مجله‌ی غدد درون‌ریز و متابولیسم ایران
دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی شهید بهشتی
دوره‌ی نوزدهم، شماره‌ی ۴، صفحه‌های ۳۰۴ ـ ۲۹۰ (مهر ـ آبان ۱۳۹۶)

مقاله‌ی مروری

اهمیت مسیر نیترات- نیتریت- اکسید نیتریک بر فرآیند قهوه‌ای شدن بافت چربی سفید در چاقی و دیابت

طرلان ورزندی[۱]، دکتر سجاد جدی[۲]، دکتر سید 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 گرمازایی 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 نیتریک در پاتوژنز چاقی و دیابت نقش دارد. اکسید نیتریک از L-آرژینین به وسیله آنزیم‌های اکسید نیتریک سنتاز (مسیر کلاسیک) و هم‌چنین مستقل از آنزیم‌های اکسید نیتریک سنتاز، از مسیر نیترات-نیتریت تولید می‌شود. تولید اکسید نیتریک از مسیر نیترات-نیتریت 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-نیتریت-اکسید نیتریک بر قهوه‌ای شدن بافت چربی سفید در چاقی و دیابت است. براساس داده‌های موجود، تجویز نیترات و نیتریت می‌تواند به عنوان یک درمان جدید برای چاقی و دیابت مطرح باشد. نیترات و نیتریت از طریق افزایش اکسید نیتریک، قهوه‌ای شدن چربی سفید را افزایش می‌دهند که به بهبود متابولیسم کمک می‌کند.

واژگان کلیدی: اکسید نیتریک، چاقی، دیابت، بافت چربی سفید، بافت چربی قهوه‌ای، آدیپوسیت بِژ

دریافت مقاله: ۹۶/٤/۲۵- دریافت اصلاحیه: ۹۶/٦/۱٤ ـ پذیرش مقاله: ۹۶/٦/۱۹

مقدمه

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 ۳٦ درصد، بین سال‌های ۱۹٦۲-۲۰۱۰ 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[i] ویژگی‌های چربی قهوه‌ای را را به خود می‌گیرد،[٤] که با تنظیم هومئوستاز انرژی و تبدیل شکل ذخیره‌ای به شکل مصرفی انرژی می‌تواند به طور بالقوه اثرات ضد چاقی و ضد دیابتی داشته باشد.[٤] اکسید نیتریک (NO)[ii] به طور کلاسیک توسط خانواده‌ای از آنزیم‌ها ها به نام NO سنتاز (NOS)[iii] از L- آرژینین تولید می‌شود.[٥] کاهش فعالیت NOS منجر به کاهش ساخت NO و سبب اختلال در هومئوستاز NO در شرایط دیابت و چاقی می‌شود.[٦] 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

i- Brownning

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

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

[DOR: 20.1001.1.16834844.1396.19.4.7.9]

خون جزایر پانکراس می‌تواند ترشح انسولین را تحریک کند.[۷] هم‌چنین NO سبب برداشت گلوکز توسط اندام‌ها می‌شود.[۵] 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-نیتریت-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-نیتریت- 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 ٤١٥ میلیون نفر در جهان در سال ۲۰۱۵ به ٦٤٢ میلیون نفر در سال ۲۰٤۰ خواهد رسید.[۱٤] چاقی عامل خطری برای افزایش بیماری‌های غیرواگیر، مثل دیابت، بیماری‌های قلبی ـ عروقی و سرطان، است.[۱۵] چاقی از مهم‌ترین عوامل ایجاد کننده‌ی دیابت است. شیوع چاقی در افراد بالغ از ۱۳ درصد به ۳٦ درصد بین سال‌های ۱۹٦۲-۲۰۱۰ 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.[۱،۱٦] تغییر سبک زندگی به علت 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 ۲۰۱٤ بیش از دو برابر شده است. در سال ۲۰۱٤، بیش از ۸/۱ بیلیون نفر (۳۹ درصد) از افراد بالای ۱۸ سال در جهان دچار اضافه وزن بودند و حدود ٦۰۰ 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 ٦/۱ 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.[۱٤]

بافت چربی

با توجه به اپیدمی چاقی، تلاش برای درک بیولوژی بافت چربی حائز اهمیت است.[٤] دو نوع بافت چربی، شامل چربی سفید [i] و چربی قهوه‌ای [ii] وجود دارند که در ذخیره و مصرف انرژی عملکرد آنتاگونیستی دارند.[۱۵،۲۰] این دو نوع بافت دارای ۳ نوع آدیپوسیت، (سفید، قهوه‌ای و بِژ)، 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 گرمازایی و ژن‌های مخصوص به خود و سایر خصوصیات دیگر با هم متفاوت‌اند.[۲۳]

جدول ۱- خصوصیات مورفولوژیک چربی سفید، قهوه‌ای و بِژ

مشخصات	آدیپوسیت سفید	آدیپوسیت قهوه‌ای	آدیپوسیت بِژ	منبع
منشأ	پیش‌سازهای مزانشیمی	پیش‌سازهای مزانشیمی	پیش‌سازهای آدیپوسیت سفید- مستقیم از آدیپوسیت سفید بالغ	۳،۲٤
اندازه	سلول‌های بزرگ (۲۵ تا ۲۰۰ میکرومتر)	سلول‌های کوچک (۱۵ تا ٦۰ میکرومتر)	سلول‌ها با اندازه متغیر	۲۵
قطرات چربی	یک واکوئل چربی بزرگ	واکوئل‌های چربی متعدد	واکوئل‌های چربی متعدد در هر آدیپوسیت	۲۰ ،۲٦
تعداد میتوکندری	کم	زیاد	زیاد	۳،۲۷

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

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-13]
[DOR: 20.1001.1.16834844.1396.19.4.7.9]

ادامه جدول ۱

عملکرد اصلی	ذخیره چربی	تولید گرما	تولید گرما	تولید گرما	۳،۲۷
ژن‌های شاخص	لپتین		UCP-1+Zic1	Hoxc9 SHOX2,Cited1,CD137,Tmem26,Tbx1	٤،۱۰
اثر بر چاقی	چاق کننده		ضد چاقی	ضد چاقی	۲۷
مکان آناتومیک	انسان	زیر جلدی – احشایی (اُمنتال، مزانتریک، خلف صفاقی، پریکاردیال (در اطراف قلب)، گونادال) – داخل عضلانی	ترقوه، تحت کتفی، اطراف آدرنال	داخل بافت چربی سفید و بیشتر در نواحی چربی کشاله ران (زیرجلدی) پریکاردیال (در اطراف قلب) و خلف صفاقی (احشایی)	۳،۲۸،۲۹
	موش	زیرجلدی (کشاله ران، پشت، قدام)– احشایی (قلبی، خلف صفاقی، مزانتریک، اپیدیدیمال، اُمنتال)	بین دو کتف، گردنی، آگزیلاری، مدیاستینی، صفاقی	داخل بافت چربی سفید و بیشتر در نواحی چربی کشاله ران (زیرجلدی)، پریکاردیال (در اطراف قلب) و خلف صفاقی (احشایی)	۳۰

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.[٤،۱۵] 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 روی‌هم ۵۰ درصد محتوای کلی سلول‌ها را تشکیل می‌دهند.[۲۲،۳۱] ماکروفاژها در التهاب ناشی از چاقی، نقش مهمی ایفا می‌کنند.[۲۲] 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.[۲۳] 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 لپتین[i]، فاکتور نکروز تومـــوری آلفا[ii]، آدیپونکتـــین[iii] و رزیستین[iv] که با چاقی و حساسیت به انسولین مرتبط است، اشاره کرد.[۲۳]

بافت چربی قهوه‌ای

بافت چربی قهوه‌ای، محل سوزانده شدن چربی و مصرف کردن انرژی است که گرمازایی را تنظیم می‌کند.[٤،۱۵] 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 گرمازایی غیر لرزشی[v] نام نام دارد، استفاده می‌کنند.[۱۳] هم‌چنین چربی قهوه‌ای، ژن‌های مخصوص به خود مانند ZIC1[vi] را نیز بیان می‌کند.[٤] در انسان، چربی قهوه‌ای برای اولین بار و در مرحله‌ی قبل از تولد از پنجمین ماه تکامل جنینی، شروع به تشکیل می‌کند.[۳۲] در گذشته بیان می‌شد که پس از تولد، چربی قهوه‌ای به سرعت در انسان تحلیل می‌رود و در بالغین محدود به ناحیه‌ی گردن می‌شود.[۳۲،۳۳] با این حال مطالعات نشان داده‌اند

i- Leptin
ii -Tumor necrosis factor alpha
iii- Adiponectin
iv- Resistine
v -Non-shivering thermogenesis
vi -Zinc finger protein of the cerebellum

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-13]
[DOR: 20.1001.1.16834844.1396.19.4.7.9]

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"[i] می‌گویند که مشخصات ژنی ژنی متمایز از آدیپوسیت‌های سفید و قهوه‌ای دارند.[۹] 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.[۲۳] آدیپوسیت قهوه‌ای کلاسیک (چربی بین دو کتف)، متفاوت از آدیپوسیت بژ است که طی فرآیند قهوه‌ای شدن از آدیپوسیت سفید ایجاد می‌شود.[۳۸] چربی بژ ممکن است از لحاظ عملکرد نیز متفاوت با چربی قهوه‌ای باشد، به این صورت که علاوه بر فعالیت گرمازایی 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-1[ii] 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 PPARγ[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 گرمازایی 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]، Cited1[vii]، HOXC9[viii] و SHOX2[ix] است که وجه تمایز بین آدیپوسیت بژ با قهوه‌ای و سفید هستند.[۴،۱۰،۳۷]

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 گلوتئوفمورال[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 کشاله‌ی 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-

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

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

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-13]
[DOR: 20.1001.1.16834844.1396.19.4.7.9]

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 مزانتر (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.[۳۰] بافت چربی قهوه‌ای در انسان در ناحیه‌ی ترقوه[i] و تحت کتفی[ii] قرار دارد. این بافت در موش اهمیت بیشتری دارد.[۲۵] چربی قهوه‌ای در موش، شامل چربی قهوه‌ای بین دو کتف (بزرگ‌ترین چربی قهوه‌ای با وزن حدود ۲۰۰ میلی‌گرم)، چربی قهوه‌ای گردنی[iii] (سوسیس مانند است، حدود ۵۰ میلی‌گرم وزن داشته و در حفره‌ای در ناحیه‌ی بافت عضله گردن مخفی است)، چربی قهوه‌ای اگزیلاری (زیر بغل)[iv] (حدود ۱۰۰ میلی‌گرم وزن در زیر ناحیه‌ی شانه)، چربی قهوه‌ای مدیاستنی[v] (حدود ۱۰ میلی‌گرم گرم وزن در داخل قفسه سینه در ناحیه‌ی مدیاستن) و چربی قهوه‌ای اطراف کلیوی (در ناحیه‌ی ناف کلیه[vi]) است.[۳۰]

در مورد توزیع آدیپوسیت‌های بِژ می‌توان گفت که آدیپوسیت‌های بِژ 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.[۳۰] هم‌چنین مشخص شده است که چربی سفید زیرجلدی، ظرفیت بیشتری برای قهوه‌ای شدن دارد.[۳۷]

منشأ آدیپوسیت‌های جنینی و بزرگسالی

گسترش بافت چربی در بزرگسالی از طریق ازدیاد و تمایز پیش‌سازهای آدیپوسیتی، در جهت تولید آدیپوسیت جدید است.[۳] پیش‌سازهای آدیپوسیت‌های قهوه‌ای و سفید از سلول‌های پیش‌ساز مزانشیمی مشتق می‌شوند که این پیش‌سازهای مزانشیمی در دو نوع متفاوت شامل $MYF5^+$ و $MYF5^-$[vii] یافت می‌شوند. MYF5 فاکتور نسخه‌برداری میوژنیک است.[۳۸،۳۸] 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.[۳] آدیپوسیت بِژ در بزرگسالی می‌تواند هم از پیش‌سازهای آدیپوسیت سفید و هم به طور مستقیم از آدیپوست سفید بالغ مشتق شود.[۳]

قهوه‌ای شدن چربی سفید[viii]

چربی قهوه‌ای ساختمانی یا کلاسیک، از ابتدای تولد در بدن وجود دارد، ولی آدیپوسیت بِژ یا قهوه‌ای جدید، به طور عمده در داخل بافت چربی سفید در پاسخ به محرک‌های گوناگون تولید می‌شود؛ وجود این دو نوع آدیپوسیت هم درانسان و هم در موش گزارش شده است.[۳،۱۵،۳۹] چربی سفید تحت تأثیر محرک‌های مختلف در بدن ویژگی‌های بافت‌شناسی و بیوشیمیایی چربی قهوه‌ای را به خود می‌گیرد (که در این حالت به آن قهوه‌ای بِژ 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.[۴۰]

فرآیند قهوه‌ای شدن توسط فاکتورهای تنظیم کننده‌ی هسته‌ای صورت می‌گیرد که از مهم‌ترین این فاکتورها می‌توان به PRDM16[ix]، PPARγ[x] و هم‌چنین PGC-1α[xi] اشاره کرد.[۴] فاکتور رشد فیبروبلاست نوع ۲۱[xii]، ۲۱[xii]، پروتئین مورفوژنتیک استخوانی[xiii]، نوروگولین[xiv]،

i -Clavicle
ii- Subscapular
iii-Cervical
iv -Axillary
v-Mediastinic
vi- Hillum
vii- Myogenic factor 5

viii- Browning
ix- (PRD1-BF1-RIZ1 homologous)-domain containing 16
x- Peroxisome proliferator-activated receptor γ
xi - PPARγ peroxisome proliferator- activated receptor γ coactivator 1α
xii- Fibroblast growth factor
xiii -Bone morphogenetic protein (BMP)
xiv- Neuregulin

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-13]
[DOR: 20.1001.1.16834844.1396.19.4.7.9]

فاکتـــور رشد اندوتلیال عروق[i]، و هورمون‌های تیروئیدی اشاره کرد که بر روند قهوه‌ای شدن اثر دارند.

PPARγ

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

درمان پیش‌ساز آدیپوسیت قهوه‌ای با آگونیست PPAR-γ سبب تقویت تولید آدیپوست قهوه‌ای و نیز موجب فعال شدن فرآیند قهوه‌ای شدن در سلول‌های پیش ساز آدیپوسیت سفید انسانی می‌شود.[۳]

PRDM16

PRDM16 فاکتور تعیین‌کننده‌ی تکوین و گسترش چربی قهوه‌ای و نیز فرآیند قهوه‌ای شدن است؛ افزایش بیان ژن PRDM16 در موش‌های تراریخته[ii] 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 Cidea[iii] و هم‌چنین ژن‌هـــای میتوکندریایی همانند Cox8b[iv] در آدیپوسیت‌های زیر جلدی مشاهده می‌شود.[۴۳،۴۴]

PGC-1

فعال کننده‌های نسخه برداری دیگری مانند PGC-1α و PGC-1β، در القای قهوه‌ای شدن چربی سفید دارای نقش کمکی هستند.[۴۴] نام گذاری PGC-1α، بعد از نقش آن به عنوان کواَکتیواتور با PPARγ انجام شد.[۴] بیان PGC-1α با قرار گرفتن در معرض سرما افزایش می‌یابد[۴۵] و کنترل بیوژنز میتوکندری و تنفس را از طریق القای پروتئین‌های غیر مزدوج کننده و تنظیم فاکتورهای تنفسی هسته‌ای انجام می‌دهد.[۴] اگرچه PGC-1α 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-1α 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 شامـل سرکوب ژن‌های چربی سفید هم می‌شود و در هر دو فرآینـد PPARγ درگیر است؛ لازمه‌ی این سرکوب اتصـال PPARγ به C/EBP[v] و هم‌چنین CtBP[vi] ۱ و ۲ است.[۴] همانند PPARγ، PRDM16 نیز، هم در القای ژن‌های بافت چربی قهوه‌ای و هم در سرکوب ژن‌های بافت چربی سفید (HOXC8[vii]، DPT[ix]، TCF21[viii]) فعالیت می‌کند کـــه با CtBP1 و CtBP2 سبب سرکوب بیان آن‌ها می‌شود.[۴]

UCP-1

UCP-1 به عنوان یک ژن مهم در دیابت و چاقی تلقی می‌شود که در فرآیند گرمازایی 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 گرمازایی 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

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

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

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-13]
[DOR: 20.1001.1.16834844.1396.19.4.7.9]

کالری پایه را دارد که نقش مهم فرآیند قهوه‌ای شدن را نشان می‌دهد.[۲] نقش UCP-1 در کاهش پتانسیل غشاء میتوکندری، کاهش تولید ROS[i] 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 گرمازایی 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.[۳]

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 سایتوکین[ii] 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 گرمازایی را در آدیپوسیت‌های قهوه‌ای بر عهده دارد و هم‌چنین سبب غیر مزدوج تنفس میتوکندریایی و اکسیداسیون گلوکز می‌شود.[۴۰]

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 ٤ 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 گرمازایی بافت چربی قهوه‌ای و بژ می‌شود و به طور عمده در تنظیم تعادل انرژی نقش دارد. BMP علاوه بر فعالیتی که در مسیر سیگنالینگ سلول‌های غیر بالغ دارد، در تمایز نورون‌ها و آدیپوسیت‌های بالغ نیز نقش دارد.[۵۶]

نوروگولین-٤ (Nrg4)

بافت چربی قهوه‌ای می‌تواند نقش مهمی در تعادل انرژی و متابولیسم ایفا کند.[۵۷] Nrg4 یک عامل اندوکرین 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 B[iii]:

این فاکتور در سطوح بالا در چربی قهوه‌ای بیان و در تنظیم رگ‌زایی، گرمازایی 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 متابولیکی می‌شود.[۳۶،۵۹]

هورمون‌های تیروییدی

علاوه بر نقشی که در سیستم عصبی خودمختار دارند، در گرمازایی بافت چربی قهوه‌ای عملکرد دارند؛ در آدیپوسیت‌های قهوه‌ای (نه سفید)، دِیدیناز نوع ۲ که توسط نوراپی‌نفرین کنترل می‌شود، قادر به تولید تری‌یدو تیرونین از تیروکسین است. T3[iv] از طریق افزایش بیان ژن UCP-1 1 سبب ایجاد گرمازایی 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 آدیپوسیت بژ است.[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.[۴۰] دیگر کانال یونی، یعنی TRPV4[vi]، یک تنظیم کننده‌ی منفی در فرآیند قهوه‌ای شدن بافت چربی سفید است که مهار کننده‌های دارویی این

i -Reactive oxygen species
ii -Cytokines

iii-Vascular endothelial growth factor (VEGF) A and B
iv -Triiodothyronine
v-Transient receptor potential melastin 8
vi -Transient receptor potential vanilloid-4

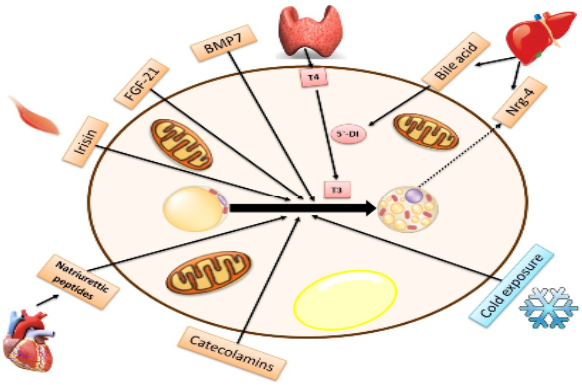
[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-13]
[DOR: 20.1001.1.16834844.1396.19.4.7.9]

کانال یونی، سبب افزایش فعالیت ژن‌های گرمازایی 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 گرمازایی مانند UCP-1 و PPARγ 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 گرمازایی در بافت چربی قهوه‌ای از طریق اندرکنش با مسیر هورمون‌های تیروئیدی می‌شوند؛ اسیدهای صفراوی از طریق سیگنالینگ TGR5[i] منجر به افزایش cAMP شده که باعث افزایش فعالیت دِیدیناز در بافت چربی قهوه‌ای و در نهایت تولید تری‌یدوتیرونین بیشتر می‌شوند که به نوبه‌ی خود سبب افزایش بیان ژن UCP-1 می‌شوند.[۶۰]

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 بژ نقش دارد)[۶۶] و BAIBA[ii] (یک مولکول قهوه‌ای کننده که از عضلات در حال انقباض ترشح می‌شود) نیز در قهوه‌ای شدن چربی سفید نقش دارند.[۶۷]



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

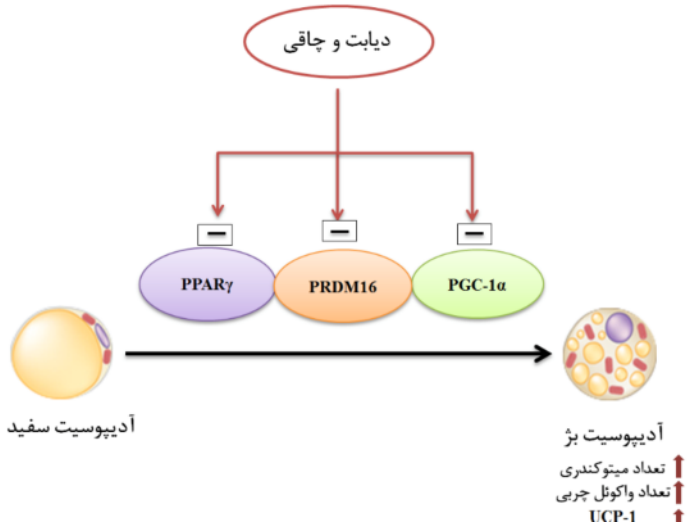
شکل ۱- مکانیسم اثر فاکتورهای مؤثر در فرآیند قهوه‌ای شدن

اثر دیابت و چاقی بر فرآیند قهوه‌ای شدن

بافت چربی قهوه‌ای و بِژ 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.[۳] در شرایط چاقی، تنظیم کننده‌های گرمازایی دچار تغییر می‌شوند.[۶۸] فاکتورهای تنظیم کننده‌ی 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-1α در بافت چربی، دیده می‌شود.[۴۱،۴۶،۷۰] کاهش سطح mRNAی PPARγ 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 بِژ 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 آگونیست PPARγ می‌تواند اثرات چاقی را کاهش دهد.[۴۱] Rosiglitazone و هم‌چنین مِتفورمین، سبب افزایش سطح mRNAی PRDM16 و پروتئین آن در بافت چربی می‌شوند.[۴۱] این نتایج با تجویز سایمتیدین (بلوک کننده‌ی 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.[۶۳]

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

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-13]
[DOR: 20.1001.1.16834844.1396.19.4.7.9]



PPARγ: Peroxisome proliferator-activated receptor γ, PRDM16: (PRD1-BF1-RIZ1 homologous)-domain containing 16, PGC-1α: PPARγ peroxisome proliferator- activated receptor γ coactivator 1α, 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[i] و سیگنالینگ cGMP در عملکردهای فیزیولوژیک در بدن نقش دارد.[۱۳] در ابتدا NO به عنوان یک فاکتور رشد مشتق شده اندوتلیالی (وازودیلاتوری) 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،۲۵،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[ii] 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، cNOS[iii] 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.[۵،۸۴] در شرایط فیزیولوژیک به نظر می رسد 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 آبشار سیگنالینگ cGMP فعالیت می‌کند.[۲۱،۸۵] NO سبب مهار تحریک بیان دو ژن آدیپوژنیک UCP-1 و PPARγ در پری‌آدیپوسیت قهوه‌ای موش می‌شود.[۵] نقش

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

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-13]
[DOR: 20.1001.1.16834844.1396.19.4.7.9]

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.[۸۳،۸۶] به این صورت که NO با افزایش جریان خون بافت‌ها، سبب افزایش برداشت گلوکز توسط عضله و بافت چربی می‌شود.[۳۳] هم‌چنین NO با افزایش آنزیم‌های لیپوژنیک، موجب تجمع لیپید در آدیپوسیت‌های سفید موش می‌شود.[۵] 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 گشادی عروقی مرتبط با سرما نقش داشته باشد.[۲۱]

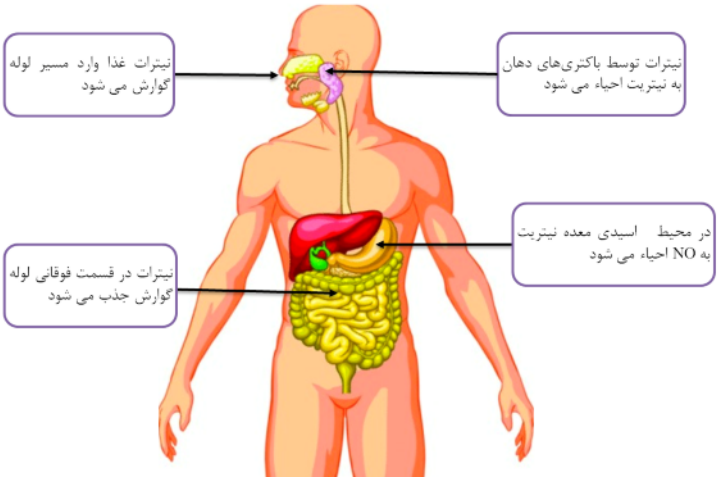
مسیر نیترات–نیتریت–اکسید نیتریک

علاوه بر مسیر NOSs، در سال ۱۹۹٤ لاندبرگ و همکارانش مسیری جدید و در ابتدا به صورت مسیر تماماً غیرآنزیمی برای تولید NO از نیترات و نیتریت در بدن توصیف کردند که باعث ایجاد تردید در ایده‌ی قدیمی مبنی بر مضر بودن نیترات و نیتریت 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–نیتریت–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 ٦٥ درصد این نیترات در ادرار دفع می شود،[۹۱] اما حدود ۲۵ درصد به غدد بزاقی می‌رود و در بزاق تجمع می‌یابد.[۹۲،۹۳] باکتری‌های موجود در دهان نیترات را به نیتریت احیا می‌کنند.[۹٤] نیتریت سپس وارد محیط اسیدی معده می‌شود و به NO، احیاء می‌شود.[۸۸،۹۵] فعالیت این مسیر به وسیله‌ی عوامل احیاء کننده در رژیم غذایی، مانند ویتامین C و پلی فنول افزایش می‌یابد.[۱۳،۹٦] پس از توصیف مسیر غیرآنزیمی احیای نیترات به نیتریت به NO، جانسون[i] و همکارانش یک فرآیند آنزیمی توسط اکسیدوردوکتاز گزانتین (XOR)[ii] برای احیای نیترات به NO را در بافت پستانداران شناسایی کردند.[۱۲] این مسیر آنزیمی، جایگزین مناسبی برای تولید نیتریت و NO از رژیم غذایی همراه با نیترات، که جدا از مسیر بزاقی است، را فراهم می-کند.[۱۳] جانسون و همکارانش هم‌چنین پیشنهاد کردند که احیای آنزیمی نیترات توسط XOR از مسیر بزاقی برای تولید NO از نیترات حداقل در موش‌ها مهم‌تر است. با توجه به این که نیتریت پلاسما در هر دو موش germ-free و wild type تا حدی با غلظت مشابه افزایش می‌یابد، دلالت بر وجود مکانیسم غیر باکتریایی در احیای نیترات در هنگام اختلال مسیر بزاقی نیتریت، دارد؛ با این حال، Govoni و همکاران نشان دادند که استفاده از دهان شویه‌ی ضد باکتریایی در انسان سبب کاهش غلظت نیتریت پلاسما می-شود 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 احیای 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 اتوکرین و پاراکرین سبب وقوع تغییرات فیزیولوژیک شود،[۷،۱۳] ولی نیمه عمر نیتریت حدود ۱۱۰ ثانیه و نیمه عمر نیترات حدود ۸ ساعت در خون انسان است.[۷،۹۸] بنابراین نیترات و نیتریت نسبت به NO بسیار پایدار هستند و می‌توانند در خون گردش کنند و با مسیر نیترات–نیتریت–اکسید نیتریک تبدیل به NO شوند و عملکرد اندوکرین داشته باشند.[۱۳،۸۷،۹۹]

i- Jansson
ii-Xanthine oxidoreductase

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-13]
[DOR: 20.1001.1.16834844.1396.19.4.7.9]



شکل ۳- مسیر هضم وجذب نیترات موجود در مواد غذایی

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.[۱۰۰] 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.[۱۰۱،۱۰۲] 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.[۷۵،۹۸،۱۰۲،۱۰۳] نیترات‌های آلی مثل ایزوسورباید مونونیترات در طولانی مدت موجب تخریب اندوتلیال و تاکی‌فیلاکسی (کاهش پاسخ درمانی به دنبال تجویز مکرر) دهنده‌های نیترات می‌شوند؛[۱۰۴] بنابراین استفاده از نیترات‌های آلی در شرایط بالینی بسیار محدود شده است.[۱۰۵]

درمان با نیترات/نیتریت معدنی در انسان و جوندگان اثرات شبیه به NO دارد.[۱۲] NO در ترشح و سیگنالینگ انسولین نقش دارد و سبب افزایش انتقال گلوکز در عضله‌ی اسکلتی موش صحرایی می‌شود.[۱۰۰] هم‌چنین تجویز L- آرژینین که پیش ساز NO است، در بیماران دیابتی سبب افزایش حساسیت به انسولین می‌شود.[۱۰۰] 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 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.[۱۰۳] 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.[۱۰۷] غیبی و همکارانش اخیراً گزارش کردند که تجویز مزمن نیتریت 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.[۳۷] 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.[۱۳]

لی[i] 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.[۳۷] نیترات به صورت وابسته به دوز، سبب افزایش بیان ژن‌های مخصوص آدیپوسیت قهوه‌ای، شامل ژن‌های UCP-1، Cidea, PGC-1α و CYCS[ii] در چربی اپیدیدیم سفید کشاله‌ی ران، هم‌چنین سبب افزایش ژن‌های مخصوص آدیپوسیت بژ شامل Tbx1, Tmem26 و CD137 و سبب افزایش فعالیت آنزیم سیترات سنتاز

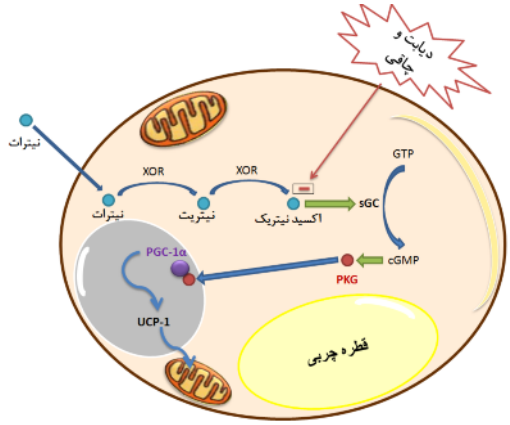
i -Lee
ii- Mitochondrial electron transport chain component cytochrome c

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-13]
[DOR: 20.1001.1.16834844.1396.19.4.7.9]

(شاخص تراکم میتوکندری) در بافت چربی سفید زیر جلدی می‌شود.[۳۷] نیترات بعد از ورود به سلول به نیتریت و سپس به NO احیاء می‌شود؛ سپس NO سبب افزایش cGMP از طریق فعال کردن گوانیلیل سیکلاز محلول می‌شود.[۳۷] نیترات غذایی سبب افزایش غلظت cGMP در گردش خون انسان می‌شود.[۱۰۵] 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] میتشکه[i] 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-1α و دیگر ژن‌های مخصوص فرآیند گرمازایی، مثل UCP-1، می‌شود.[۵۹] 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 رُفتگرهای NO و هم‌چنین مهارکننده‌های XOR، سبب مهار القای بیان ژن‌های آدیپوسیت قهوه‌ای می‌شود. فعال کننده‌های تولید نیتریت 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.[۱۳]

همان‌طور که در شکل ٤ 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 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.[۳۷]



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

cGMP, Cyclic guanosine monophosphate; GTP, Guanosine-5'-triphosphate; PGC-1α, PPARγ peroxisome proliferator- activated receptor γ coactivator 1α; 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 نیتریت به عنوان دهنده‌های NO در درمان دیابت و چاقی مفید است. یکی از مکانیسم‌های عملکرد نیترات و نیتریت در دیابت و چاقی، اثر بر قهوه‌ای شدن بافت چربی سفید است که با نتایج متابولیکی مفید همراه است. نیترات و نیتریت از طریق افزایش NO، بیان ژن‌های مؤثر بر روند قهوه‌ای شدن مانند UCP1 و PGC-1α را افزایش می‌دهند و هم‌چنین سبب افزایش بیوژنز میتوکندری می‌شوند. اثرات نیترات و نیتریت بر روند قهوه‌ای شدن چربی سفید می‌تواند مبنایی برای مداخله‌ای با پایه‌ی تغذیه‌ای تلقی شود، چون دوزهایی از نیترات و نیتریت که سبب قهوه‌ای شدن می‌شوند، در سبزیجاتی مانند اسفناج و کاهو قابل دسترسی هستند.

i- Mitschke

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.

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-13]
[DOR: 20.1001.1.16834844.1396.19.4.7.9]

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, Bostrom 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, Randeva 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.

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

[DOR: 20.1001.1.16834844.1396.19.4.7.9]

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 Inves 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. Pfannenberg 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 Nat 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.

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

[DOR: 20.1001.1.16834844.1396.19.4.7.9]

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. Intragastric 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, Kruithoff K, Mayer P, et al. Increased cGMP promotes healthy expansion and browning of white adipose tissue. FASEB J 2013; 27: 1621-30.

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

[DOR: 20.1001.1.16834844.1396.19.4.7.9]

Review Article

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

Varzandi T[1], Jeddi S[2], Haeri Rohani SA[1], Ghasemi A[2]

[1]Department of Physiology, Faculty of Sciences, Tehran University, Tehran, Iran, [2]Endocrine 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 homoeostasis. 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

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

[DOR: 20.1001.1.16834844.1396.19.4.7.9]