌ای را به خود می‌گیرند که منجر به افزایش گرمزایی می‌شود. این پدیده، فرآیند قهوه‌ای شدن بافت چربی سفید نام دارد. از طرفی شیوع چاقی به عنوان یک عامل خطر برای گسترش دیابت، در سراسر جهان در حال افزایش است. بروز چاقی نه تنها به تعادل بین دریافت و مصرف کالری بستگی دارد، بلکه به تعادل بین بافت چربی سفید و قهوه‌ای نیز بستگی دارد. قهوه‌ای شدن بافت چربی سفید در انسان، با اثرات متابولیک مفید همراه است. کمبود اکسید نیتريك در پاتوژنز چاقی و دیابت نقش دارد. اکسید نیتريك از L-آرژینین به وسیله آنزیم‌های اکسید نیتريك سنتاز (مسیر کلاسیک) و هم‌چنین مستقل از آنزیم‌های اکسید نیتريك سنتاز، از مسیر نیترات-نیتريت تولید می‌شود. تولید اکسید نیتريك از مسیر نیترات-نیتريت می‌تواند درمان بالقوه‌ای با پایه‌ی تغذیه‌ای در چاقی و دیابت باشد. هدف این مطالعه‌ی مروری، بررسی خواص بافت چربی، قهوه‌ای شدن بافت چربی سفید و به ویژه بررسی اثرات مسیر نیترات-نیتريت-اکسید نیتريك بر قهوه‌ای شدن بافت چربی سفید در چاقی و دیابت است. براساس داده‌های موجود، تجویز نیترات و نیتريت می‌تواند به عنوان یک درمان جدید برای چاقی و دیابت مطرح باشد. نیترات و نیتريت از طریق افزایش اکسید نیتريك، قهوه‌ای شدن چربی سفید را افزایش می‌دهند که به بهبود متابولیسم کمک می‌کند.

واژگان کلیدی: اکسید نیتريك، چاقی، دیابت، بافت چربی سفید، بافت چربی قهوه‌ای، آدیپوسیت بژ

دریافت مقاله: ۹۶/۴/۲۵ - دریافت اصلاحیه: ۹۶/۶/۱۴ - پذیرش مقاله: ۹۶/۶/۱۹

مقدمه

بالقوه اثرات ضد چاقی و ضد دیابتی داشته باشد.^۴ اکسید نیتريك (NO)ⁱⁱ به طور کلاسیک توسط خانواده‌ای از آنزیم‌ها که به نام NO سنتاز (NOS)ⁱⁱⁱ از L-آرژینین تولید می‌شود.^۵ کاهش فعالیت NOS منجر به کاهش ساخت NO و سبب اختلال در هومئوستاز NO در شرایط دیابت و چاقی می‌شود.^۶ افزایش اسیدهای چرب آزاد در دیابت و چاقی، سبب اختلال در سیگنالینگ انسولین و هم‌چنین کمبود NO می‌شود.^۷ NO دارای اثرات ضد چاقی و ضد دیابت است.^۸ NO تولید شده از نیترات، خواص آنتی‌اکسیدانی دارد و از کمبود NO جلوگیری می‌کند.^۷ NO از طریق افزایش جریان

شیوع چاقی و بیماری‌های مرتبط با آن مانند دیابت نوع ۲ با سرعت زیادی در جهان در حال افزایش است.^۱ چاقی از مهم‌ترین عوامل ایجادکننده‌ی دیابت است. شیوع چاقی در افراد بالغ از ۱۳ درصد به ۳۶ درصد، بین سال‌های ۱۹۶۲-۲۰۱۰ افزایش پیدا کرده است.^۲ در انسان دو نوع بافت چربی وجود دارد: چربی سفید و چربی قهوه‌ای.^۳ چربی سفید طی روندی به نام قهوه‌ای شدن^۱ ویژگی‌های چربی قهوه‌ای را را به خود می‌گیرد،^۴ که با تنظیم هومئوستاز انرژی و تبدیل شکل ذخیره‌ای به شکل مصرفی انرژی می‌تواند به طور

ii -Nitric Oxide
 iii-Nitric oxide synthases (NOSs)

i- Browning

افزایش صنعتی شدن، شهرنشینی و تغییر در رژیم غذایی موجب افزایش شیوع چاقی شده است.^{۱۷} طبق آمار سازمان بهداشت جهانی، شیوع چاقی بین سال‌های ۱۹۸۰ تا ۲۰۱۴ بیش از دو برابر شده است. در سال ۲۰۱۴، بیش از ۸/۱ بیلیون نفر (۳۹ درصد) از افراد بالای ۱۸ سال در جهان دچار اضافه وزن بودند و حدود ۶۰۰ میلیون نفر (۱۳ درصد) مبتلا به چاقی بودند.^{۱۸} در سال ۲۰۱۵، شیوع چاقی در ایران ۲۱/۷ درصد در افراد بالای ۱۸ سال و ۶/۱ درصد در افراد زیر ۱۸ سال گزارش شده است.^{۱۹} شیوع دیابت در کشورهای خاورمیانه و شمال آفریقا، که ایران هم جزء آن‌هاست، بالا است و بر طبق آخرین گزارش‌ها، تعداد افراد مبتلا به دیابت در جمعیت بزرگسالان حدود ۳۵ میلیون نفر (۹/۱ درصد) است و پیش‌بینی می‌شود که این مقدار تا ۲۰۳۵ به دو برابر مقدار اولیه برسد.^{۱۴}

بافت چربی

با توجه به ابیدمی چاقی، تلاش برای درک بیولوژی بافت چربی حائز اهمیت است.^۴ دو نوع بافت چربی، شامل چربی سفید^۱ و چربی قهوه‌ایⁱⁱ وجود دارند که در ذخیره و مصرف انرژی عملکرد آنتاگونیستی دارند.^{۱۵،۲۰} این دو نوع بافت دارای ۲ نوع آدیپوسیت، (سفید، قهوه‌ای و بژ)، هستند.^{۲۱،۲۲} همان‌طور که در جدول ۱ مشاهده می‌شود، این سه نوع آدیپوسیت از لحاظ موقعیت (توزیع در بدن)، محتوای سلولی (قطرات چربی، میتوکندری) و مورفولوژی، عملکرد، منشأ تکوینی، محرک‌های گرمایی و ژن‌های مخصوص به خود و سایر خصوصیات دیگر با هم متفاوت‌اند.^{۲۳}

خون جزایر پانکراس می‌تواند ترشح انسولین را تحریک کند.^۷ همچنین NO سبب برداشت گلوکز توسط اندام‌ها می‌شود.^۸ این خصوصیات به همراه شواهدی مبنی بر کاهش NO در بیماران دیابتی و چاق، استفاده از دهنده‌های NO برای درمان بیماری دیابت و چاقی را پیشنهاد می‌کند.^{۸،۹} مسیر نیترات-نیتريت-اکسید نیتریک به عنوان یک سیستم پشتیبان برای تولید مؤثر NO در مواردی عمل می‌کند که فعالیت NOS کاهش یافته باشد که در هر دو حالت دیابت و چاقی مشاهده می‌شود.^{۱۰} برخی مطالعات نشان داده‌اند که درمان با نیترات در انسان و مدل‌های حیوانی دارای اثرات مشابه با NO در چاقی و دیابت است.^{۱۱،۱۲} اثرات ضد چاقی نیترات معدنی ممکن است با عملکردی که بخشی از آن القای فرآیند قهوه‌ای شدن است، صورت گیرد.^{۱۳} بنابراین، هدف مطالعه‌ی حاضر بررسی اثرات نیترات-نیتريت-NO بر روند قهوه‌ای شدن بافت چربی سفید در دیابت و چاقی است.

اپیدمیولوژی دیابت و چاقی

دیابت یکی از شایع‌ترین بیماری‌های غدد درون‌ریز است. تعداد بیماران دیابتی از حدود ۴۱۵ میلیون نفر در جهان در سال ۲۰۱۵ به ۶۴۲ میلیون نفر در سال ۲۰۴۰ خواهد رسید.^{۱۴} چاقی عامل خطری برای افزایش بیماری‌های غیرواگیر، مثل دیابت، بیماری‌های قلبی - عروقی و سرطان، است.^{۱۵} چاقی از مهم‌ترین عوامل ایجاد کننده‌ی دیابت است. شیوع چاقی در افراد بالغ از ۱۳ درصد به ۳۶ درصد بین سال‌های ۱۹۶۲-۲۰۱۰ افزایش پیدا کرده است.^۲ چاقی و اضافه وزن به صورت افزایش غیرطبیعی چربی در بدن تعریف می‌شوند و از عدم تعادل بین انرژی دریافتی و مصرفی نشأت می‌گیرند.^{۱۶،۱۷} تغییر سبک زندگی به علت

جدول ۱- خصوصیات مورفولوژیک چربی سفید، قهوه‌ای و بژ

منبع	آدیپوسیت بژ	آدیپوسیت قهوه‌ای	آدیپوسیت سفید	مشخصات
۳،۲۴	پیش‌سازهای آدیپوسیت سفید- مستقیم از آدیپوسیت سفید بالغ	پیش‌سازهای مزانشیمی	پیش‌سازهای مزانشیمی	منشأ
۲۵	سلول‌ها با اندازه متغیر	سلول‌های کوچک (۱۵ تا ۶۰ میکرومتر)	سلول‌های بزرگ (۲۵ تا ۲۰۰ میکرومتر)	اندازه
۲۰، ۲۶	واکول‌های چربی متعدد در هر آدیپوسیت	واکول‌های چربی متعدد	یک واکول چربی بزرگ	قطرات چربی
۳،۲۷	زیاد	زیاد	کم	تعداد میتوکندری

i- White adipose tissue (WAT)
ii- Brown adipose tissue (BAT)

ادامه جدول ۱

عملکرد اصلی	ذخیره چربی	تولید گرما	تولید گرما
ژن‌های شاخص	لپتین	UCP-1+Zic1	Hoxc9 SHOX2,Cited1,CD137,Tmem26,Tbx1
اثر بر چاقی	چاق کننده	ضد چاقی	ضد چاقی
مکان آناتومیک	انسان	زیر جلدی - احشایی (آمنتال، مزانتریک، خلف صفاقی، پریکاردیال (در اطراف قلب)، گونادال) - داخل عضلانی	داخل بافت چربی سفید و بیشتر در نواحی چربی کشاله ران (زیرجلدی) پریکاردیال (در اطراف قلب) و خلف صفاقی (احشایی)
	موش	زیرجلدی (کشاله ران، پشت، قدام) - احشایی (قلبی، خلف صفاقی، مزانتریک، اپیدیمال، آمنتال)	بین دو کتف، گردنی، آگزیلاری، مدیاستینی، صفاقی

CD137:Tumor necrosis factor receptor superfamily 9, Cited1:Cbp/p300-interacting transactivator with Glu/Asp-rich carboxy-terminal domain 1, Hoxc9:Homeobox C9, SHOX2:Short stature homeobox 2, Tbx1:T-box transcription factor 1, Tmem26:Transmembrane protein factor 26, UCP-1:Uncoupling protein 1, Zic1:Zinc finger protein of the cerebellum

بافت چربی سفید

بافت چربی سفید، نوع غالب بافت چربی و محل ذخیره‌ی انرژی اضافی به صورت تری اسیل گلیسرول است.^{۴۱۵} وزن بافت چربی سفید، تقریباً ۲۰ درصد وزن یک انسان بالغ سالم را تشکیل می‌دهد،^{۳۱} و از لحاظ اندازه، آدیپوسیت سفید تقریباً بزرگ و حدود ۲۵ تا ۲۰۰ میکرومتر است.^{۲۵} علاوه بر آدیپوسیت سفید که نوع غالب سلول در این نوع بافت است و ۵۰ درصد محتوای کلی سلول‌ها را تشکیل می‌دهد، بافت چربی سفید شامل پیش‌سازهای آدیپوسیتی، سلول‌های اندوتلیال عروقی، ماکروفاژها، ماست سل‌ها و سلول‌های دندریتی است که این سلول‌ها روی هم ۵۰ درصد محتوای کلی سلول‌ها را تشکیل می‌دهند.^{۲۲،۳۱} ماکروفاژها در التهاب ناشی از چاقی، نقش مهمی ایفا می‌کنند.^{۳۲} بافت چربی سفید در درجه اول به عنوان عایقی برای بدن در مقابل سرما تلقی می‌شود و همچنین محلی برای ذخیره‌ی تری‌گلیسرید و نگه‌داری کالری اضافی برای استفاده در زمان کمبود است.^{۳۳} آدیپوسیت‌های سفید دارای یک قطره چربی واحد و بزرگ (تک حفره‌ای) هستند که فضای زیادی از سلول را اشغال می‌کنند و چون فعالیت متابولیکی پایینی دارند، دارای میتوکندری کمی نیز هستند.^{۱۳} همچنین بافت چربی سفید عملکرد درون‌ریز دارد، به عنوان مثال می‌توان به ترشح

لپتینⁱ، فاکتور نکروز توموری آلفاⁱⁱ، آدیپونکتینⁱⁱⁱ و رزیستین^{iv} که با چاقی و حساسیت به انسولین مرتبط است، اشاره کرد.^{۲۲}

بافت چربی قهوه‌ای

بافت چربی قهوه‌ای، محل سوزانده شدن چربی و مصرف کردن انرژی است که گرمایی را تنظیم می‌کند.^{۴۱۵} از لحاظ اندازه، آدیپوسیت‌های قهوه‌ای کوچک و حدود ۱۵ تا ۶۰ میکرومتر هستند،^{۲۵} و در مقایسه با آدیپوسیت‌های سفید، سلول‌های چند حفره‌ای با تعداد میتوکندری بالا هستند. همچنین از لحاظ متابولیکی بسیار فعال بوده و از لیپید به عنوان منبع انرژی در فرآیندی که گرمایی غیر لرزشی^v نام دارد، استفاده می‌کنند.^{۱۳} همچنین چربی قهوه‌ای، ژن‌های مخصوص به خود مانند ZIC1^{vi} را نیز بیان می‌کند.^۴ در انسان، چربی قهوه‌ای برای اولین بار و در مرحله‌ی قبل از تولد از پنجمین ماه تکامل جنینی، شروع به تشکیل می‌کند.^{۳۳} در گذشته بیان می‌شد که پس از تولد، چربی قهوه‌ای به سرعت در انسان تحلیل می‌رود و در بالغین محدود به ناحیه‌ی گردن می‌شود.^{۲۲،۳۳} با این حال مطالعات نشان داده‌اند

i- Leptin

ii- Tumor necrosis factor alpha

iii- Adiponectin

iv- Resistin

v- Non-shivering thermogenesis

vi- Zinc finger protein of the cerebellum

vi، Cited1^{vii}، HOXC9^{viii} و SHOX2^{ix} است که وجه تمایز بین آدیپوسیت بژ با قهوه‌ای و سفید هستند.^{۱۰،۳۷، ۴۱}

توزیع آدیپوسیت‌ها در بدن

در انسان، بافت چربی سفید در مناطق خاص بدن ذخیره می‌شود که از لحاظ ساختاری، اندازه‌ی سلولی و عملکرد بیولوژیک متفاوت هستند و به نظر می‌رسد توزیع چربی در نواحی مختلف بدن نسبت به مقدار کلی بافت چربی، ارتباط بیشتری با خطر بیماری‌های مرتبط با چاقی دارد.^{۲۴} همان‌طور که در جدول ۱ ذکر شد، بافت چربی سفید شامل بافت چربی زیر جلدی^x (بیشتر شکمی است، ولی نوع دیگری دیگری هم وجود دارد به نام بافت چربی گلوٹوتوفومورال^{xi} که در قسمت‌های پایین‌تر بدن و در ناحیه‌ی ران و ساق پا تجمع می‌کند)، بافت چربی احشایی^{xii} و بافت چربی داخل عضلانی است. بافت چربی احشایی، اندام‌های داخلی بدن را احاطه می‌کند و می‌تواند به انواع مختلف تقسیم شود: اُمنتال^{xiii} (شروع از نزدیک معده و طحال و گسترش به داخل ناحیه‌ی قدامی شکمی)، مزانتریک^{xiv} (مزانتر به صورت شبکه مانند متصل به روده)، خلف صفاق^{xv} (در اطراف کلیه)، پریکاردیال^{xvi} (اطراف قلب)، و گونادال^{xvii} (متصل به رحم و تخمدان در زنان و اپیدیدیم و بیضه در مردان).^{۲۹} آدیپوسیت سفید در موش توزیع متفاوتی با انسان دارد. در موش نیز در حالت کلی، چربی سفید به دو شکل زیر جلدی و احشایی تقسیم می‌شود. نوع زیر جلدی شامل چربی سفید کشته‌ی ران (بزرگ‌ترین چربی زیرجلدی که حدود ۵۰۰ میلی‌گرم وزن دارد و از ناحیه‌ی خلفی لگن به صورت مورب به سمت ناحیه‌ی شکمی ران ادامه دارد)، چربی زیرجلدی در پشت (چربی زیر جلدی در ناحیه‌ی بین دو کتف بر روی بافت چربی قهوه‌ای) و چربی سفید زیر جلدی قدامی (به صورت دو طرفه و سطحی بین پوست و فاسیای عضله و خلف به قطعه‌ی تحتانی اندام‌های فوقانی) است.^{۳۰} بافت چربی سفید احشایی در موش شامل چربی سفید قلبی (حدود ۱۰ میلی-

که چربی قهوه‌ای، علاوه بر گردن می‌تواند در سایر نواحی بدن از جمله قلب، ریه، کلیه، آدرنال و روده به همراه عروق بزرگ نیز مشاهده شود.^{۲۵،۳۴}

بافت چربی بژ

تعداد کمی از سلول‌های درون بافت چربی سفید با قرار گرفتن در معرض محرک‌هایی مانند سرما می‌توانند خصوصیات آدیپوسیت قهوه‌ای را به خود بگیرند.^{۳۵} به این‌ها سلول "بژ" و یا سلول "برایت" می‌گویند که مشخصات ژنی ژنی متمایز از آدیپوسیت‌های سفید و قهوه‌ای دارند.^۱ آدیپوسیت بژ، دارای ترکیبی از خصوصیات چربی سفید و قهوه‌ای است. در شرایط تحریک نشده، مشابه با چربی سفید دارای مورفولوژی تک حفره‌ای است، ولی تحت تأثیر محرک‌های مختلف مثل سرما، خصوصیات مورفولوژیک بینابین چربی سفید و قهوه‌ای به خود می‌گیرد، به این صورت که قطره‌ی بزرگ چربی به قطرات کوچک تبدیل شده و شکل چند حفره‌ای به خود می‌گیرد و همچنین پروتئین‌های مخصوص چربی قهوه‌ای را نیز بیان می‌کند.^{۳۳} آدیپوسیت قهوه‌ای کلاسیک (چربی بین دو کتف)، متفاوت از آدیپوسیت بژ است که طی فرآیند قهوه‌ای شدن از آدیپوسیت سفید ایجاد می‌شود.^{۳۴} چربی بژ ممکن است از لحاظ عملکرد نیز متفاوت با چربی قهوه‌ای باشد، به این صورت که علاوه بر فعالیت گرمزایی می‌تواند فعالیت اختصاصی نیز داشته باشد؛ برای مثال متابولیسم و عملکرد بافت چربی سفید را تحت تأثیر قرار می‌دهد.^{۳۶} چربی قهوه‌ای کلاسیک سطح بالایی از ژن UCP-1ⁱⁱ و دیگر ژن‌های ترموژنیک را تحت شرایط پایه (غیرتحریکی) بیان می‌کند، در حالی که آدیپوسیت بژ این ژن‌ها را تنها در پاسخ به فعال کننده‌هایی مانند قرار گرفتن در معرض سرما، آگونیست‌های بتا-آدرنرژیک و PPAR γ ⁱⁱⁱ بیان می‌کند.^{۳۶} آدیپوسیت بژ با این که سطح پایینی از بیان UCP-1 را در حالت پایه دارد، ولی ظرفیت خیلی بالاتری برای محرک‌های گرمزایی و همچنین بیان UCP-1 و به دنبال آن افزایش مصرف اکسیژن دارد.^{۳۸} علاوه بر وجود ژن‌های مشترک، چربی بژ دارای ژن‌های مخصوص به خود شامل Tmem26^{iv}، Tbx1^v، CD137

vi- Tumor necrosis factor receptor superfamily 9
vii- Cbp/p300-interacting transactivator with Glu/Asp-rich carboxy-terminal domain 1
viii- Homeobox C9
ix- Short stature homeobox 2
x- Subcutaneous
xi- Gluteofemoral
xii- Visceral
xiii- Omental
xiv- Mesenteric
xv- Retroperitoneal
xvi- Pericardial
xvii- Gonadal

i- Brite (Brown in white)
ii- Uncoupling protein 1
iii- Peroxisome proliferator-activated receptor γ
iv- Transmembrane protein factor 26
v- T-box transcription factor 1

گرم وزن دارد و پوششی روی بطن چپ ایجاد می‌کند و به سمت نوک قلب ادامه می‌یابد)، چربی سفید پشت صفاقی (حدود ۲۰۰ میلی‌گرم وزن دارد و در امتداد دیوار پشتی کمر قرار دارد)، چربی سفید مزانترا (حدود ۵۰۰ میلی‌گرم وزن دارد و بر روی سطح روده قرار می‌گیرد)، چربی سفید اپیدیدیم (بزرگ‌ترین چربی احشایی که حدود ۷۰۰ میلی‌گرم وزن دارد و بر روی ناحیه‌ی وابران، عروق بیضه و اپیدیدیم قرار دارد) و چربی سفید اُمنتال (این بافت چربی احشایی در ناحیه‌ی داخل شکمی و به صورت لایه‌ی نازکی بر روی سطح معده قرار دارد) است.^{۲۰} بافت چربی قهوه‌ای در انسان در ناحیه‌ی ترقوه^۱ و تحت کتفی^{۱۱} قرار دارد. این بافت در موش اهمیت بیشتری دارد.^{۲۰} چربی قهوه‌ای در موش، شامل چربی قهوه‌ای بین دو کتف (بزرگ‌ترین چربی قهوه‌ای با وزن حدود ۲۰۰ میلی‌گرم)، چربی قهوه‌ای گردنی^{۱۱} (سوسپس مانند است، حدود ۵۰ میلی‌گرم وزن داشته و در حفره‌ی در ناحیه‌ی بافت عضله گردن مخفی است)، چربی قهوه‌ای اگزیلاری (زیر بغل)^{۱۴} (حدود ۱۰۰ میلی‌گرم وزن در زیر ناحیه‌ی شانه)، چربی قهوه‌ای مדיاستنی^{۱۵} (حدود ۱۰ میلی‌گرم گرم وزن در داخل قفسه سینه در ناحیه‌ی مדיاستن) و چربی قهوه‌ای اطراف کلیوی (در ناحیه‌ی ناف کلیه^{۱۶}) است.^{۲۰}

در مورد توزیع آدیپوسیت‌های بژ می‌توان گفت که آدیپوسیت‌های بژ به طور عمده در داخل بافت چربی سفید قرار دارند و مطالعات مختلف نشان داده‌اند که توزیع آن‌ها بیشتر در نواحی چربی کشاله‌ی ران (زیرجلدی)، پریکاردیال (در اطراف قلب) و خلف صفاقی (احشایی) مشاهده می‌شود.^{۲۰} همچنین مشخص شده است که چربی سفید زیرجلدی، ظرفیت بیشتری برای قهوه‌ای شدن دارد.^{۲۷}

منشأ آدیپوسیت‌های جنینی و بزرگ‌سالی

گسترش بافت چربی در بزرگسالی از طریق ازدیاد و تمایز پیش‌سازهای آدیپوسیتی، در جهت تولید آدیپوسیت جدید است.^۲ پیش‌سازهای آدیپوسیت‌های قهوه‌ای و سفید از سلول‌های پیش‌ساز مزانشیمی مشتق می‌شوند که این پیش‌سازهای مزانشیمی در دو نوع متفاوت شامل MYF5⁺ و MYF5⁻ یافت می‌شوند. MYF5 فاکتور نسخه‌برداری

میوژنیک است.^{۲،۲۸} نتایج مطالعات اخیر پیشنهاد می‌کنند که پیش‌ساز آدیپوسیت‌های بافت چربی سفید می‌تواند از هر دو دودمان MYF5⁺ و MYF5⁻ مشتق شود، در حالی که پیش‌سازهای بافت آدیپوسیت‌های قهوه‌ای تنها از دودمان MYF5⁺ هستند.^۲ آدیپوسیت بژ در بزرگسالی می‌تواند هم از پیش‌سازهای آدیپوسیت سفید و هم به طور مستقیم از آدیپوسیت سفید بالغ مشتق شود.^۲

قهوه‌ای شدن چربی سفید^{viii}

چربی قهوه‌ای ساختمانی یا کلاسیک، از ابتدای تولد در بدن وجود دارد، ولی آدیپوسیت بژ یا قهوه‌ای جدید، به طور عمده در داخل بافت چربی سفید در پاسخ به محرک‌های گوناگون تولید می‌شود؛ وجود این دو نوع آدیپوسیت هم در انسان و هم در موش گزارش شده است.^{۲۱،۲۹} چربی سفید تحت تأثیر محرک‌های مختلف در بدن ویژگی‌های بافت-شناسی و بیوشیمیایی چربی قهوه‌ای را به خود می‌گیرد (که در این حالت به آن قهوه‌ای بژ یا بافت قهوه‌ای جدید گفته می‌شود) که شامل افزایش بیان UCP-1، افزایش قطرات چربی کوچک در یک آدیپوسیت و افزایش تعداد میتوکندری است و این فرآیند را قهوه‌ای شدن چربی سفید می‌گویند.^۴

فاکتورهای مؤثر در فرآیند قهوه‌ای شدن بافت چربی

سفید

نحوه‌ی تنظیم قهوه‌ای شدن آدیپوسیت‌های سفید از این نظر حائز اهمیت است که با تنظیم تعادل انرژی (با تبدیل شکل ذخیره‌ای به شکل مصرفی انرژی) می‌تواند اثرات ضد چاقی و ضد دیابتی داشته باشد.^۴ همان طور که در شکل ۱ نشان داده شده است، مولکول‌های کوچک، پروتئین‌ها، پپتیدها و سایر محرک‌ها در القای فرآیند قهوه‌ای شدن بافت چربی سفید نقش دارند.^۴

فرآیند قهوه‌ای شدن توسط فاکتورهای تنظیم کننده‌ی هسته‌ای صورت می‌گیرد که از مهم‌ترین این فاکتورها می‌توان به PRDM16^{ix}، PPAR γ ^x و همچنین PGC-1 α ^{xi} اشاره کرد.^۴ فاکتور رشد فیبروبلاست نوع ۱^{xii}، پروتئین مورفوژنتیک استخوانی^{xiii}، نوروگولین^{xiv}،

viii- Browning

ix- (PRD1-BF1-RIZ1 homologous)-domain containing 16

x- Peroxisome proliferator-activated receptor γ

xi- PPAR γ peroxisome proliferator- activated receptor γ coactivator 1 α

xii- Fibroblast growth factor

xiii- Bone morphogenetic protein (BMP)

xiv- Neuregulin

i -Clavicle

ii- Subscapular

iii- Cervical

iv -Axillary

v- Mediastinic

vi- Hillum

vii- Myogenic factor 5

غیر مزدوج کننده و تنظیم فاکتورهای تنفسی هسته‌ای انجام می‌دهد.^۴ اگرچه PGC-1 α برای القای ژن‌های میتوکندری و بیوژنز آن در بافت چربی سفید ضروری نیست، ولی برای القای UCP-1 و دیگر ژن‌های مخصوص بافت چربی قهوه‌ای در بافت چربی سفید و فرآیند قهوه‌ای شدن لازم است.^۴ آدیپوسیت‌های فاقد ژن PGC-1 α سبب به هم خوردن هومئوستاز گلوکز می‌شوند و کاهش حساسیت به انسولین در کبد را نشان می‌دهند.^{۴۶} فرآیند قهوه‌ای شدن فقط شامل القای ژن‌های چربی قهوه‌ای نیست، بلکه شامل سرکوب ژن‌های چربی سفید هم می‌شود و در هر دو فرآیند PPAR γ درگیر است؛ لازمه‌ی این سرکوب اتصال PPAR γ به C/EBP γ و همچنین CtBP^{vi} و CtBP^{vii} است.^{۴۷} همانند PPAR γ ، PRDM16 نیز، هم در القای ژن‌های بافت چربی قهوه‌ای و هم در سرکوب ژن‌های بافت چربی سفید (HOXC8^{viii}، DPT^{ix}، TCF21^{viii}) فعالیت می‌کند که با CtBP1 و CtBP2 سبب سرکوب بیان آن‌ها می‌شود.^{۴۸}

UCP-1 به عنوان یک ژن مهم در دیابت و چاقی تلقی می‌شود که در فرآیند گرم‌زایی و مصرف انرژی نقش دارد.^{۴۷} در میتوکندری، UCP-1 با غیر مزدوج کردن انتقال الکترون از تولید ATP، منجر به تولید گرما از طریق افزایش نشت پروتون در غشاء داخلی میتوکندری می‌شود.^{۴۸} از آنجا که گرم‌زایی با افزایش لیپولیز و کاتابولیسم اسید چرب از طریق بتا-اکسیداسیون، برای تأمین سوخت چرخه TCA در میتوکندری همراه است، این موضوع می‌تواند خواص ضد چاقی داشته باشد.^{۴۹} افزایش UCP-1 مانع چاقی در موش می‌شود،^{۴۹} و همچنین چاقی در موش‌های تراریخته که فاقد بافت چربی قهوه‌ای هستند، گزارش شده است.^{۵۰} به نظر می‌رسد تولید حرارت توسط چربی قهوه‌ای و فرآیند قهوه‌ای شدن چربی سفید، پتانسیل درمانی برای افراد چاق داشته باشد، ولی توجه به این موضوع ضروری است که در انسان مقدار کمی از بافت چربی قهوه‌ای موجود است و با افزایش سن و یا ایجاد چاقی کاهش می‌یابد.^{۱۳،۵۱} با وجود کم بودن مقدار چربی قهوه‌ای در انسان بالغ، تخمین زده می‌شود که ۵۰ گرم چربی قهوه‌ای توانایی مصرف ۲۰ درصد از نیازهای

فاکتور رشد اندوتلیال عروق^۱ و هورمون‌های تیروئیدی اشاره کرد که بر روند قهوه‌ای شدن اثر دارند.

PPAR γ معمولاً با تعدیل کننده‌های پس ترجمه‌ای جفت می‌شود (مثل SIRT1 که سبب تنظیم با‌استیله شدن PPAR γ می‌شود که ضروری برای به کارگیری PRDM16 در اتصال سه گانه PPAR γ ، PRDM16 و PGC-1 α است) و یک فاکتور نسخه برداری ضروری برای تمایز و حفظ هر دو آدیپوسیت سفید و قهوه‌ای است.^۴ در حقیقت PPAR γ دو نقش مجزا در تمایز بافت چربی دارد؛ در شرایطی که سطح پروتئین PRDM16 کم باشد، PPAR γ سبب القای تمایز بافت چربی سفید می‌شود، اما زمانی که با افزایش سطح پروتئین PRDM16 مواجه شویم، فعالیت PPAR γ سبب القای فرآیند قهوه‌ای شدن بافت چربی سفید می‌شود.^{۴۱} درمان با داروی Rosiglitazone (داروی ضد دیابتی که به گیرنده‌ی PPAR γ متصل می‌شود و موجب فعال شدن PPAR γ می‌شود)، سبب القای بیان ژن UCP-1 می‌شود.^{۴۲}

درمان پیش‌ساز آدیپوسیت قهوه‌ای با آگونست PPAR- γ سبب تقویت تولید آدیپوست قهوه‌ای و نیز موجب فعال شدن فرآیند قهوه‌ای شدن در سلول‌های پیش‌ساز آدیپوسیت سفید انسانی می‌شود.^{۴۳}

PRDM16 فاکتور تعیین‌کننده‌ی تکوین و گسترش چربی قهوه‌ای و نیز فرآیند قهوه‌ای شدن است؛ افزایش بیان ژن PRDM16 در موش‌های تراریخته^{۱۱} سبب افزایش مصرف انرژی و بهبود تحمل گلوکز در آن‌ها می‌شود.^۴ همچنین در موش‌های فاقد ژن PRDM16، کاهش بیان ژن UCP-1 و ژن‌های مشخصه‌ی چربی قهوه‌ای مانند ژن Cideaⁱⁱⁱ و همچنین ژن‌های میتوکندریایی همانند Cox8b^{iv} در آدیپوسیت‌های زیر جلدی مشاهده می‌شود.^{۴۳،۴۴}

فعال کننده‌های نسخه برداری دیگری مانند PGC-1 α و PGC-1 β ، در القای قهوه‌ای شدن چربی سفید دارای نقش کمی هستند.^{۴۴} نام گذاری PGC-1 α ، بعد از نقش آن به عنوان کوآکتیواتور با PPAR γ انجام شد.^۴ بیان PGC-1 α با قرار گرفتن در معرض سرما افزایش می‌یابد^{۴۵} و کنترل بیوژنز میتوکندری و تنفس را از طریق القای پروتئین‌های

v- CCAAT/enhancer-binding protein α
vi -C-terminal binding protein
vii -Homeobox C8
viii -Transcription factor 21
ix -Dermatopontin

i -Vascular endothelial growth factor(VEGF)
ii- Transgenic
iii- Cell death-inducing DFFA-like effector a
iv- Cytochrome C oxidase subunit 8b

سیگنالینگ سلول‌های غیر بالغ دارد، در تمایز نورون‌ها و آدیپوسیت‌های بالغ نیز نقش دارد.^{۵۶}

نوروگولین-۴ (Nrg4)

بافت چربی قهوه‌ای می‌تواند نقش مهمی در تعادل انرژی و متابولیسم ایفا کند.^{۵۷} Nrg4 یک عامل اندوکراین شبه EGF، از خانواده‌ی فاکتورهای رشد اپیدرمی است که از چربی قهوه‌ای ترشح می‌شود و در سلول‌های کبد نقش ایفا می‌کند.^{۵۸} Nrg4 در القای تمایز آدیپوسیت‌های قهوه‌ای مؤثر است.^{۵۸} Nrg4 به طور مستقیم بر روی کبد تأثیر می‌کند و با اتصال به گیرنده ErbB در کبد، حفظ تعادل متابولیک را در چاقی از طریق کاهش لیپوژنز کبدی بر عهده دارد.^{۵۷} فاکتور رشد اندوتلیال عروق A و Bⁱⁱⁱ:

این فاکتور در سطوح بالا در چربی قهوه‌ای بیان و در تنظیم رگ‌زایی، گرم‌زایی و عملکرد ماکروفاژها نقش دارد؛ افزایش بیان VEGF در بافت چربی موش‌ها سبب افزایش توده‌ی بافت چربی قهوه‌ای و تحریک فرآیند قهوه‌ای شدن و بهبود پروفایل متابولیسمی می‌شود.^{۳۶،۵۹}

هورمون‌های تیرویدی

علاوه بر نقشی که در سیستم عصبی خودمختار دارند، در گرم‌زایی بافت چربی قهوه‌ای عملکرد دارند؛ در آدیپوسیت‌های قهوه‌ای (نه سفید)، دیدیناز نوع ۲ که توسط نوراپی‌نفرین کنترل می‌شود، قادر به تولید تری‌یدو تیرونین از تیروکسین است.^{iv} T3 از طریق افزایش بیان ژن UCP-1 سبب ایجاد گرم‌زایی در بافت چربی قهوه‌ای می‌شود.^{۴۰}

سایر عوامل مؤثر بر قهوه‌ای شدن

این فاکتورها شامل سرما، کاتکولامین، اسید صفراوی، و دیگر عوامل هستند.

سرما: قرار گرفتن در معرض سرما، از قوی‌ترین القا کننده‌های آدیپوسیت‌هاست.^{۶۰} سرما عملکرد خودش را از طریق کانال‌های حساس به دما انجام می‌دهد؛ کانال TRPM8^v یک کانال کاتیونی (کلسیمی) غیر انتخابی حساس به سرما در نورون‌های حساس به دما و درد است که نقش مهمی در تشخیص دمای محیط دارد.^{۴۱} دیگر کانال یونی، یعنی TRPV4^{vi}، یک تنظیم کننده‌ی منفی در فرآیند قهوه‌ای شدن بافت چربی سفید است که مهار کننده‌های دارویی این

کالری پایه را دارد که نقش مهم فرآیند قهوه‌ای شدن را نشان می‌دهد.^۲ نقش UCP-1 در کاهش پتانسیل غشاء میتوکندری، کاهش تولید ROSⁱ و افزایش انرژی مصرفی به اثبات رسیده است؛ در نتیجه این ژن کاندیدای مناسبی برای مداخله‌ی درمانی در چاقی و دیابت نوع ۲ است.^{۵۲} بافت چربی قهوه‌ای، سوخت را برای گرم‌زایی از طریق UCP-1 مصرف می‌کند.^{۵۲} در مقایسه با آدیپوسیت قهوه‌ای، آدیپوسیت بژ ظرفیت بیشتری برای تحریک ترموژنیک، با بیان UCP-1 بیشتر متناسب با افزایش غیر مزدوج شدن فسفریلاسیون اکسیداتیو، دارد.^{۱۰} بیان UCP-1 و غیر مزدوج شدن فسفریلاسیون اکسیداتیو در آدیپوسیت‌های بژ تحریک شده می‌تواند با آدیپوسیت‌های قهوه‌ای برابر باشد.^۲

فاکتور رشد فیبروبلاست نوع ۲۱ (FGF-21)

عوامل رشد فیبروبلاستی، گروهی از عوامل رشد هستند که در رگ‌زایی، بهبود زخم‌ها و تکامل جنینی نقش دارند.^{۵۳} عوامل رشد، نوعی سایتوکینⁱⁱ با ساختار پروتئینی یا استروئیدی هستند؛ این فاکتورها در رشد و تمایز سلول‌های زیادی نقش دارند.^{۵۴} ۲۲ عضو از خانواده‌ی FGF شناسایی شده‌اند که نوع ۲۱ با قرار گرفتن در معرض سرما القاء می‌شود و فرآیند گرم‌زایی را در آدیپوسیت‌های قهوه‌ای بر عهده دارد و همچنین سبب غیر مزدوج تنفس میتوکندریایی و اکسیداسیون گلوکز می‌شود.^{۴۱}

پروتئین مورفوژنتیک استخوانی (BMP)

این فاکتور عضوی از خانواده‌ی فاکتورهای رشد است که در بافت‌های مختلف و در فرآیندهای فیزیولوژیک مختلف دارای نقش چندگانه است؛ در بافت چربی، BMP نوع ۲ و ۴ سبب افزایش تعهد سلول‌های مزاشیمال به سمت دودمان آدیپوسیتی و همچنین سبب تمایز پیش‌سازهای آدیپوسیتی به سمت آدیپوسیت‌های سفید بالغ می‌شوند.^{۵۵}

با این که اطلاعات در این مورد کامل نیست، ولی مشخص شده است که BMP نوع ۷ در بافت چربی منجر به تمایز پیش‌ساز آدیپوسیت‌های سفید به آدیپوسیت قهوه‌ای می‌شود.^{۵۶} پروتئین مورفوژنتیک استخوانی نوع ۸ از طریق سیستم عصبی مرکزی و محیطی سبب افزایش گرم‌زایی بافت چربی قهوه‌ای و بژ می‌شود و به طور عمده در تنظیم تعادل انرژی نقش دارد. BMP علاوه بر فعالیتی که در مسیر

iii-Vascular endothelial growth factor (VEGF) A and B

iv -Triiodothyronine

v-Transient receptor potential melastin 8

vi -Transient receptor potential vanilloid-4

i -Reactive oxygen species

ii -Cytokines

اثر دیابت و چاقی بر فرآیند قهوه‌ای شدن

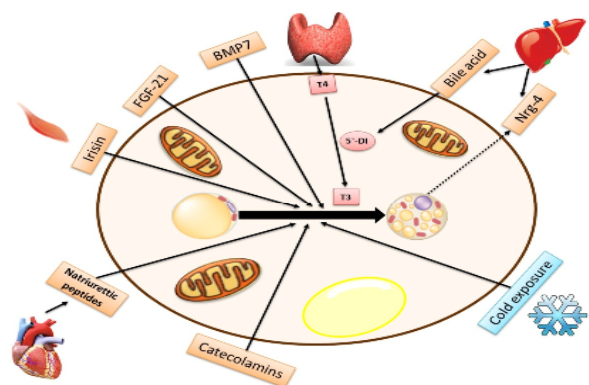
بافت چربی قهوه‌ای و بڑ قابلیت مبارزه با بیماری‌های متابولیک، مانند دیابت نوع ۲، را دارند. افزایش فعالیت این آدیپوسیت‌ها سبب مقاومت به چاقی در مدل‌های حیوانی می‌شود.^{۳۶} فعالیت چربی قهوه‌ای با وضعیت‌های ناسالم متابولیکی، مثل چاقی و هیپرگلیسمی کاهش می‌یابد، در حالی که حالت متابولیکی سالم با افزایش فعالیت چربی قهوه‌ای در ارتباط است.^۲ در شرایط چاقی، تنظیم‌کننده‌های گرمزایی دچار تغییر می‌شوند.^{۳۸} فاکتورهای تنظیم‌کننده‌ی هسته‌ای مؤثر بر قهوه‌ای شدن، تحت تأثیر چاقی و دیابت تغییر می‌کنند (شکل ۲). بیان UCP-1 در موش‌های چاق (دارای نقص در ژن لپتین)، در مقایسه با موش‌های لاغر کاهش می‌یابد.^{۶۹} در بیماران با دیابت نوع ۲ و چاق نیز کاهش بیان ژن‌های UCP-1 و PGC-1 α در بافت چربی، دیده می‌شود.^{۴۱،۶۷،۷۰} کاهش سطح mRNA PPAR γ در افراد دارای مقاومت به انسولین نیز مشاهده می‌شود.^{۷۰} همچنین بیان ژن PRDM16 در بافت چربی، ارتباط مثبت با حساسیت به انسولین دارد.^{۴۱} PRDM16 در افراد چاق کاهش می‌یابد و موجب کاهش ظرفیت آدیپوسیت‌های سفید (زیرجلدی) برای رسیدن به مشخصات قهوه‌ای و بڑ می‌شود.^{۷۱} افزایش PRDM16 در بافت چربی سفید زیر جلدی و آدیپوسیت بالغ، موجب القای عملکرد ژن‌های ترموژنیک و کاهش چاقی و افزایش عملکرد انسولین می‌شود.^{۷۲} چاقی ناشی از اختلال در ژن لپتین و ژن گیرنده‌ی آن، موجب کاهش حجم و فعالیت میتوکندری همراه با کاهش فعالیت PRDM16 می‌شود و استفاده از آگونیسست PPAR γ می‌تواند اثرات چاقی را کاهش دهد.^{۴۱} Rosiglitazone و همچنین متفورمین، سبب افزایش سطح mRNA PRDM16 و پروتئین آن در بافت چربی می‌شوند.^{۴۱} این نتایج با تجویز سایمتیدین (بلوک‌کننده‌ی متفورمین) ثابت شده است.^{۴۱} در افراد چاق، بافت چربی قهوه‌ای کاهش پیدا می‌کند،^{۷۳} و افزایش تعداد یا فعالیت آدیپوسیت‌های قهوه‌ای با بهبود سطح قند خون و حساسیت به انسولین ارتباط دارد.^{۷۳}

کانال یونی، سبب افزایش فعالیت ژن‌های گرمزایی در بافت چربی سفید می‌شوند.^{۶۱}

کاتکول‌آمین: نوراپی‌نفرین، هم در چربی سفید و هم در چربی قهوه‌ای دارای نقش است، به این صورت که در آدیپوست سفید از طریق فعال کردن گیرنده‌ی بتا-آدرنرژیک نوع ۳ موجب لیپولیز و در آدیپوست قهوه‌ای موجب افزایش بیان ژن‌های گرمزایی مانند UCP-1 و PPAR γ می‌شود.^{۶۲}

اسید صفراوی: کبد با ترشح اسیدهای صفراوی به صورت مستقیم در کنترل فعالیت بافت چربی قهوه‌ای نقش دارد. اسیدهای صفراوی منجر به افزایش گرمزایی در بافت چربی قهوه‌ای از طریق اندرکنش با مسیر هورمون‌های تیروئیدی می‌شوند؛ اسیدهای صفراوی از طریق سیگنالینگ TGR5^{۶۴} منجر به افزایش cAMP شده که باعث افزایش فعالیت ری‌دیناز در بافت چربی قهوه‌ای و در نهایت تولید تری‌یدوتیرونین بیشتر می‌شوند که به نوبه‌ی خود سبب افزایش بیان ژن UCP-1 می‌شوند.^{۴۰}

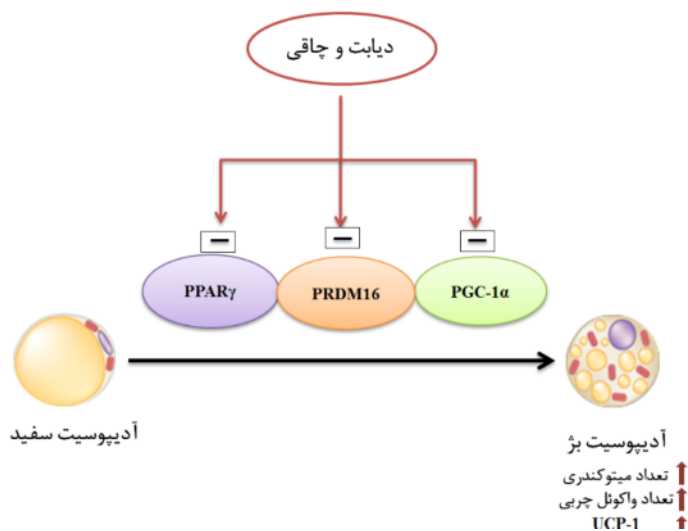
پپتیدهای ناتریورتیک مشتق شده از قلب،^{۶۳} نوروپپتید اُرکسین^{۶۴،۶۵} میوکین ایریسین (از عضله اسکلتی به هنگام ورزش ترشح می‌شود و در تبدیل چربی سفید به چربی بڑ نقش دارد)^{۶۶} و BAIBA^{۶۷} (یک مولکول قهوه‌ای‌کننده که از عضلات در حال انقباض ترشح می‌شود) نیز در قهوه‌ای شدن چربی سفید نقش دارند.^{۷۷}



FGF-21: Fibroblast growth factor-21, BMP: Bone morphogenetic protein, Nrg-4: Neuregulin-4, T3: Triiodothyronine, T4: Thyroxine, 5'-DI: 5'-deiodinase

شکل ۱- مکانیسم اثر فاکتورهای مؤثر در فرآیند قهوه‌ای شدن

i- G-protein coupled bile acid receptor 1
ii- Aminoisobutyric acid



PPAR γ : Peroxisome proliferator-activated receptor γ , PRDM16: (PRD1-BF1-RIZ1 homologous)-domain containing 16, PGC-1 α : PPAR γ peroxisome proliferator- activated receptor γ coactivator 1 α , UCP-1:Uncoupling protein 1

شکل ۲- اثر دیابت و چاقی بر روند قهوه‌ای شدن چربی سفید.

اکسید نیتریک

NO مولکول زیستی بسیار فعالی است که از طریق گوانیل سیکلاز محلول^۱ و سیگنالینگ cGMP در عملکردهای فیزیولوژیک در بدن نقش دارد.^{۱۲} در ابتدا NO به عنوان یک فاکتور رشد مشتق شده اندوتلیالی (وازدیلاتوری) شناخته می‌شد که نقش مهمی در گشاد کنندگی عروق داشت.^{۷۴،۷۵} مطالعات بیشتر، نقش اساسی سیگنالینگ NO/cGMP را در سیستم عصبی و سیستم ایمنی بدن تأیید کرد.^{۱۳،۷۶} NO به طور کلاسیک توسط خانواده‌ای از آنزیم‌ها که NO سنتاز (NOSs) نام دارد، تولید می‌شود.^{۱۳،۲۰،۷۷،۷۸} NOS آنزیم مسئول ساخت NO از L-آرژینین است.^{۷۷} برای ساخت NO، سه آنزیم مجزا وجود دارند که نام گذاری آن‌ها براساس بافتی است که اولین بار در آن‌ها شناسایی شده‌اند^{۷۹} و عبارتند از NO سنتاز اندوتلیالی (eNOS)، NO سنتاز نورونی (nNOS) و NO سنتاز القایی (iNOS).^{۷۹،۸۰} eNOS که به NOS-III نیز معروف است، برای اولین بار در اندوتلیوم رگ شناسایی شد و وابسته به کلسیم-کالمودولین است.^{۷۹،۸۰} آنزیم NO سنتاز نورونی که به آن bNOS^{۱۱} یا NOS-I نیز می‌گویند، وابسته به کلسیم-کالمودولین است.^{۷۹،۸۰} و در مغز به فراوانی یافت می‌شود.^{۸۱} به مجموعه‌ی

eNOS و bNOS که بیان ذاتی دارند، cNOSⁱⁱⁱ گفته می‌شود.^{۷۹،۸۰} NO سنتاز القایی (iNOS) یا NOS-II مستقل از کلسیم- کالمودولین عمل می‌کند.^{۷۹} سلول‌ها پس از قرار گرفتن در برابر محصولات باکتریایی و سایتوکین‌ها، نوعی NOS القا می‌کنند که به طور واضح با eNOS و nNOS فرق می‌کند^{۸۱} و نام این آنزیم NOS قابل القاء یا iNOS است.^{۷۹،۸۰} در شرایط التهابی، NO تولید شده به وسیله iNOS به مقدار ۱۰۰۰ برابر NO تولید شده توسط cNOS می‌رسد، در صورتی‌که در شرایط فیزیولوژیک NO بیشتر توسط cNOS ساخته می‌شود.^{۸۲،۸۳}

اکسید نیتریک در بافت چربی

آنزیم‌های مسئول تولید NO در آدیپوسیت‌ها، eNOS و iNOS هستند، در حالی که وجود nNOS در آدیپوسیت‌ها گزارش نشده است.^{۸۴} در شرایط فیزیولوژیک به نظر می‌رسد که eNOS یک ایزوفرم غالب در آدیپوسیت‌های انسان است.^{۲۱} سیگنالینگ مولکول NO در آدیپوسیت‌های انسان، مشابه سیگنالینگ آن در دیگر بافت‌ها است، برای مثال هم در چربی و هم در انتقال عصبی و همچنین در تنظیم عروقی، NO از طریق آبخار سیگنالینگ cGMP فعالیت می‌کند.^{۲۱،۸۵} NO سبب مهار تحریک بیان دو ژن آدیپوژنیک UCP-1 و PPAR γ در پری‌آدیپوسیت قهوه‌ای موش می‌شود.^۵ نقش

i -Soluble guanylyl cyclase (sGC)
ii -Brain NOS

iii -Constitutive NOS

NO در بیولوژی بافت چربی با تأثیر بر روی آدیپوژنز، برداشت گلوکز تحریک شده توسط انسولین و لیپولیز مشخص می‌شود.^{۲۱} برداشت گلوکز تحریک شده توسط انسولین، نیاز به NO دارد.^{۸۲،۸۶} به این صورت که NO با افزایش جریان خون بافت‌ها، سبب افزایش برداشت گلوکز توسط عضله و بافت چربی می‌شود.^{۲۳} همچنین NO با افزایش آنزیم‌های لیپوژنیک، موجب تجمع لیپید در آدیپوسیت‌های سفید موش می‌شود.^{۹۰} به این صورت که هم موجب افزایش برداشت گلوکز توسط انسولین می‌گردد و هم موجب کاهش لیپولیز القا شده توسط کاتاکول آمین‌ها می‌شود؛ افزایش تولید NO در چربی قهوه‌ای می‌تواند در گشادای عروقی مرتبط با سرما نقش داشته باشد.^{۲۱}

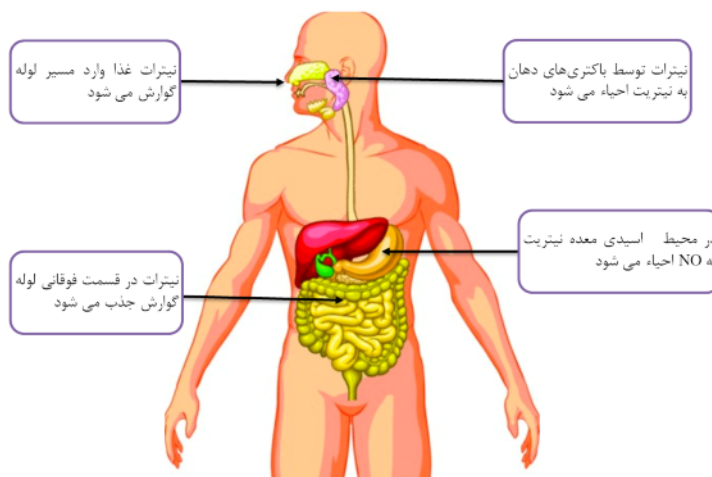
مسیر نیترات-نیتريت-اکسید نیتریک

علاوه بر مسیر NOSs، در سال ۱۹۹۴ لاندبرگ و همکارانش مسیری جدید و در ابتدا به صورت مسیر تماماً غیرآنزیمی برای تولید NO از نیترات و نیتريت در بدن توصیف کردند که باعث ایجاد تردید در ایده‌ی قدیمی مبنی بر مضر بودن نیترات و نیتريت شد؛ در نتیجه تغییر نگاه به این مواد در درمان برخی حالات پاتولوژیک مطرح شد.^{۸۷،۸۸} به طوری که عنوان شده است، مسیر نیترات-نیتريت-اکسید-نیتریک به عنوان یک سیستم پشتیبان برای تولید مؤثر NO در مواردی عمل می‌کند که فعالیت NOS کاهش یافته باشد که در هر دو حالت دیابت و چاقی مشاهده می‌شود.^{۸۹} همان‌طور که در شکل ۳ نشان داده شده است، نیترات موجود در غذا وارد مسیر بزاقی-معدی^{۹۰} و سپس در قسمت فوقانی لوله گوارش وارد گردش خون می‌شود و سطح نیترات پلاسما را افزایش می‌دهد؛ حدود ۶۵ درصد این نیترات در ادرار دفع می‌شود،^{۹۱} اما حدود ۲۵ درصد به غدد بزاقی می‌رود و در بزاق تجمع می‌یابد.^{۹۲،۹۳} باکتری‌های موجود در دهان نیترات را به نیتريت احیا می‌کنند.^{۹۴} نیتريت سپس وارد

محیط اسیدی معده می‌شود و به NO، احیاء می‌شود.^{۸۸،۹۰} فعالیت این مسیر به وسیله‌ی عوامل احیاء کننده در رژیم غذایی، مانند ویتامین C و پلی فنول افزایش می‌یابد.^{۱۲،۹۶} پس از توصیف مسیر غیرآنزیمی احیاء نیترات به نیتريت به NO، جانسون^۱ و همکارانش یک فرآیند آنزیمی توسط اکسیدوردوکتاز گزانتین (XOR)ⁱⁱ برای احیاء نیترات به NO را در بافت پستانداران شناسایی کردند.^{۱۲} این مسیر آنزیمی، جایگزین مناسبی برای تولید نیتريت و NO از رژیم غذایی همراه با نیترات، که جدا از مسیر بزاقی است، را فراهم می‌کند.^{۱۳} جانسون و همکارانش همچنین پیشنهاد کردند که احیاء آنزیمی نیترات توسط XOR از مسیر بزاقی برای تولید NO از نیترات حداقل در موش‌ها مهم‌تر است. با توجه به این که نیتريت پلاسما در هر دو موش germ-free و wild type تا حدی با غلظت مشابه افزایش می‌یابد، دلالت بر وجود مکانیسم غیر باکتریایی در احیاء نیترات در هنگام اختلال مسیر بزاقی نیتريت، دارد؛ با این حال، Govoni و همکاران نشان دادند که استفاده از دهان شوی‌ی ضد باکتریایی در انسان سبب کاهش غلظت نیتريت پلاسما می‌شود که این موضوع نشان دهنده‌ی اهمیت مسیر بزاقی است؛ البته این تناقض ممکن است به علت غلظت پایین نیترات در بزاق جوندگان باشد.^{۹۷} در حال حاضر، سهم دقیق مسیر بزاقی-دهانی و آنزیمی در احیاء نیترات به NO، به طور کامل مشخص نشده است. NO دارای نیمه عمر کوتاهی (۱/۱۸-۰/۰۵ میلی ثانیه) در خون انسان است، به این معنی که فقط می‌تواند به صورت اتوکترین و پاراکترین سبب وقوع تغییرات فیزیولوژیک شود،^{۷،۱۳} ولی نیمه عمر نیتريت حدود ۱۱۰ ثانیه و نیمه عمر نیترات حدود ۸ ساعت در خون انسان است.^{۷،۹۸} بنابراین نیترات و نیتريت نسبت به NO بسیار پایدار هستند و می‌توانند در خون گردش کنند و با مسیر نیترات-نیتريت-اکسید نیتریک تبدیل به NO شوند و عملکرد اندوکترین داشته باشند.^{۱۲،۸۷،۹۹}

i- Jansson

ii-Xanthine oxidoreductase



شکل ۳- مسیر هضم و جذب نیترات موجود در مواد غذایی

همچنین سبب بهبود تحمل گلوکز می‌شود.^{۱۰۶} خلیفی و همکارانش نشان دادند که مصرف نیترات باعث بهبود تحمل گلوکز و اختلال لیپیدی در موش‌های دیابتی می‌شود.^{۱۰۷} جدی و همکارانش نشان دادند که مصرف نیترات با کاهش بیان ژن iNOS در موش‌های دیابتی منجر به کاهش آسیب ایسکمی در این مدل می‌شود.^{۱۰۸} غیبی و همکارانش اخیراً گزارش کردند که تجویز مزمن نیترات باعث افزایش ترشح و محتوای انسولین از جزایر موش‌های چاق دیابتی می‌شود.^{۱۰۸} رژیم غذایی همراه با نیترات، که تا حد زیادی از سبزیجات سبز برگ مشتق می‌شود، نقش مؤثری در معکوس کردن ویژگی‌های سندروم متابولیک در موش دارد.^{۱۰۹} نتایج مطالعات اخیر پیشنهاد می‌کند که اثرات ضد چاقی نیترات معدنی ممکن است با عملکردی که بخشی از آن القای فرآیند قهوه‌ای شدن است، صورت گیرد.^{۱۱۰}

لیⁱ و همکارانش فرضیه‌ای که نیترات ممکن است در روند قهوه‌ای شدن بافت چربی سفید نقش داشته باشد، را مطرح کردند؛ آن‌ها نشان دادند که نیترات معدنی (تجویز ۱۸ روز نیترات سدیم در آب)، سبب افزایش بیان ژن‌های مسیر بتا-اکسیداسیون و بیان ژن‌های آدیپوسیت قهوه‌ای از جمله UCP-1، در بافت چربی سفید در شرایط *in vitro* و *in vivo* می‌شود.^{۱۱۱} نیترات به صورت وابسته به دوز، سبب افزایش بیان ژن‌های مخصوص آدیپوسیت قهوه‌ای، شامل ژن‌های UCP-1، Cidea، PGC-1 α و CYCSⁱⁱ در چربی اپیدیدیم سفید کشته‌ی ران، همچنین سبب افزایش ژن‌های مخصوص آدیپوسیت بزرگ شامل Tbx1، Tmem26 و CD137 و سبب افزایش فعالیت آنزیم سیتراز سنتاز

اثرات NO در دیابت و چاقی و روند قهوه‌ای شدن بافت

چربی سفید

در حال حاضر، داروهای خوراکی پایین آورنده‌ی قند خون و انسولین به عنوان درمان دیابت نوع ۲ در دسترس هستند، ولی وجود عوارض و عدم کارایی بالا، بررسی درمان‌های جدید را ایجاب می‌کند.^{۱۱۰} با توجه به شیوع بالای دیابت و چاقی، باید رویکردهای احتمالی که می‌توانند در درمان یا پیشگیری از دیابت و چاقی نقش داشته باشند را مورد بررسی قرار داد.

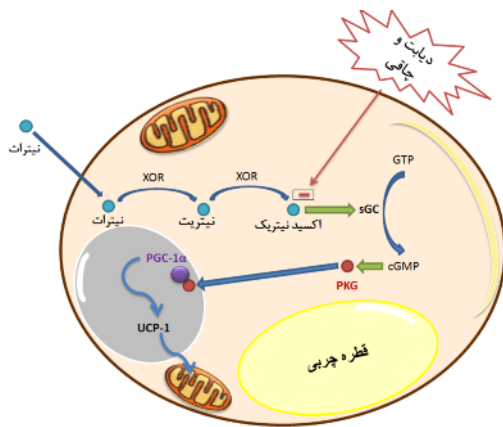
مشخص شده است که NO دارای اثرات ضد چاقی و ضد دیابتی است.^{۱۱۱،۱۱۲} شواهدی مبنی بر کاهش NO در بیماران دیابتی و چاق، موجب شده است که از دهنده‌های NO به طور بالقوه برای درمان بیماری دیابت و چاقی استفاده شود.^{۷۰،۹۸،۱۰۲،۱۰۳} نیترات‌های آلی مثل ایزوسورباید مونونیترات در طولانی مدت موجب تخریب اندوتلیال و تاکی فیلاکسی (کاهش پاسخ درمانی به دنبال تجویز مکرر) دهنده‌های نیترات می‌شوند؛^{۱۱۴} بنابراین استفاده از نیترات‌های آلی در شرایط بالینی بسیار محدود شده است.^{۱۱۵}

درمان با نیترات/نیتریت معدنی در انسان و چوندگان اثرات شبیه به NO دارد.^{۱۱۶} NO در ترشح و سیگنالینگ انسولین نقش دارد و سبب افزایش انتقال گلوکز در عضله‌ی اسکلتی موش صحرایی می‌شود.^{۱۱۷} همچنین تجویز L-آرژنین که پیش ساز NO است، در بیماران دیابتی سبب افزایش حساسیت به انسولین می‌شود.^{۱۱۸} نیترات با کاهش وزن، کاهش توده‌ی چربی و بهبود هومئوستاز گلوکز و انسولین می‌تواند اثرات ضد چاقی داشته باشد. ۱۰ هفته درمان با نیترات معدنی، تجمع چربی احشایی و سطح سرمی تری‌گلیسرید در موش‌های eNOS^{-/-} را کاهش می‌دهد و

i -Lee

ii- Mitochondrial electron transport chain component cytochrome c

و این موضوع پیشنهاد شده است که رژیم غذایی همراه با نیترات، سبب فعال شدن مسیر سیگنالینگ cGMP در بافت چربی سفید در انسان می‌شود.^{۲۷}



شکل ۴- اثر اکسید نیتریک بر روند قهوه‌ای شدن چربی سفید در دیابت و چاقی.

cGMP, Cyclic guanosine monophosphate; GTP, Guanosine-5'-triphosphate; PGC-1 α , PPAR γ peroxisome proliferator- activated receptor γ coactivator 1 α ; PKG, Protein Kinase G; sGC, Soluble guanylyl cyclase; UCP-1, uncoupling protein 1; XOR: Xanthine oxidoreductase

نتیجه‌گیری

دیابت و چاقی با کمبود در دسترس بودن NO مرتبط هستند. مشخص شده است که تجویز نیترات و نیتريت به عنوان دهنده‌های NO در درمان دیابت و چاقی مفید است. یکی از مکانیسم‌های عملکرد نیترات و نیتريت در دیابت و چاقی، اثر بر قهوه‌ای شدن بافت چربی سفید است که با نتایج متابولیکی مفید همراه است. نیترات و نیتريت از طریق افزایش NO، بیان ژن‌های مؤثر بر روند قهوه‌ای شدن مانند UCP1 و PGC-1 α را افزایش می‌دهند و همچنین سبب افزایش بیوژنز میتوکندری می‌شوند. اثرات نیترات و نیتريت بر روند قهوه‌ای شدن چربی سفید می‌تواند مبنایی برای مداخله‌ای با پایه‌ی تغذیه‌ای تلقی شود، چون دوزهایی از نیترات و نیتريت که سبب قهوه‌ای شدن می‌شوند، در سبزیجاتی مانند اسفناج و کاهو قابل دسترسی هستند.

İ- Mitschke

(شاخص تراکم میتوکندری) در بافت چربی سفید زیر جلدی می‌شود.^{۲۷} نیترات بعد از ورود به سلول به نیتريت و سپس به NO احیاء می‌شود؛ سپس NO سبب افزایش cGMP از طریق فعال کردن گوانیل سیکلاز محلول می‌شود.^{۲۷} نیترات غذایی سبب افزایش غلظت cGMP در گردش خون انسان می‌شود.^{۱۰} در حالی‌که رژیم‌های غذایی که حاوی مقدار خیلی کمی از نیترات هستند می‌توانند غلظت cGMP را کاهش دهند.^{۱۰۹} cGMP تأثیر زیادی در تنظیم سوخت و ساز انرژی در بافت چربی از طریق فعال کردن تمایز و لیپولیز دارد.^{۱۱۰،۱۱۱} میتسکه^۱ و همکارانش گزارش کردند که cGMP موجب تحریک پاسخ فرآیند قهوه‌ای شدن بافت چربی سفید می‌شود.^{۱۱۲} افزایش cGMP سبب فعال شدن PKG و افزایش بیان PGC-1 α و دیگر ژن‌های مخصوص فرآیند گرمایی، مثل UCP-1، می‌شود.^۹ همچنین cGMP از طریق مهار مسیر RhoA/ROCK، اثرات ضد هایپرتروفیک را در بافت چربی سفید القا می‌کند.^{۱۱۲}

اگر آدیپوسیت‌های سفید در معرض سطح اکسیژن کمی قرار بگیرند، سطح آنزیم XOR در آن‌ها افزایش می‌یابد که این افزایش با تجویز نیترات بیشتر هم می‌شود.^۷ در آدیپوسیت‌های اولیه، استفاده از رُفنگ‌های NO و همچنین مهارکننده‌های XOR، سبب مهار القای بیان ژن‌های آدیپوسیت قهوه‌ای می‌شود. فعال کننده‌های تولید نیتريت از نیترات، موجب فعال‌تر شدن روند قهوه‌ای شدن می‌شوند؛ استفاده از مهار کننده‌های فارماکولوژیک مسیر احیای نیترات به NO و همچنین مسیر cGMP و پروتئین کیناز G موجب کاهش روند قهوه‌ای شدن آدیپوسیت‌ها می‌شود.^{۱۱۲}

همان‌طور که در شکل ۴ مشاهده می‌شود، این نتایج، همگی نشان دهنده‌ی این است که نیترات از طریق تولید NO و از طریق مسیر cGMP موجب القای روند قهوه‌ای شدن می‌شود؛ بنابراین نیترات درمانی ممکن است به طور مؤثری موجب قهوه‌ای شدن آدیپوسیت‌های سفید شود و بتواند در درمان چاقی، دیابت و سندروم متابولیک مؤثر باشد. دوزهایی از نیترات که سبب القای فرآیند قهوه‌ای شدن می‌شوند، از طریق مصرف رژیم غذایی گیاهی قابل دریافت است

References

1. Clemmensen C, Madsen AN, Smajilovic S, Holst B, Brauner-Osborne H. L-Arginine improves multiple physiological parameters in mice exposed to diet-induced metabolic disturbances. *Amino Acids* 2012; 43: 1265-75.
2. Sansbury BE, Hill BG. Regulation of obesity and insulin resistance by nitric oxide. *Free Radic Biol Med* 2014; 73: 383-99.
3. Peirce V, Carobbio S, Vidal-Puig A. The different shades of fat. *Nature* 2014; 510: 76-83.

4. Lo KA, Sun L. Turning WAT into BAT: a review on regulators controlling the browning of white adipocytes. *Biosci Rep* 2013; 33. pii: e00065
5. Nisoli E, Clementi E, Tonello C, Sciorati C, Briscini L, Carruba MO. Effects of nitric oxide on proliferation and differentiation of rat brown adipocytes in primary cultures. *Br J Pharmacol* 1998; 125: 888-94.
6. Bahadoran Z, Ghasemi A, Mirmiran P, Azizi F, Hadaegh F. Beneficial effects of inorganic nitrate/nitrite in type 2 diabetes and its complications. *Nutr Metab (Lond)* 2015; 12: 16.
7. Norouzirad R, Gonzalez-Muniesa P, Ghasemi A. Hypoxia in Obesity and Diabetes: Potential Therapeutic Effects of Hyperoxia and Nitrate. *Oxid Med Cell Longev* 2017; 2017: 5350267.
8. Nedergaard J, Cannon B. The browning of white adipose tissue: some burning issues. *Cell Metab* 2014; 20: 396-407.
9. Wu J, Boström P, Sparks LM, Ye L, Choi JH, Giang AH, et al. Beige adipocytes are a distinct type of thermogenic fat cell in mouse and human. *Cell* 2012; 150: 76.
10. Sharp LZ, Shinoda K, Ohno H, Scheel DW, Tomoda E, Ruiz L, et al. Human BAT possesses molecular signatures that resemble beige/brite cells. *PLOS One* 2012; 7: e49452.
11. Larsen FJ, Ekblom B, Sahlin K, Lundberg JO, Weitzberg E. Effects of dietary nitrate on blood pressure in healthy volunteers. *N Engl J Med* 2006; 355: 2792-3.
12. Jansson EA, Huang L, Malkey R, Govoni M, Nihlen C, Olsson A, et al. A mammalian functional nitrate reductase that regulates nitrite and nitric oxide homeostasis. *Nat Chem Biol* 2008; 4: 411-7.
13. McNally B, Griffin JL, Roberts LD. Dietary inorganic nitrate: From villain to hero in metabolic disease? *Mol Nutr Food Res* 2016; 60: 67-78.
14. International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas*, 7th edn. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2015. Available from: URL: <http://www.diabetesatlas.org>
15. Sanchez-Gurmaches J, Hung CM, Sparks CA, Tang Y, Li H, Guertin DA. PTEN loss in the Myf5 lineage redistributes body fat and reveals subsets of white adipocytes that arise from Myf5 precursors. *Cell Metab* 2012; 16: 348-62.
16. Levitt M. Could the organ shortage ever be met? *Life Sci Soc Policy* 2015; 11: 6.
17. Jain S, Pant B, Chopra H, Tiwari R. Obesity among adolescents of affluent public schools in Meerut. *Indian J Public Health* 2010; 54: 158-60.
18. World Health Organization. *Obesity and overweight*. Fact sheet, updated 2016.
19. Rahmani A, Sayehmiri K, Asadollahi K, Sarokhani D, Islami F, Sarokhani M. Investigation of the Prevalence of Obesity in Iran: a Systematic Review and Meta-Analysis Study. *Acta Med Iran* 2015; 53: 596-607.
20. Saely CH, Geiger K, Drexel H. Brown versus white adipose tissue: a mini-review. *Gerontology* 2012; 58: 15-23.
21. Engeli S, Janke J, Gorzelniak K, Bohnke J, Ghose N, Lindschau C, et al. Regulation of the nitric oxide system in human adipose tissue. *J Lipid Res* 2004; 45: 1640-8.
22. Trayhurn P. Hypoxia and adipose tissue function and dysfunction in obesity. *Physiol Rev* 2013; 93: 1-21.
23. Nakhuda A, Josse AR, Gburcik V, Crossland H. Biomarkers of browning of white adipose tissue and their regulation during exercise- and diet-induced weight loss. *Am J Clin Nutr* 2016; 104: 557-65.
24. Timmons JA, Wennmalm K, Larsson O, Walden TB, Lassmann T, Petrovic N, et al. Myogenic gene expression signature establishes that brown and white adipocytes originate from distinct cell lineages. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007; 104: 4401-6.
25. Reddy NL, Tan BK, Barber TM, Randeve HS. Brown adipose tissue: endocrine determinants of function and therapeutic manipulation as a novel treatment strategy for obesity. *BMC Obes* 2014; 1: 13.
26. Giralt M, Villarroya F. White, brown, beige/brite: different adipose cells for different functions? *Endocrinology* 2013; 154: 2992-3000.
27. Cannon B, Nedergaard J. Brown adipose tissue: function and physiological significance. *Physiol Rev* 2004; 84: 277-359.
28. Sacks H, Symonds ME. Anatomical locations of human brown adipose tissue: functional relevance and implications in obesity and type 2 diabetes. *Diabetes* 2013; 62: 1783-90.
29. Bjorndal B, Burri L, Staalesen V, Skorve J, Berge RK. Different adipose depots: their role in the development of metabolic syndrome and mitochondrial response to hypolipidemic agents. *J Obes* 2011; 2011: 490650.
30. Walden TB, Hansen IR, Timmons JA, Cannon B, Nedergaard J. Recruited vs. nonrecruited molecular signatures of brown, "brite," and white adipose tissues. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2012; 302: E19-31.
31. Trayhurn P. Adipocyte biology. *Obes Rev* 2007; 8 Suppl 1: 41-4.
32. Merklin RJ. Growth and distribution of human fetal brown fat. *Anat Rec* 1974; 178: 637-45.
33. Pilon G, Penfornis P, Marette A. Nitric oxide production by adipocytes: a role in the pathogenesis of insulin resistance? *Horm Metab Res* 2000; 32: 480-4.
34. Lee P, Swarbrick MM, Ho KK. Brown adipose tissue in adult humans: a metabolic renaissance. *Endocr Rev* 2013; 34: 413-38.
35. Young P, Arch JR, Ashwell M. Brown adipose tissue in the parametrial fat pad of the mouse. *FEBS Lett* 1984; 167: 10-4.
36. Harms M, Seale P. Brown and beige fat: development, function and therapeutic potential. *Nat Med* 2013; 19: 1252-63.
37. Roberts LD, Ashmore T, Kotwica AO, Murfitt SA, Fernandez BO, Feelisch M, et al. Inorganic nitrate promotes the browning of white adipose tissue through the nitrate-nitrite-nitric oxide pathway. *Diabetes* 2015; 64: 471-84.
38. Sabourin LA, Rudnicki MA. The molecular regulation of myogenesis. *Clin Genet* 2000; 57: 16-25.
39. Garcia RA, Roemmich JN, Claycombe KJ. Evaluation of markers of beige adipocytes in white adipose tissue of the mouse. *Nutr Metab (Lond)* 2016; 13: 24.
40. Villarroya F, Vidal-Puig A. Beyond the sympathetic tone: the new brown fat activators. *Cell Metab* 2013; 17: 638-43.
41. Moreno-Navarrete JM, Ortega F, Moreno M, Xifra G, Ricart W, Fernandez-Real JM. PRDM16 sustains white fat gene expression profile in human adipocytes in direct relation with insulin action. *Mol Cell Endocrinol* 2015; 405: 84-93.
42. Petrovic N, Walden TB, Shabalina IG, Timmons JA, Cannon B, Nedergaard J. Chronic peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPARgamma) activation of epididymally derived white adipocyte cultures reveals a population of thermogenically competent, UCP1-containing adipocytes molecularly distinct from classic brown adipocytes. *J Biol Chem* 2010; 285: 7153-64.

43. Cohen P, Levy JD, Zhang Y, Frontini A, Kolodin DP, Svensson KJ, et al. Ablation of PRDM16 and beige adipose causes metabolic dysfunction and a subcutaneous to visceral fat switch. *Cell* 2014; 156: 304-16.
44. Kajimura S, Seale P, Tomaru T, Erdjument-Bromage H, Cooper MP, Ruas JL, et al. Regulation of the brown and white fat gene programs through a PRDM16/CtBP transcriptional complex. *Genes Dev* 2008; 22: 1397-409.
45. Puigserver P, Wu Z, Park CW, Graves R, Wright M, Spiegelman BM. A cold-inducible coactivator of nuclear receptors linked to adaptive thermogenesis. *Cell* 1998; 92: 829-39.
46. Kleiner S, Mepani RJ, Laznik D, Ye L, Jurczak MJ, Jornayvaz FR, et al. Development of insulin resistance in mice lacking PGC-1alpha in adipose tissues. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2012; 109: 9635-40.
47. Brondani LA, Assmann TS, Duarte GC, Gross JL, Canani LH, Crispim D. The role of the uncoupling protein 1 (UCP1) on the development of obesity and type 2 diabetes mellitus. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2012; 56: 215-25.
48. Fedorenko A, Lishko PV, Kirichok Y. Mechanism of fatty-acid-dependent UCP1 uncoupling in brown fat mitochondria. *Cell* 2012; 151: 400-13.
49. Kopecky J, Clarke G, Enerback S, Spiegelman B, Kozak LP. Expression of the mitochondrial uncoupling protein gene from the aP2 gene promoter prevents genetic obesity. *J Clin Invest* 1995; 96: 2914-23.
50. Lowell BB, V SS, Hamann A, Lawitts JA, Himms-Hagen J, Boyer BB, et al. Development of obesity in transgenic mice after genetic ablation of brown adipose tissue. *Nature* 1993; 366: 740-2.
51. Pfannenbergl C, Werner MK, Ripkens S, Stef I, Deckert A, Schmadl M, et al. Impact of age on the relationships of brown adipose tissue with sex and adiposity in humans. *Diabetes* 2010; 59: 1789-93.
52. Liu J, Li J, Li WJ, Wang CM. The role of uncoupling proteins in diabetes mellitus. *J Diabetes Res* 2013; 2013: 585897.
53. Yun YR, Won JE, Jeon E, Lee S, Kang W, Jo H, et al. Fibroblast growth factors: biology, function, and application for tissue regeneration. *J Tissue Eng* 2010; 2010: 218142.
54. Itoh N, Ornitz DM. Functional evolutionary history of the mouse Fgf gene family. *Dev Dyn* 2008; 237: 18-27.
55. Tang QQ, Otto TC, Lane MD. Commitment of C3H-10T1/2 pluripotent stem cells to the adipocyte lineage. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004; 101: 9607-11.
56. Whittle AJ, Carobbio S, Martins L, Slawik M, Hondares E, Vazquez MJ, et al. BMP8B increases brown adipose tissue thermogenesis through both central and peripheral actions. *Cell* 2012; 149: 871-85.
57. Wang GX, Zhao XY, Meng ZX, Kern M, Dietrich A, Chen Z, et al. The brown fat-enriched secreted factor Nrg4 preserves metabolic homeostasis through attenuation of hepatic lipogenesis. *Nat Med* 2014; 20: 1436-43.
58. Wang GX, Zhao XY, Lin JD. The brown fat secretome: metabolic functions beyond thermogenesis. *Trends Endocrinol Metab* 2015; 26: 231-7.
59. Roberts LD. Does inorganic nitrate say NO to obesity by browning white adipose tissue? *Adipocyte* 2015; 4: 311-4.
60. Park A, Kim WK, Bae KH. Distinction of white, beige and brown adipocytes derived from mesenchymal stem cells. *World J Stem Cells* 2014; 6: 33-42.
61. Ye L, Kleiner S, Wu J, Sah R, Gupta RK, Banks AS, et al. TRPV4 is a regulator of adipose oxidative metabolism, inflammation, and energy homeostasis. *Cell* 2012; 151: 96-110.
62. Nguyen KD, Qiu Y, Cui X, Goh YP, Mwangi J, David T, et al. Alternatively activated macrophages produce catecholamines to sustain adaptive thermogenesis. *Nature* 2011; 480: 104-8.
63. Bordicchia M, Liu D, Amri EZ, Ailhaud G, Dessi-Fulgheri P, Zhang C, et al. Cardiac natriuretic peptides act via p38 MAPK to induce the brown fat thermogenic program in mouse and human adipocytes. *J Clin Invest* 2012; 122: 1022-36.
64. Sellayah D, Bharaj P, Sikder D. Orexin is required for brown adipose tissue development, differentiation, and function. *Cell Metab* 2011; 14: 478-90.
65. Zhang W, Sunanaga J, Takahashi Y, Mori T, Sakurai T, Kanmura Y, et al. Orexin neurons are indispensable for stress-induced thermogenesis in mice. *J Physiol* 2010; 588: 4117-29.
66. Bostrom P, Wu J, Jedrychowski MP, Korde A, Ye L, Lo JC, et al. A PGC1-alpha-dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. *Nature* 2012; 481: 463-8.
67. Roberts LD, Bostrom P, O'Sullivan JF, Schinzel RT, Lewis GD, Dejam A, et al. beta-Aminoisobutyric acid induces browning of white fat and hepatic beta-oxidation and is inversely correlated with cardiometabolic risk factors. *Cell Metab* 2014; 19: 96-108.
68. Himms-Hagen J. Brown adipose tissue thermogenesis: interdisciplinary studies. *FASEB journal: official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology* 1990; 4: 2890-8.
69. Cousin B, Cinti S, Morroni M, Raimbault S, Ricquier D, Penicaud L, et al. Occurrence of brown adipocytes in rat white adipose tissue: molecular and morphological characterization. *J Cell Sci* 1992; 103: 931-42.
70. Hammarstedt A, Jansson PA, Wesslau C, Yang X, Smith U. Reduced expression of PGC-1 and insulin-signaling molecules in adipose tissue is associated with insulin resistance. *Biochem Biophys Res Commun* 2003; 301: 578-82.
71. Carey AL, Vorlander C, Reddy-Luthmoodoo M, Natoli AK, Formosa MF, Bertovic DA, et al. Reduced UCP-1 content in in vitro differentiated beige/brite adipocytes derived from preadipocytes of human subcutaneous white adipose tissues in obesity. *PloS One* 2014; 9: e91997.24642703.
72. Seale P, Conroe HM, Estall J, Kajimura S, Frontini A, Ishibashi J, et al. Prdm16 determines the thermogenic program of subcutaneous white adipose tissue in mice. *J Clin Invest* 2011; 121: 96-105.
73. Valente A, Jamurtas AZ, Koutedakis Y, Flouris AD. Molecular pathways linking non-shivering thermogenesis and obesity: focusing on brown adipose tissue development. *Biol Rev Camb Philos Soc* 2015; 90: 77-88.
74. Palmer RM, Ferrige AG, Moncada S. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature* 1987; 327: 524-6.
75. Ignarro LJ, Buga GM, Wood KS, Byrns RE, Chaudhuri G. Endothelium-derived relaxing factor produced and released from artery and vein is nitric oxide. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1987; 84: 9265-9.
76. Bogdan C. Nitric oxide and the immune response. *Nat Immunol* 2001; 2: 907-16.
77. Griffith OW, Stuehr DJ. Nitric oxide synthases: properties and catalytic mechanism. *Annu Rev Physiol* 1995; 57: 707-36.

78. Schulz R, Kelm M, Heusch G. Nitric oxide in myocardial ischemia/reperfusion injury. *Cardiovasc Res* 2004; 61: 402-13.
79. Moncada S, Higgs EA. The discovery of nitric oxide and its role in vascular biology. *Br J Pharmacol* 2006; 147(Suppl 1): S193-S201.
80. Moncada S, Higgs A, Furchgott R. International Union of Pharmacology Nomenclature in Nitric Oxide Research. *Pharmacol Rev* 1997; 49: 137-42.
81. Knowles RG, Moncada S. Nitric oxide synthases in mammals. *Biochem J* 1994; 298: 249-58.
82. Loftis LL, Meals EA, English BK. Differential effects of pentoxifylline and interleukin-10 on production of tumor necrosis factor and inducible nitric oxide synthase by murine macrophages. *J Infect Dis* 1997; 175: 1008-11.
83. Ellis G, Adatia I, Yazdanpanah M, Makela SK. Nitrite and nitrate analyses: a clinical biochemistry perspective. *Clin Biochem* 1998; 31: 195-220.
84. Aquilano K, Barbato DL, Rosa CM. The multifaceted role of nitric oxide synthases in mitochondrial biogenesis and cell differentiation. *Commun Integr Biol* 2015; 8: e1017158.
85. Russwurm M, Koesling D. Isoforms of NO-sensitive guanylyl cyclase. *Mol Cell Biochem* 2002; 230: 159-64.
86. Roy D, Perreault M, Marette A. Insulin stimulation of glucose uptake in skeletal muscles and adipose tissues in vivo is NO dependent. *Am J Physiol* 1998; 274(4 Pt 1): E692-9.
87. Ghasemi A, Zahediasl S. Potential Therapeutic Effects of Nitrate/Nitrite and Type 2 Diabetes Mellitus. *Int J Endocrinol Metab* 2013; 11: 63-4.
88. Lundberg JO, Weitzberg E, Lundberg JM, Alving K. Intra-gastric nitric oxide production in humans: measurements in expelled air. *Gut* 1994; 35: 1543-6.
89. Ghasemi A, Jeddi S. Anti-obesity and anti-diabetic effects of nitrate and nitrite. *Nitric oxide* 2017; 70: 9-24.
90. Lundberg JO, Weitzberg E, Gladwin MT. The nitrate-nitrite-nitric oxide pathway in physiology and therapeutics. *Nat Rev Drug Discov* 2008; 7: 156-67.
91. Bartholomew B, Hill MJ. The pharmacology of dietary nitrate and the origin of urinary nitrate. *Food Chem Toxicol* 1984; 22: 789-95.
92. Lundberg JO, Govoni M. Inorganic nitrate is a possible source for systemic generation of nitric oxide. *Free Radic Biol Med* 2004; 37: 395-400.
93. Spiegelhalder B, Eisenbrand G, Preussmann R. Influence of dietary nitrate on nitrite content of human saliva: possible relevance to in vivo formation of N-nitroso compounds. *Food Cosmet Toxicol* 1976; 14: 545-8.
94. Duncan C, Dougall H, Johnston P, Green S, Brogan R, Leifert C, et al. Chemical generation of nitric oxide in the mouth from the enterosalivary circulation of dietary nitrate. *Nat Med* 1995; 1: 546-51.
95. Benjamin N, O'Driscoll F, Dougall H, Duncan C, Smith L, Golden M, et al. Stomach NO synthesis. *Nature* 1994; 368: 502..
96. Gago B, Lundberg JO, Barbosa RM, Laranjinha J. Red wine-dependent reduction of nitrite to nitric oxide in the stomach. *Free Radic Biol Med* 2007; 43: 1233-42.
97. Govoni M, Jansson EA, Weitzberg E, Lundberg JO. The increase in plasma nitrite after a dietary nitrate load is markedly attenuated by an antibacterial mouthwash. *Nitric Oxide* 2008; 19: 333-7.
98. Kelm M. Nitric oxide metabolism and breakdown. *Biochim Biophys Acta* 1999; 1411: 273-89.
99. Ghasemi A, Zahediasl S. Is nitric oxide a hormone? *Iran Biomed J* 2011; 15: 59-65.
100. Lundberg JO, Weitzberg E. The biological role of nitrate and nitrite: the times they are a-changin'. *Nitric oxide* 2010; 22: 61-3.
101. Wu G, Morris SM, Jr. Arginine metabolism: nitric oxide and beyond. *Biochem J* 1998; 336: 1-17.
102. Moncada S. Nitric oxide: discovery and impact on clinical medicine. *J R Soc Med* 1999; 92: 164-9.
103. Khalifi S, Rahimipour A, Jeddi S, Ghanbari M, Kazerouni F, Ghasemi A. Dietary nitrate improves glucose tolerance and lipid profile in an animal model of hyperglycemia. *Nitric Oxide* 2015; 44: 24-30.
104. Forooghian F, Cukras C, Meyerle CB, Chew EY, Wong WT. Tachyphylaxis after intravitreal bevacizumab for exudative age-related macular degeneration. *Retina* 2009; 29: 723-31.
105. Kapil V, Milsom AB, Okorie M, Maleki-Toyserkani S, Akram F, Rehman F, et al. Inorganic nitrate supplementation lowers blood pressure in humans: role for nitrite-derived NO. *Hypertension* 2010; 56: 274-81.
106. Carlstrom M, Larsen FJ, Nystrom T, Hezel M, Borniquel S, Weitzberg E, et al. Dietary inorganic nitrate reverses features of metabolic syndrome in endothelial nitric oxide synthase-deficient mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010; 107: 17716-20.
107. Jeddi S, Khalifi S, Ghanbari M, Bageripour F, Ghasemi A. Effects of Nitrate Intake on Myocardial Ischemia-Reperfusion Injury in Diabetic Rats. *Arq Bras Cardiol* 2016; 107: 339-47.
108. Gheibi S, Bakhtiarzadeh F, Jeddi S, Farrokhfall K, Zardooz H, Ghasemi A. Nitrite increases glucose-stimulated insulin secretion and islet insulin content in obese type 2 diabetic male rats. *Nitric Oxide* 2017; 64: 39-51.
109. Bryan NS, Fernandez BO, Bauer SM, Garcia-Saura MF, Milsom AB, Rassaf T, et al. Nitrite is a signaling molecule and regulator of gene expression in mammalian tissues. *Nat Chem Biol* 2005; 1: 290-7.
110. Katafuchi T, Garbers DL, Albanesi JP. CNP/GC-B system: a new regulator of adipogenesis. *Peptides* 2010; 31: 1906-11.
111. Zhang X, Ji J, Yan G, Wu J, Sun X, Shen J, et al. Sildenafil promotes adipogenesis through a PKG pathway. *Biochem Biophys Res Commun* 2010; 396: 1054-9.
112. Mitschke MM, Hoffmann LS, Gnad T, Scholz D, Kruihoff K, Mayer P, et al. Increased cGMP promotes healthy expansion and browning of white adipose tissue. *FASEB J* 2013; 27: 1621-30.

Review Article

The Importance of Nitrate-nitrite-nitric Oxide Pathway on Browning of White-Adipose Tissue in Diabetes and Obesity: A Review

Varzandi T¹, Jeddi S², Haeri Rohani SA¹, Ghasemi A²

¹Department of Physiology, Faculty of Sciences, Tehran University, Tehran, Iran, ²Endocrine Physiology Research Center, Research Institute for Endocrine Sciences, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, I.R. Iran

e-mail: Ghasemi@endocrine.ac.ir

Received: 16/07/2017 Accepted: 10/09/2017

Abstract

Introduction: Adipose tissue, both white and brown, play an important role in energy homeostasis. These tissues contain three types of adipocytes, white, brown, and beige (brown-in-white) adipocytes. The beige adipocytes of white adipose tissue, have a white fat-like phenotype and upon stimulation change to a brown fat-like phenotype, leading to increased thermogenesis, a phenomenon called browning. Obesity, a risk factor for the development of diabetes, with an increasing prevalence worldwide, depends not only on the intake-consumption ratio of calories, but also on the ratio of white-to-brown adipose tissue. Browning of white adipose tissue in humans is associated with beneficial metabolic effects. Nitric oxide deficiency contributes to the pathogenesis of obesity and diabetes. Nitric oxide is synthesized from L-arginine by nitric oxide synthase enzymes (classic pathway) and also independently from nitric oxide synthase- (nitrate-nitrite pathway). Nitric oxide production from the nitrate-nitrite pathway could potentially be used as a nutrition-based therapy in obesity and diabetes. The aims of this review is to summarize the properties of adipose tissue browning, and also, the browning effects of the nitrate-nitrite-nitric oxide. Based on literature available, administration of nitrate and nitrite can be considered to be a new treatment for obesity and diabetes. Nitrate and nitrite increase browning of white adipocytes by increasing nitric oxide and can improve metabolism.

Keywords: Nitric oxide, Obesity, Diabetes, White adipose tissues, Brown adipose tissues, Beige Adipocyte