مجله‌ی غدد درون‌ریز و متابولیسم ایران
دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی شهید بهشتی
دوره‌ی بیستم، شماره‌ی ۵، صفحه‌های ۲۶۲ ـ ۲۵۳ (آذر ـ دی ۱۳۹۷)

مقاله‌ی پژوهشی

اثر تجویز طولانی مدت نیترات سدیم با دوزهای بالا بر شاخص‌های چاقی در موش‌های صحرایی ماده

دکتر سجاد جدی، فاطمه بختیارزاده، دکتر سودا غیبی، دکتر اصغر قاسمی

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، خیابان پروانه، پلاک ۲۴، مرکز تحقیقات فیزیولوژی غدد، پژوهشکده علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران، دکتر اصغر قاسمی؛
e-mail: Ghasemi@endocrine.ac.ir

چکیده

مقدمه: با وجود شیوع بالاتر چاقی در زنان، اثرات ضد چاقی نیترات، بیشتر در حیوانات نر و عمدتاً با دوزهای پایین و با مدت زمان کوتاه انجام شده است. هدف مطالعه حاضر تعیین اثرات تجویز طولانی مدت (۶ ماه) نیترات سدیم با دوزهای بالا بر شاخص‌های چاقی در موش صحرایی ماده بالغ سالم می‌باشد. مواد و روش‌ها: موش‌های صحرایی ماده از نژاد ویستار به ۳ گروه (۱۰ سر در هر گروه) تقسیم شدند: گروه شاهد که آب آشامیدنی و دو گروه آزمون که به ترتیب آب آشامیدنی حاوی ۲۵۰ و ۵۰۰ میلی‌گرم در لیتر نیترات سدیم به مدت ۶ ماه دریافت کردند. وزن بدن، دریافت غذا و مصرف آب به صورت هفتگی اندازه‌گیری شد. طول بدن، نمایه‌ی توده بدنی (BMI)، شاخص لی، اندازه دور شکم و دور قفسه سینه هر دو ماه یک - بار اندازه‌گیری شد. وزن بافت چربی سفید (WAT) و بافت چربی قهوه‌ای (BAT) و شاخص آدیپوسیتی در پایان مطالعه تعیین شد. یافته‌ها: تجویز نیترات تأثیری بر دریافت غذا در موش‌های صحرایی ماده نداشت، اما باعث افزایش معنی‌دار مصرف آب گردید (P<۰/۰۰۱). وزن بدن و فاصله بینی تا مقعد در گروه‌های آزمون تفاوت معنی‌داری نسبت به گروه شاهد نداشت. در انتهای مطالعه، در موش‌های تحت درمان با نیترات BMI (۲۳ درصد)، شاخص لی (۷ درصد)، شاخص آدیپوسیتی (۳۶ درصد)، وزن WAT و هم‌چنین اندازه دور شکم (۵ درصد) و دور سینه (۶ درصد) نسبت به گروه شاهد، به صورت معنی‌دار پایین‌تر بود. وزن BAT در انتهای مطالعه، در ناحیه بین کتف (۰/۰۲±۰/۲۳، ۰/۰۳±۰/۳۹ و ۰/۰۲±۰/۳۲ گرم به ترتیب در گروه کنترل و نیترات با دوز ۲۵۰ و ۵۰۰ میلی‌گرم در لیتر) و ناحیه زیر بغل (۰/۰۳±۰/۲۴، ۰/۰۲±۰/۳۳ و ۰/۰۳±۰/۳۰ به ترتیب در گروه کنترل و نیترات با دوز ۲۵۰ و ۵۰۰ میلی‌گرم در لیتر) نیز به صورت معنی‌دار بالاتر از گروه کنترل بود. نتیجه‌گیری: تجویز نیترات باعث جلوگیری از افزایش آدیپوسیتی در موش‌های صحرایی ماده بالغ سالم گردید. این اثرات مفید می‌تواند ناشی از افزایش قهوه‌ای شدن بافت چربی باشد.

واژگان کلیدی: چاقی، نیترات، نیتریک اکساید، شاخص آدیپوسیتی

دریافت مقاله: ۹۷/۶/۲۴ـ دریافت اصلاحیه: ۹۷/۸/۹ ـ پذیرش مقاله: ۹۷/۷/۲۱

مقدمه

چاقی بیماری چند عاملی و قابل پیشگیری است که همراه با اضافه وزن، یک سوم جمعیت بالغ در جهان را تحت تأثیر قرار می‌دهد.[۱،۲] چاقی با افزایش خطر ابتلا به دیابت، پر فشاری خون، بیماری‌های قلبی و سرطان همراه می‌باشد. هم‌چنین چاقی منجر به ناتوانی، کاهش بهره‌وری و کاهش طول عمر نیز می‌گردد.[۳] شیوع مجموع چاقی و اضافه وزن در مردان و زنان در حال افزایش است و از ۱۳ درصد در جمعیت بالغ در سال ۱۹۶۲ به ۳۶ درصد در ۲۰۱۰ رسیده است[۳] و برآورد می‌شود شیوع آن‌ها به بالای ۵۸ درصد تا سال ۲۰۳۰ برسد.[۱،۲] روش‌های درمانی مختلفی برای چاقی وجود دارد که برخی از آن‌ها دارای عوارض جانبی نامطلوب می‌باشند، بنابراین نیاز به تحقیقات بیشتر برای ارائه درمان-های مؤثرتر ضروری است.[۴]

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-13]

[DOR: 20.1001.1.16834844.1397.20.5.6.7]

اکسید نیتریک[i] (NO) یک مولکول ساده با نقش‌های بیولوژیک متعدد در بدن است.[۵] کاهش در دسترس بودن NO[ii] به علت کاهش تولید داخلی یا افزایش متابولیسم، یک عامل خطر برای ایجاد چاقی و بیماری‌های مرتبط با آن می‌باشد.[۶،۷] بنابراین، افزایش فراهم زیستی NO به عنوان یک رویکرد درمانی برای چاقی ارائه شده است. تجویز نیترات معدنی و هم‌چنین رژیم غذایی غنی از نیترات منجر به جبران سطوح کاهش یافته‌ی NO در چاقی و دیابت در انسان و حیوان می‌گردد.[۸-۱۱] نیترات با تبدیل شدن به NO اثرات ضد چاقی و ضد دیابت خود را اعمال می‌کند.[۱۲] نیترات و نیتریت دارای اثرات مفید مختلف در چاقی و دیابت است که شامل کاهش وزن بدن،[۶] کاهش تجمع چربی احشایی،[۶] بهبود دیس‌لیپیدمی[۱۳] و افزایش قهوه‌ای شدن بافت چربی سفید می‌باشد.[۹]

طی سال‌های اخیر شیوع چاقی و اضافه وزن در زنان افزایش بیشتری نسبت به مردان داشته است.[۳،۱۴،۱۵] با وجود شیوع بیشتر چاقی در زنان، اثرات ضد چاقی نیترات بیشتر در حیوانات نر مورد مطالعه قرار گرفته است. اثرات تجویز نیترات و نیتریت بر وزن موش‌های صحرایی می‌تواند تحت تأثیر طول مدت تجویز و هم‌چنین دوز تجویز باشد.[۱۶] با توجه به محدود بودن مطالعات در جنس ماده و اینکه برخی از جنبه‌های تجویز نیترات و نیتریت مثل اثرات دوزهای پایین و بالا به خوبی مشخص نشده است،[۱۶] هدف این مطالعه تعیین اثر تجویز نیترات سدیم با دوزهای بالا (۲۵۰ و ۵۰۰ میلی‌گرم در لیتر) به مدت ۶ ماه (مزمن) بر شاخص‌های چاقی در موش صحرایی ماده بود.

مواد و روش‌ها

حیوانات

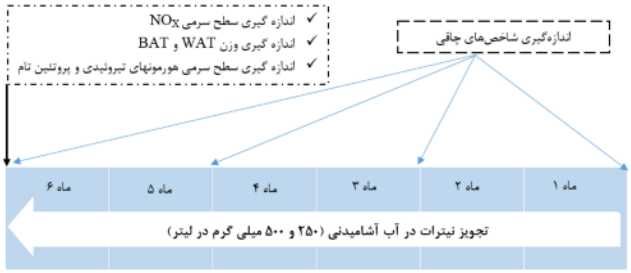
موش‌های صحرایی ماده از نژاد ویستار[iii] در حیوان‌خانه‌ی پژوهشکده‌ی علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی در دمای ۱±۲۲ درجه‌ی سلسیوس و چرخه‌ی روشنایی- تاریکی ۱۲ ساعته نگه‌داری شدند. استانداردهای لازم اخلاقی در مورد روش کار حیوانات آزمایشگاهی رعایت گردید و مطالعه به تأیید کمیته‌ی سازمانی اخلاق در پژوهشکده علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی رسید (کد اخلاق: IR.SBMU.ENDOCRINE.REC.1397.14906)

گروه‌بندی حیوانات

در این مطالعه، موش‌های صحرایی ماده به ۳ گروه تقسیم شدند (۱۰ رأس در هر گره): (۱) گروه شاهد که آب آشامیدنی معمولی دریافت کردند. (۲) گروه کنترل-نیترات ۲۵۰ که آب آشامیدنی حاوی ۲۵۰ میلی‌گرم در لیتر نیترات سدیم به مدت ۶ ماه دریافت کردند. (۳) گروه کنترل-نیترات ۵۰۰ که آب آشامیدنی حاوی ۵۰۰ میلی‌گرم در لیتر نیترات سدیم به مدت ۶ ماه دریافت کردند.

مراحل اجرای مطالعه

در شکل ۱ نمای کلی از مراحل اجرای مطالعه نشان داده شده است. در روز صفر، حیوانات به طور تصادفی به ۳ گروه تقسیم شدند. از روز صفر تجویز نیترات سدیم در ۲ گروه آزمون با دوز ۲۵۰ و ۵۰۰ میلی‌گرم در لیتر به مدت ۶ ماه انجام گرفت. وزن بدن (گرم)، مصرف آب (میلی‌لیتر در روز) و دریافت غذا (گرم در روز) به صورت هفتگی ثبت شد.



شکل ۱- مراحل انجام مطالعه. تجویز نیترات با دوز ۲۵۰ و ۵۰۰ میلی‌گرم در لیتر به مدت ۶ ماه در گروه‌های آزمون انجام گردید. بافت چربی سفید (WAT)، بافت چربی قهوه‌ای (BAT)، مجموع نیترات و نیتریت (NO_X).

اندازه‌گیری شاخص‌های چاقی

شاخص‌های چاقی شامل نمایه‌ی توده بدنی (BMI[iv]) (گرم بر سانتی‌متر مربع)، شاخص لی[v] (گرم بر سانتی‌متر)، سانتی‌متر)، اندازه دور شکم و سینه[vi] (سانتی‌متر) و هم‌چنین هم‌چنین فاصله بینی تا مقعد (NAL[vii]) (سانتی‌متر) هر دو ماه یک بار اندازه‌گیری شد. در انتهای مطالعه، نمونه‌ی خون

i - Nitric oxide
ii - Bioavailability
iii -Wistar

iv -Body mass index
v -Lee index
vi -Thoracic to abdominal circumference
vii -Naso-anal length

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-13]
[DOR: 20.1001.1.16834844.1397.20.5.6.7]

برای اندازه‌گیری سطح سرمی هورمون‌های تیروئیدی، سطح سرمی NO_X (میکرومول در لیتر) و پروتئین تام (گرم در صد میلی‌لیتر) از حیوانات گرفته شد. بافت‌های حاوی WAT[i] شامل کشاله‌ی ران[ii]، گُنادی[iii]، مزانتریک[iv] و خلف صفاقی[v] و بافت‌های حاوی BAT[vi] شامل زیر بغل[vii] و بین کتف[viii] در انتهای مطالعه از موش‌های ماده جدا شد و وزن آن‌ها بر حسب گرم گزارش شد.

شاخص‌های چاقی شامل BMI [وزن بدن (گرم) تقسیم بر مربع طول بدن (سانتی‌متر مربع)]، شاخص لی [ریشه سوم وزن بدن (گرم) تقسیم بر طول بینی تا مقعد (سانتی‌متر)]، اندازه دور شکم (بزرگ‌ترین ناحیه‌ی شکم موش) و دور سینه هر دو ماه یک بار اندازه‌گیری شد. در پایان مطالعه وزن WAT، BAT و شاخص آدیپوسیتی[ix] (مجموع وزن چربی اپیدیمال[x]، شکمی[xi] و خلف صفاقی تقسیم بر وزن بدن×۱۰۰) محاسبه شد.

اندازه‌گیری سطح سرمی NOx، هورمون‌های تیروئیدی (فرم آزاد و تام تیروکسین[xii] و تری‌یدوتیرونین[xiii]) و پروتئین تام

پس از ۱۲ تا ۱۴ ساعت ناشتایی، نمونه‌های خون از موش‌های صحرایی ماده جمع آوری شد و به مدت ۱۰ دقیقه با دور ۵۰۰۰ سانتریفیوژ انجام شد. برای اندازه‌گیری NO_X از روش رنگ‌سنجی گریس[xiv] با استفاده از کیت رنگ‌سنجی (شرکت پژوهش کاو آفاق، تهران، ایران) استفاده شد. سطح سرمی هورمون‌های تیروئیدی به وسیله کیت‌های الایزا (شرکت پیشتاز، تهران، ایران) با توجه به دستورالعمل شرکت تولیدکننده و سطح سرمی پروتئین تام نیز با استفاده از کیت‌های موجود در بازار (شرکت پارس آزمون، تهران ایران) اندازه‌گیری شد.

آنالیز آماری

آنالیز آماری داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار GraphPad Prism نسخه ۶ اندازه‌گیری شد. یافته‌های کمی به صورت میانگین±انحراف استاندارد میانگین بیان شده‌اند. برای مقایسه‌ی وزن بدن، NAL و شاخص‌های چاقی بین گروه‌های مختلف از آنالیز واریانس دو طرفه مخلوط با اندازه‌گیری‌های تکراری[xv] استفاده شد. برای مقایسه سطح سرمی NOX و هورمون‌های تیروئیدی و پروتئین تام و همچنین وزن WAT و BAT بین گروه‌های مختلف از آنالیز واریانس یک طرفه و تست تعقیبی فیشر استفاده شد. مقدار P کمتر از ۰/۰۵ معنی‌دار تلقی گردید.

یافته‌ها

اثر تجویز نیترات سدیم بر مصرف آب و دریافت غذا در موش‌های صحرایی ماده

همان‌طور که در جدول ۱ مشاهده می‌شود تفاوت معنی‌داری بین گروه‌های مختلف از نظر دریافت غذا وجود نداشت، اما تجویز نیترات، افزایش معنی‌داری ($P<0/001$) در میزان مصرف آب در هر دو گروه آزمون با دوز نیترات ۲۵۰ و ۵۰۰ میلی‌گرم در لیتر ایجاد کرد.

جدول ۱- اثر تجویز نیترات بر میزان مصرف آب و دریافت غذا در موش صحرایی ماده

گروه‌بندی	شاهد	نیترات سدیم (میلی‌گرم در لیتر)	
پارامتر		۲۵۰	۵۰۰
میزان دریافت غذا (گرم در روز به ازای هر موش)	۱۳/۰±۰/۱	۱۲/۳±۰/۴	۱۳/۶±۰/۵
میزان مصرف آب (میلی‌لیتر در روز به ازای هر موش)	۲۰/۱±۰/۶	۲۶/۸±۰/۲*	۲۳/۹±۰/۵*

یافته‌ها به صورت میانگین± انحراف استاندارد از میانگین بیان شده‌اند. *مقدار P کمتر از ۰/۰۵ در مقایسه با گروه شاهد را نشان می‌دهد. تعداد موش صحرایی در هر گروه ۱۰ سر می‌باشد.

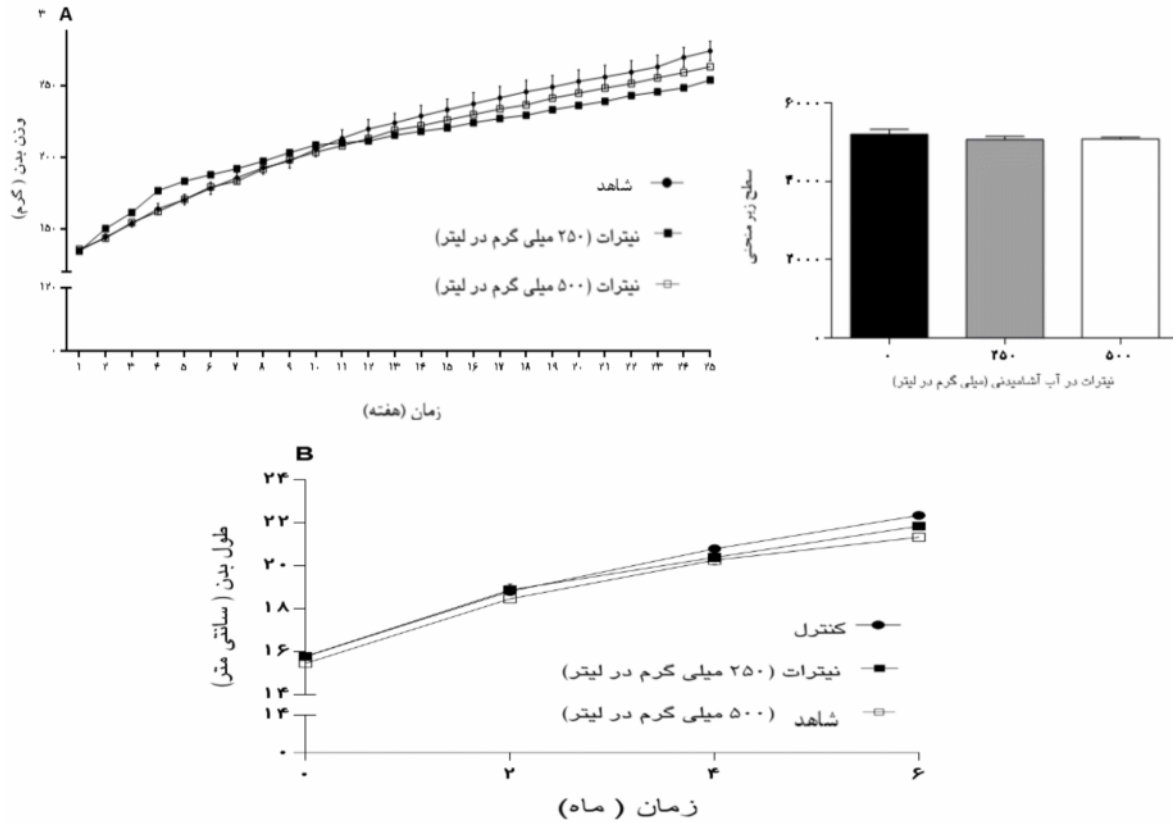
اثر تجویز نیترات سدیم بر وزن بدن و NAL در صحرایی ماده

مصرف نیترات سدیم به مدت ۶ ماه در دوزهای ۲۵۰ و ۵۰۰ میلی‌گرم در لیتر اثری بر وزن ($P=0/35$ برای دوز ۲۵۰ میلی‌گرم در لیتر و $P=0/47$ برای دوز ۵۰۰ میلی‌گرم در لیتر) و طول بدن ($P=0/32$ برای دوز ۲۵۰ میلی‌گرم در لیتر و $P=0/21$ برای دوز ۵۰۰ میلی‌گرم در لیتر) موش‌های صحرایی ماده نداشت (نمودار ۱).

i -White adipose tissue
ii -Inguinal
iii -Gonadal
iv -Mesenteric
v -Retroperitoneal
vi -Brown adipose tissue
vii -Axillary
viii -Interscapular
ix -Adiposity index
x -Epididimal
xi -Viseral
xii -Free and total thyroxine
xiii -Free and total triiodothyronine
xiv -Griess

xv - Mixed two-way (between-whitin) ANOVA

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-13]
[DOR: 20.1001.1.16834844.1397.20.5.6.7]

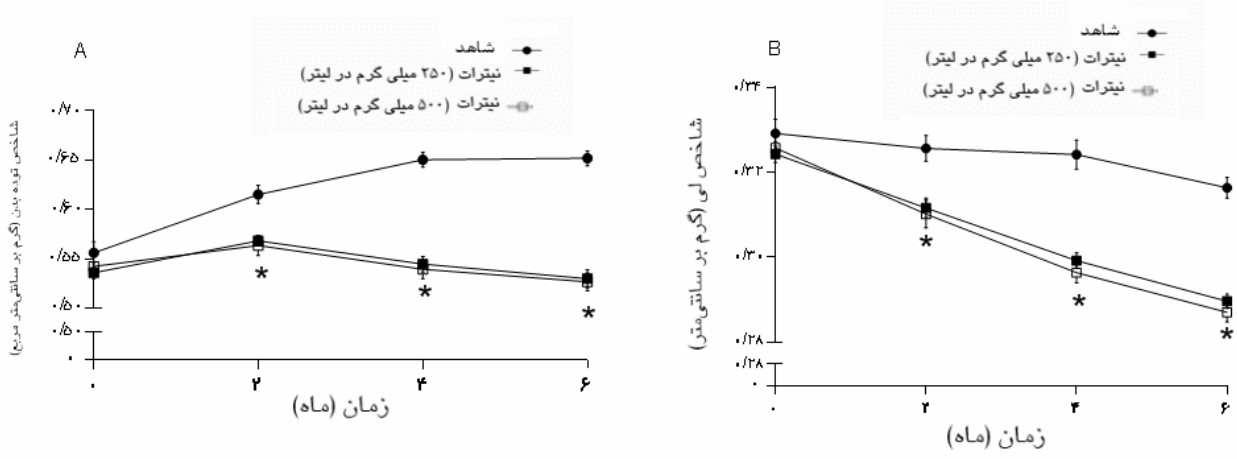


نمودار ۱- اثر تجویز طولانی مدت نیترات سدیم بر تغییرات وزن بدن (A) و تغییرات NAL (B). یافته‌ها به صورت میانگین±انحراف از میانگین بیان شده‌اند. تعداد موش صحرایی در هر گروه ۱۰ سر می‌باشد.

اثر تجویز نیترات سدیم بر شاخص‌های چاقی

الف: شاخص BMI و شاخص لی

اندازه‌گیری شاخص BMI در انتهای مطالعه نشان داد که تجویز نیترات سدیم با دوز ۲۵۰ و ۵۰۰ میلی‌گرم در لیتر به طور معنی‌داری (P<۰/۰۰۱) منجر به کاهش BMI نسبت به گروه شاهد گردید. هم‌چنین تجویز طولانی مدت نیترات سدیم در هر دو دوز منجر به کاهش معنی‌دار (P<۰/۰۰۱) شاخص لی در انتهای مطالعه گردید. این اثرات نیترات در هر دو دوز از ماه دوم مطالعه شروع شد و تا انتهای مطالعه باقی ماند (نمودار ۲).



نمودار ۲- اثر تجویز طولانی مدت نیترات سدیم بر تغییرات BMI (A) و تغییرات شاخص لی (B). یافته‌ها به صورت میانگین±انحراف استاندارد از میانگین بیان شده‌اند.

*مقدارP کمتر از۰/۰۵در مقایسه با گروه شاهد را نشان می‌دهد. تعداد موش صحرایی در هر گروه ۱۰ سر می‌باشد.

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-13]

[DOR: 20.1001.1.16834844.1397.20.5.6.7]

ب: وزن بافت چربی سفید و قهوه‌ای

در هر دو گروه آزمون با دوز ۲۵۰ و ۵۰۰ میلی‌گرم در لیتر نیترات، وزن بافت چربی سفید پایین‌تر از گروه شاهد و وزن بافت چربی قهوه‌ای بالاتر از گروه شاهد بود (P<۰/۰۰۱) (جدول ۲).

جدول ۲- اثر تجویز نیترات سدیم بر وزن بافت چربی سفید و قهوه‌ای در موش صحرایی ماده

پارامتر	نیترات سدیم (میلی‌گرم در لیتر)		
	۰ (شاهد)	۲۵۰	۵۰۰
وزن بافت چربی سفید (گرم)			
کشاله ران	۵/۱±۰/۶۱	۲/۹۷±۰/۵۱*	۳/۶۲±۰/۱۶*
گُنادی	۶/۵۰±۰/۵۰	۴/۱۳±۰/۴۱*	۴/۳۸±۰/۲۰*
مزانتریک	۵/۴۷±۰/۳۹	۲/۴۷±۰/۲۰*	۲/۶۲±۰/۱۰*
خلف صفاقی	۳/۳۳±۰/۲۵	۱/۳۱±۰/۰۶*	۱/۶۰±۰/۱۱*
وزن بافت چربی قهوه‌ای (گرم)			
بین کتف	۰/۲۳±۰/۰۲	۰/۳۹±۰/۰۳*	۰/۳۲±۰/۰۲*
زیر بغل	۰/۴۴±۰/۰۳	۰/۳۳±۰/۰۲*	۰/۳۰±۰/۰۳*

یافته‌ها به صورت میانگین±انحراف استاندارد از میانگین بیان شده‌اند. *مقدارP کمتر از ۰/۰۵ در مقایسه با گروه شاهد را نشان می‌دهد. تعداد موش صحرایی در هر گروه ۱۰ سر می‌باشد.

ج: اندازه‌ی دور سینه و دور شکم

اندازه‌ی دور سینه و دور شکم در گروه‌های آزمون در انتهای مطالعه به طور معنی‌داری (P<۰/۰۰۱) کمتر از گروه شاهد بود. همان‌طور که در نمودار ۳ مشاهده می‌گردد، این اثرات در هر دو دوز نیترات از ماه دوم مطالعه شروع شد و تا انتهای مطالعه باقی ماند (نمودار ۳).

د: شاخص آدیپوسیتی

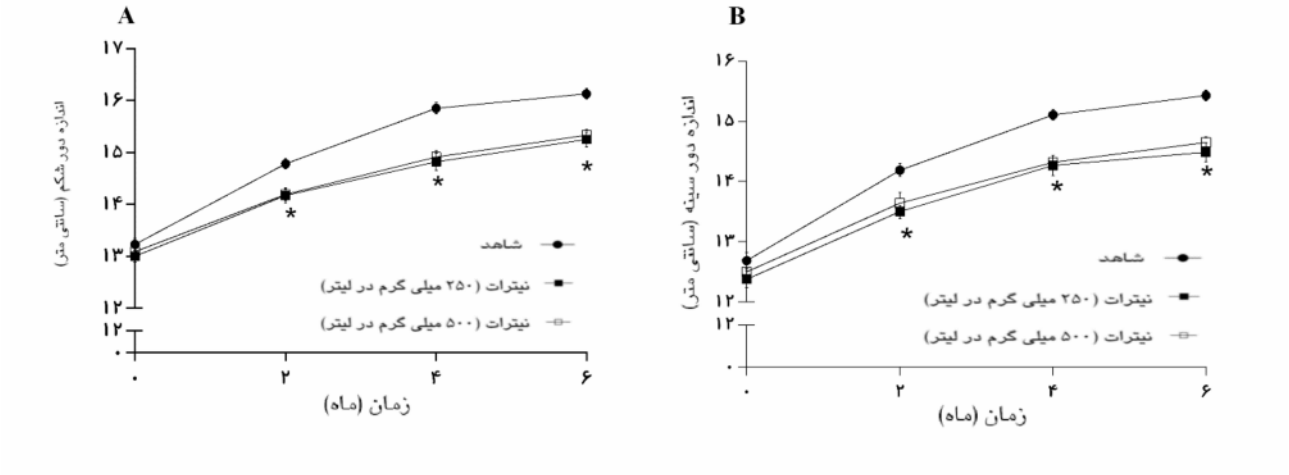
همان‌طور که در نمودار ٤ مشاهده می‌شود، تجویز نیترات به مدت ٦ ماه منجر به کاهش شاخص آدیپوسیتی گردید (P<۰/۰۰۱).

اثر تجویز نیترات بر تغییرات سطح سرمی NO_X

تجویز نیترات با دوز ۲۵۰ میلی‌گرم در لیتر منجر به افزایش NO_X در سرم موش‌ها گردید (P=۰/۰۱٤)، این افزایش در گروه نیترات با دوز ۵۰۰ میلی‌گرم در لیتر (P<۰/۰۰۱) در مقایسه با گروه شاهد نیز مشاهده گردید (نمودار ۵).

اثر تجویز نیترات بر هورمون‌های تیروئیدی و پروتیین تام

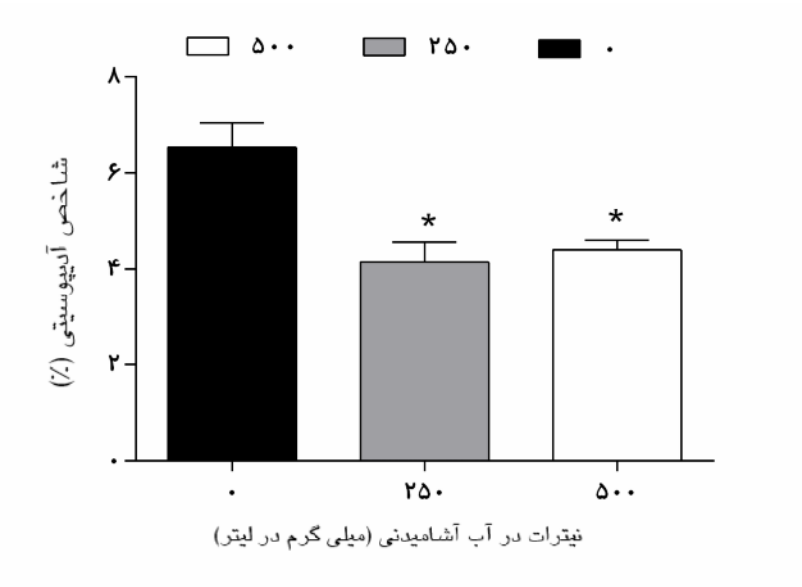
اندازه‌گیری هورمون‌های تیروئیدی و پروتئین تام نشان داد که تجویز طولانی‌مدت نیترات اثری بر فاکتورهای ذکر شده ندارد (جدول ۳).



نمودار ۳- اثر تجویز طولانی‌مدت نیترات بر تغییرات اندازه‌ی دور شکم (A) و اندازه‌ی دور سینه (B). یافته‌ها به صورت میانگین± انحراف استاندارد از میانگین بیان شده‌اند.

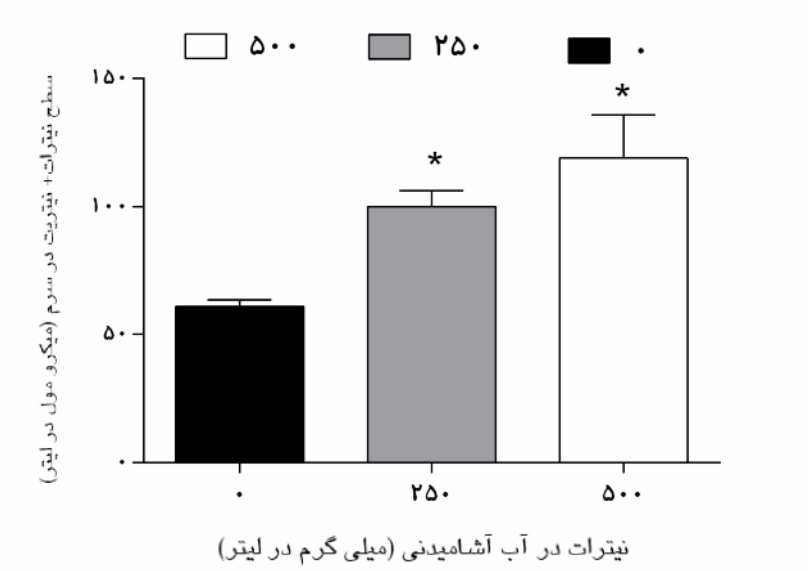
*مقدارP کمتر از ۰/۰۵ در مقایسه با گروه شاهد را نشان می‌دهد. تعداد موش صحرایی در هر گروه ۱۰ سر می‌باشد.

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-13]
[DOR: 20.1001.1.16834844.1397.20.5.6.7]



نمودار ۴- اثر تجویز طولانی‌مدت نیترات بر تغییرات شاخص چاقی. یافته‌ها به صورت میانگین± انحراف استاندارد از میانگین بیان شده‌اند.

* مقدارP کمتر از ۰/۰۵در مقایسه با گروه شاهد را نشان می‌دهد. تعداد موش صحرایی در هر گروه ۱۰ راس می‌باشد.



نمودار ۵- اثر تجویز طولانی‌مدت نیترات بر تغییرات سطح NO_X در سرم. یافته‌ها به صورت میانگین±انحراف استاندارد از میانگین بیان شده‌اند.

*مقدارP کمتر از ۰/۰۵ در مقایسه با گروه شاهد را نشان می‌دهد. تعداد موش صحرایی در هر گروه ۱۰ رأس می‌باشد.

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-13]

[DOR: 20.1001.1.16834844.1397.20.5.6.7]

جدول ۳- اثر تجویز نیترات بر تغییرات سطح سرمی هورمون‌های تیروئیدی و پروتئین تام در موش صحرایی ماده

گروه‌بندی	نیترات سدیم (میلی‌گرم در لیتر)		
پارامتر	۰ (شاهد)	۲۵۰	۵۰۰
تری یدوتیرونین تام (نانومول در لیتر)	۰/۹۹±۰/۰۳	۱/۱۷±۰/۰۷	۰/۹۷±۰/۰۶
تری یدوتیرونین آزاد (پیکومول در لیتر)	۱/۰۳±۰/۰۲	۱/۰۱±۰/۰۳	۱/۱۱±۰/۰۳
تیروکسین تام (نانومول در لیتر)	۸۱/۰۸±۲/۹	۷۳/۸۷±۲/۹	۸۳/۳۹±۳/۷
تیروکسین آزاد (پیکومول در لیتر)	۳۰/۵۱±۱/۳۰	۲۸/۸۲±۰/٦٤	۳۰/۳۷±۱/٦۷
پروتئین تام (گرم در دسی‌لیتر)	۵/۱۹±۰/۲۵	۵/۷۹±۰/۲۱	۵/۹٦±۰/۳۱

یافته‌ها به صورت میانگین±انحراف استاندارد از میانگین بیان شده‌اند. تعداد موش صحرایی در هر گروه ۱۰ رأس می‌باشد.

بحث

این مطالعه برای اولین بار نشان داد که تجویز طولانی‌مدت نیترات سدیم با دوز بالا مانع از افزایش شاخص‌های چاقی از جمله نمایه‌ی توده بدنی، شاخص لی، شاخص آدیپوسیتی و همچنین اندازه‌ی دور شکم و سینه در موش‌های صحرایی ماده می‌شود. این اثرات مفید نیترات با افزایش سطح سرمی NOx و همچنین افزایش قهوه‌ای شدن بافت چربی سفید در ارتباط است.

در این مطالعه، تجویز نیترات سدیم به مدت ٦ ماه تأثیری بر دریافت غذا نداشت، اما باعث افزایش مصرف آب در موش‌های سالم شد. مشابه با این یافته، عدم تغییر دریافت غذا به دنبال ۱۳ هفته تجویز نیترات در موش‌های ماده[۱۷] و ۱۵ هفته در خرگوش‌های ماده[۱۸] گزارش شده است. بر خلاف نتایج این مطالعه، گزارش شده است که تجویز نیترات در دوزهای کم (۵۰، ۱۰۰ و ۱۵۰ میلی‌گرم در لیتر) تأثیری بر مصرف آب در موش‌های صحرایی ماده ندارد ولی منجر به کاهش دریافت غذا می‌گردد.[۱۹] این اختلافات ممکن است به دلیل طول مدت درمان، دوز مورد استفاده و گونه‌های مورد بررسی باشد.

در مطالعه حاضر، تجویز نیترات سدیم به مدت ٦ ماه در دوزهای ۲۵۰ و ۵۰۰ میلی‌گرم در لیتر تأثیری بر وزن بدن در موش‌های صحرایی ماده نداشت. مشابه با مطالعه حاضر تجویز نیتریت سدیم با دوز ۸۱ و ۲٤۳۲ میلی‌گرم در لیتر به مدت ۱۳ هفته تأثیری بر وزن بدن موش‌های صحرایی ماده نداشت[۱۷] ولی در دو مطالعه دیگر تجویز نیترات به مدت ۵ ماه در موش‌های ماده با دوز ۵۰، ۱۵۰ و ۵۰۰ میلی‌گرم در لیتر[۲۰] و همچنین تجویز نیتریت به مدت ۲ سال با دوزهای ٤۰، ۸۰ و ۱۵۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم، سبب کاهش وزن در موش‌های صحرایی نر و فقط در بالاترین دوز گردید.[۲۱] همچنین نتایج مطالعه اخیر ما، نشان داد، تجویز نیترات سدیم در دوزهای ۵۰، ۱۰۰ و ۱۵۰ میلی‌گرم در لیتر به مدت ٦ ماه، به صورت وابسته به دوز منجر به کاهش وزن بدن می‌گردد که این کاهش همراه با کاهش دریافت غذا نیز بود.[۱۹] به نظر می‌رسد که تفاوت‌های موجود در وزن بدن در مطالعات مختلف، وابسته به دوز نیترات و نیتریت و تغییرات دریافت غذا به دنبال تجویز نیترات و نیتریت باشد.

همچنین در مطالعه حاضر، تجویز دوزهای بالای نیترات تأثیری بر NAL نداشت که بر خلاف اثرات دوزهای پایین (دوز ۵۰، ۱۰۰ و ۱۵۰ میلی‌گرم در لیتر) نیترات است.[۱۹] گزارش شده است که کاهش رشد به دنبال تجویز نیترات یا نیتریت با کاهش هورمون‌های تیروئیدی و کاتابولیسم پروتئین همراه است؛[۱۸،۲۲،۲۳] اما در مطالعه حاضر تجویز نیترات با دوز ۲۵۰ و ۵۰۰ میلی‌گرم تأثیری بر سطح سرمی هورمون‌های تیروئیدی و پروتئین تام نداشت. بنابراین احتمال نقش داشتن هورمون‌های تیروئیدی بر کاهش NAL را رد می‌کند. همچنین نتایج مطالعه با دوزهای پایین (۵۰، ۱۰۰ و ۱۵۰ میلی‌گرم در لیتر) نشان داده است که تجویز نیترات به مدت ٦ ماه منجر به کاهش رشد موش صحرایی می‌گردد ولی این کاهش رشد ناشی از کاهش سطح سرمی هورمون‌های تیروئیدی نمی‌باشد.[۱۹] مطالعه در مورد اثر نیترات بر رشد موش صحرایی محدود بوده و نیاز به بررسی‌های بیشتری دارد ولی بررسی‌های انجام گرفته نشان می‌دهد که نیترات با کاهش ترشح فاکتور آزادکننده هورمون رشد از هیپوتالاموس، کاهش فاکتور رشد شبه انسولینی از کبد و نیز کاهش گیرنده این فاکتور در کبد منجر به کاهش رشد در موش صحرایی می‌گردد.[۲٦-۲٤]

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-13]

[DOR: 20.1001.1.16834844.1397.20.5.6.7]

در مطالعه حاضر، تجویز طولانی مدت نیترات سدیم با دوزهای بالا منجر به کاهش وزن WAT و افزایش وزن BAT در موش‌های صحرایی ماده گردید که با کاهش شاخص آدیپوسیتی همراه بود. نتایج مشابه با دوزهای پایین (دوز ۵۰، ۱۰۰ و ۱۵۰ میلی‌گرم در لیتر) نیترات در مطالعه اخیر ما گزارش شده است.[۱۹] هم‌چنین کاهش مقدار چربی احشایی[۶] و نیز افزایش تبدیل بافت چربی سفید به قهوه‌ای[۲۷] در مطالعات گذشته در حیوانات نر به دنبال تجویز نیترات و نیتریت گزارش شده است. با توجه به این که بین مقدار BAT و چربی بدن ارتباط معکوس وجود دارد، بنابراین افزایش BAT می‌تواند منجر به کاهش خطر بیماری‌های مرتبط با چاقی گردد.[۲۸] در مطالعه‌ای با استفاده از F-FDG[i] FDG PET-CT که روش استاندارد برای اندازه‌گیری میزان BAT می‌باشد، نشان داده شد که BAT در افراد بزرگسال وجود دارد.[۲۹] توزیع BAT در زنان و مردان یکسان بوده و بیش از نیمی از مردان و زنان دارای ۱۰ گرم و بالاتر از BAT در بدن خود هستند؛ BAT در زنان دارای فعالیت و توده‌ی بیشتری بوده و از اهمیت بیشتری برخوردار است.[۲۹] افزایش BAT به دنبال تجویز نیترات از این نظر حائز اهمیت است که افزایش مقدار و فعالیت BAT در انسان یکی از اهداف اولیه و مهم برای درمان دیابت و چاقی در نظر گرفته شده است.[۳۰] به نظر می‌رسد که اثر مطلوب BAT در انسان، با کاهش سطح BAT موجود در افراد بالغ، بسیار محدود باشد. علی‌رغم وجود مقدار پایین BAT در انسان، گزارش شده است که ۵۰ گرم BAT می‌تواند تا ۲۰ درصد نیاز پایه‌ی متابولیک را مصرف کند که اهمیت این بافت را در انسان نشان می‌دهد.[۱۶] با این حال نیاز به افزایش توانایی برای اندازه‌گیری جرم و فعالیت BAT در انسان وجود دارد تا بتوان نقش فیزیولوژیک BAT را به طور کامل مشخص و از آن به عنوان یک هدف درمانی در درمان چاقی و سایر اختلالات متابولیکی استفاده کرد.

در مطالعه انجام شده بر موش‌هایی فاقد ژن eNOS که مدل ایجاد سندروم متابولیک می‌باشد، نشان داده شد که ۱۰ هفته درمان با نیترات منجر به کاهش تجمع چربی احشایی می‌گردد.[۶] لی[ii] و همکاران نشان دادند که تجویز ۱۸ روز نیترات سدیم سبب افزایش بیان ژن‌های مختص آدیپوسیت قهوه‌ای مثل ژن UCP-1 در چربی سفید کشاله‌ی ران و نیز سبب افزایش ژن‌های مخصوص آدیپوسیت بژ در بافت چربی سفید زیر جلدی می‌شود.[۲۷] نیترات بعد از ورود به سلول به نیتریت و سپس به NO احیاء شده و در نتیجه سبب افزایش cGMP[iii] از طریق فعال کردن گوانیلیل سیکلاز محلول می‌شود.[۲۷] cGMP موجب تحریک فرآیند قهوه‌ای شدن بافت چربی سفید و افزایش بیان ژن‌های درگیر در فرآیند قهوه‌ای شدن چربی سفید می‌گردد.[۳۱] نتایج مطالعه حاضر نشان داد که تجویز نیترات سدیم در هر دو دوز منجر به افزایش سطح سرمی NO_X در موش‌های صحرایی ماده می‌گردد که مشابه با مطالعات گذشته در جنس ماده[۱۹] و نر[۹] بود. بنابراین با توجه به بحث صورت گرفته، سازوکار احتمالی در کاهش WAT در مطالعه حاضر می‌تواند ناشی از افزایش سطح سرمی NO_X در این موش‌های صحرایی باشد.

در مطالعه حاضر، در گروه شاهد با افزایش سن، شاخص‌های چاقی شامل BMI، شاخص لی، اندازه‌ی دور شکم و سینه از ۱۸ تا ۲۲ درصد افزایش پیدا کردند. گزارش شده است که مقدار طبیعی BMI در موش صحرایی بین ۰/۴۵ تا ۰/۶۸ گرم بر سانتی‌متر مربع می‌باشد[۳۲] که مطابق با مطالعه‌ی حاضر است (به ترتیب حدود ۰/۵۵ و ۰/۶۵ گرم بر سانتی‌متر مربع در ابتدا و انتهای مطالعه در گروه شاهد). مقدار BMI در انسان در یک دهه گذشته حدود ۰/۴۵ کیلوگرم بر متر مربع افزایش یافته است[۳۳] و نشان داده شده است که افزایش به مقدار کم در BMI (حدود ۱ کیلوگرم بر متر مربع) منجر به افزایش خطر ایجاد بیماری‌های مرتبط با چاقی می‌گردد.[۳۴] در مطالعه حاضر، موش‌های صحرایی تحت درمان با نیترات دارای BMI، شاخص لی، وزن WAT، اندازه‌ی دور شکم و سینه کمتری نسبت به گروه شاهد بودند (۲۵ و ۲۳ درصد برای BMI و ۱۰ و ۱۰ درصد برای شاخص لی، ۵ و ۵ درصد برای شاخص دور شکم و ۸ و ۷ درصد به ترتیب در دوزهای ۲۵۰ و ۵۰۰ میلی‌گرم در لیتر). کاهش شاخص‌های چاقی به دنبال تجویز نیترات از این نظر حائز اهمیت است که گزارش شده کاهش ۱ درصدی BMI در جمعیت عمومی منجر به کاهش بروز بیماری‌های قلبی عروقی می‌گردد.[۳۵]

i - 18F-fluorodeoxyglucose (18F-FDG) positron-emission tomographic and computed tomographic (PET–CT)

ii - Lee

iii -cyclic guanosine monophosphate

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-13]

[DOR: 20.1001.1.16834844.1397.20.5.6.7]

از یافته‌های این مطالعه نتیجه‌گیری می‌شود که تجویز نیترات در دوزهای بالا (۲۵۰ و ۵۰۰ میلی‌گرم در لیتر) در موش صحرایی سالم ماده سبب کاهش شاخص‌های چاقی شامل BMI، شاخص لی، اندازه‌ی دور شکم و سینه و هم‌چنین شاخص آدیپوسیتی می‌گردد؛ این یافته‌ها ممکن است به طور بالقوه برای درمان چاقی و بیماری‌های مرتبط با آن در انسان دارای کاربرد باشد.

سپاسگزاری: نویسندگان مقاله مراتب تشکر و قدردانی خود را از مساعدت و همکاری مرکز تحقیقات فیزیولوژی غدد، پژوهشکده علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی در انجام این پژوهش ابراز می‌دارند.

این پژوهش با حمایت مالی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران با شماره گرنت ۱-۱۴۹۰۶ انجام شده است.

نویسندگان اعلام می‌دارند که هیچ‌گونه تضاد منافعی در پژوهش حاضر وجود ندارد.

References

1. Kelly T, Yang W, Chen CS, Reynolds K, He J. Global burden of obesity in 2005 and projections to 2030. Int J Obes (Lond) 2008; 32: 1431-7.
2. Must A, Spadano J, Coakley EH, Field AE, Colditz G, Dietz WH. The disease burden associated with overweight and obesity. JAMA 1999; 282: 1523-9.
3. Ahima RS. Digging deeper into obesity. J Clin Invest 2011; 121: 2076-9.
4. Kang JG, Park C-Y. Anti-Obesity Drugs: A Review about Their Effects and Safety. Diabetes Metab J 2012; 36: 13-25.
5. Strijdom H, Chamane N, Lochner A. Nitric oxide in the cardiovascular system: a simple molecule with complex actions. Cardiovascular Journal of Africa 2009; 20: 303-10.
6. 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.
7. Gruber HJ, Mayer C, Mangge H, Fauler G, Grandits N, Wilders-Truschnig M. Obesity reduces the bioavailability of nitric oxide in juveniles. Int J Obes (Lond) 2008; 32: 826-31.
8. Gheibi S, Jeddi S, Carlstrom M, Gholami H, Ghasemi A. Effects of long-term nitrate supplementation on carbohydrate metabolism, lipid profiles, oxidative stress, and inflammation in male obese type 2 diabetic rats. Nitric Oxide 2018; 75: 27-41.
9. Varzandi T, Abdollahifar MA, Rohani SAH, Piryaei A, Zadeh-Vakili A, Jeddi S, et al. Effect of long-term nitrite administration on browning of white adipose tissue in type 2 diabetic rats: A stereological study. Life Sci 2018; 207: 219-26.
10. 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.
11. Gilchrist M, Winyard PG, Fulford J, Anning C, Shore AC, Benjamin N. Dietary nitrate supplementation improves reaction time in type 2 diabetes: development and application of a novel nitrate-depleted beetroot juice placebo. Nitric Oxide 2014; 40: 67-74.
12. Roberts LD. Does inorganic nitrate say NO to obesity by browning white adipose tissue? Adipocyte 2015; 4: 311-4.
13. 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.
14. Flegal KM, Kruszon-Moran D, Carroll MD, Fryar CD, Ogden CL. Trends in Obesity Among Adults in the United States, 2005 to 2014. JAMA 2016; 315: 2284-91.
15. Kral JG. Preventing and treating obesity in girls and young women to curb the epidemic. Obes Res 2004; 12: 1539-46.
16. Ghasemi A, Jeddi S. Anti-obesity and anti-diabetic effects of nitrate and nitrite. Nitric Oxide 2017; 70: 9-24.
17. Til HP, Kuper CF, Falke HE. Nitrite-induced adrenal effects in rats and the consequences for the no-observed-effect level. Food Chem Toxicol 1997; 35: 349-55.
18. Akasha M, Kerban, A. Effect of Nitrate on the Body Weight, Food and Water Consumption and Thyroid Hormone in Hybrid Female Rabbits. J Vet Adv 2015; 5: 912-8.
19. Bakhtiarzadeh F, Siavoshi F, Gheibi S, Kashfi K, Samadi R, Jeddi S, et al. Effects of long-term oral nitrate administration on adiposity in normal adult female rats. Life Sci 2018; 210: 76-85.
20. Chaoui AA, Zaki A, Talibi A, Chait A, Derouiche A, Aboussaouira T, et al. Effects of inorganic nitrates on thyroid gland activity and morphology in female rats. Therapie 2004; 59: 471-5.
21. National Toxicology Program. Toxicology and carcinogenesis studies of sodium nitrite (CAS NO. 7632-00-0) in F344/N rats and B6C3F1 mice (drinking water studies). Natl Toxicol Program Tech Rep Ser 2001; 495: 7-273.
22. Zaki A, Ait Chaoui A, Talibi A, Derouiche AF, Aboussaouira T, Zarrouck K, et al. Chait and T. Himmi. Impact of nitrate intake in drinking water on the thyroid gland activity in male rat. Toxicol Lett 2004; 147: 27-33.
23. El-Wakf AM, Hassan A, Elsaid FG, Elsaid A. Hypothyroidism in male rats of different ages exposed to nitrate polluted drinking water. Research Journal of Medicine and Medical Sciences 2009; 4: 160-4.
24. Jahreis G, Hesse V, Rohde W, Prange H, Zwacka G. Nitrate-induced hypothyroidism is associated with a reduced concentration of growth hormone-releasing factor in hypothalamic tissue of rats. Exp Clin Endocrinol 1991; 97: 109-12.
25. Jahreis G, Hesse V, Schone F, Hennig A, Gruhn K. Effect of chronic dietary nitrate and different iodine supply on porcine thyroid function, somatomedin-C-level and growth. Expl Clin Endocrinol 1986; 88: 242–8.
26. Jahreis G, Schone F, Ludke H, Hesse V. Growth impairment caused by dietary nitrate intake regulated via

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-13]
[DOR: 20.1001.1.16834844.1397.20.5.6.7]

hypothyroidism and decreased somatomedin. Endocrinol Exp 1987; 21: 171-80.
27. 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.
28. van Marken Lichtenbelt WD, Vanhommerig JW, Smulders NM, Drossaerts JM, Kemerink GJ, Bouvy ND, et al. Cold-activated brown adipose tissue in healthy men. N Engl J Med 2009; 360: 1500-8.
29. Cypess AM, Lehman S, Williams G, Tal I, Rodman D, Goldfine AB, et al. Identification and importance of brown adipose tissue in adult humans. The New England journal of medicine 2009; 360: 1509-17.
30. Carpentier AC, Blondin DP, Virtanen KA, Richard D, Haman F, Turcotte ÉE. Brown adipose tissue energy metabolism in humans. Front Endocrinol (Lausanne) 2018; 9: 447.
31. Mitschke MM, Hoffmann LS, Gnad T, Scholz D, Kruithoff K, Mayer P, et al. Increased cGMP promotes healthy expansion and browning of white adipose tissue. FASEB J 2013; 27: 1621-30.
32. Novelli EL, Diniz YS, Galhardi CM, Ebaid GM, Rodrigues HG, Mani F, et al. Anthropometrical parameters and markers of obesity in rats. Lab Anim 2007; 41: 111-9.
33. 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.
34. Someya Y, Tamura Y, Kohmura Y, Aoki K, Kawai S, Daida H. Slightly increased BMI at young age is a risk factor for future hypertension in Japanese men. PloS One 2018; 13: e0191170.
35. Wang YC, McPherson K, Marsh T, Gortmaker SL, Brown M. Health and economic burden of the projected obesity trends in the USA and the UK. Lancet 2011; 378: 815-25.

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-13]

[DOR: 20.1001.1.16834844.1397.20.5.6.7]

Original Article

Effects of Long-Term, High Doses of Nitrate Administration on Adiposity Index in Female Rats

Jeddi S, Bakhtiarzadeh F, Gheibi S, Ghasemi A

Endocrine Physiology Research Center, Research Institute for Endocrine Sciences, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, I.R.

e-mail: Ghasemi@endocrine.ac.ir

Received: 15/09/2018 **Accepted**: 12/11/2018

Abstract

Introduction: Despite higher prevalence of obesity in women, the anti-obesity effects of nitrate have mostly been studied in male animals, using low doses of nitrate for short durations. This study aims at determining effects of long-term (6 months), administration of high doses of nitrate on the obesity indices of normal adult female rats. Materials and Methods: Female Wistar rats were divided into 3 groups (n=10/group): Control group received tap water and the two treatment groups received water containing 250 and 500 mg/L sodium nitrate for 6 months. Body weight, food intake, and water consumption were measured weekly. Naso-anal length, body mass index (BMI), Lee index, as well as abdominal and thoracic circumferences were determined every two months. Weights of white adipose tissue (WAT) and brown adipose tissue (BAT) were measured at the end of study and adiposity index was calculated. Results: Administration of nitrate had no effect on food intake but significantly ($p<0.001$) increased water consumption in female rats. Compared to the control group, there was no significant difference in body weight and nasal-to-anal length in the nitrate-treated rats. At the end of study, compared to controls, in nitrate-treated rats, BMI (23%), Lee index (7%), adiposity index (36%), weight of WAT as well as abdominal (5%) and thoracic (6%) circumferences were significantly lower. Weight of BAT was also significantly higher in the interscapular region, i.e 0.23±0.02, 0.39±0.03 and 0.32±0.02 gram in the control and nitrate groups (250 and 500 mg/L), respectively. and in the axillary region 0.24±0.03, 0.33±0.02 and 0.30±0.03 gram in the control and nitrate groups (250 and 500 mg/L), respectively. Conclusion: Nitrate administration prevents increase in adiposity in normal adult female rats, beneficial effects which may be associated with increased browning of WAT.

Keywords: Obesity, Nitrate, Nitric oxide, Adiposity index

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-13]

[DOR: 20.1001.1.16834844.1397.20.5.6.7]