



DERLEME
REVIEW ARTICLE
CBU-SBED, 2022, 9(2): 334-340

Diyet Polifenollerinin Kahverengileşme ve Kahverengi Yağ Dokusu Aktivitesi Üzerine Etkileri

Effects of Dietary Polyphenols on Browning and Brown Adipose Tissue Activity

Ezgi Nur Çınar¹, Azad İlhan², Mercan Merve Tengilimoğlu Metin²

¹İzmir Tınaztepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, İzmir, Türkiye.
²Hacettepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Ankara, Türkiye.

e-mail: ezgi.cinar@tinaztepe.edu.tr, azadilhan@hacettepe.edu.tr, tengilimoglu@hacettepe.edu.tr,

ORCID: 0000-0001-9620-6748

ORCID: 0000-0002-9614-5620

ORCID: 0000-0003-0363-5645

*Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Mercan Merve Tengilimoğlu Metin

Gönderim Tarihi / Received:09.10.2021

Kabul Tarihi / Accepted: 28.03.2022

DOI: 10.34087/cbusbed.1007421

Öz

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) dünya yetişkin nüfusunun yaklaşık %13'ünün obez olduğunu belirtmektedir. Bu durum obeziteyi ve komplikasyonlarını, en önemli küresel halk sağlığı endişelerinden ve önlenbilir hastalıklardan biri haline getirmektedir. Beslenme, obezitenin önlenmesinde ve yönetiminde kilit role sahiptir. Birçok çalışma, besin kaynaklı öğelerin (özellikle polifenollerin) obezitenin önlenmesinde ve yönetiminde rol oynayabileceğini göstermektedir. Yetişkin insanlarda aktif kahverengi yağ dokusu varlığının tespiti ve kahverengi yağ dokusunun (KYD) aktivasyonu yoluyla enerji harcaması, obezite yönetiminde umut verici bir yöntem olarak gösterilmektedir. Polifenollerle ilişkilendirilen bazı anti-diyabetik ve obeziteyi önlemeye yönelik aktivitelerin, enerji harcaması üzerinde olumlu etkileri olabileceği düşünülmektedir. Bu derleme enerji harcamasının kahverengileşme yoluyla düzenlenmesinde bazı polifenollerin olası etkilerini değerlendirmektedir.

Anahtar Kelimeler: Kahverengi yağ dokusu, beyaz yağ dokusu, kahverengileşme, diyet polifenolleri

Abstract

The World Health Organization (WHO) states that about 13% of the world's adult population is obese. This makes obesity and its complications one of the most important global public health concerns and preventable diseases. Nutrition has a key role in the prevention and management of obesity. Many studies show that food-derived elements (especially polyphenols) may play a role in the prevention and management of obesity. The determination of the presence of active brown adipose tissue in people and the expenditure of energy through the activation of brown adipose tissue (BAT) is shown as a promising method in the management of obesity. It is believed that some anti-diabetic and obesity-preventing activities associated with polyphenols may have a positive effect on energy expenditure. This review assesses the possible effects of some polyphenols on the regulation of energy expenditure through browning.

Key Words: Brown adipose tissue, white adipose tissue, browning, diet polyphenols.

Yağ dokusu, besinlerden alınan aşırı enerjinin ana depolanma şeklidir. İnsanlığın besinlere erişimi geçmiş yüzyıllara göre artmıştır ve bu durum beslenme alışkanlıklarını önemli ölçüde değiştirmiştir. Beslenme alışkanlıklarındaki değişimle beraber obezite epidemik bir salgın haline

gelmiş ve en yüksek obezite oranları batı ülkelerinde kaydedilmiştir [1]. Batı toplumlarında obezitenin (özellikle visceral obezite); tip 2 diyabet, kalp hastalığı, hipertansiyon, çeşitli kanser türleri ve birçok olumsuz sağlık sonuçlarını içeren metabolik sendroma katkıda bulunduğu kabul edilir. Dünya

Sağlık Örgütü (DSÖ) dünya yetişkin nüfusunun şu anda yaklaşık %13'ünün obez (beden kütle indeksi en önemli küresel halk sağlığı endişelerinden biri haline getirmektedir [3]. Obezite patogenezi son derece karmaşık olmasına rağmen obezite epidemisinin temel nedeni artan enerji alımının enerji harcamasından uzun süreli yüksek olma durumudur [4]. Bu nedenle, enerji harcamasını ve iyi sağlık halini artırmaya yönelik stratejiler vücut ağırlığı yönetiminde kullanılmaya devam edilmektedir [3].

ağ dokusu; metabolik fonksiyonlarına, anatomik dağılımlarına ve depolarının farklı kökenlerine göre beyaz, kahverengi ve bej olmak üzere üç tip olarak sınıflandırılmaktadır. Obezite ile mücadelede yeni potansiyel stratejilerden biri, beyaz yağ dokularının “kahverengileşmesi” yoluyla fazla yağın “yakılması” yöntemidir [5]. Kahverengi yağ dokusunun (KYD) aktivasyonu yoluyla enerji kaybı, obezite yönetimi için umut verici bir strateji olarak görülmektedir. Daha öncelerde fonksiyonel KYD sadece yeni doğan bireylerde ve kemirgen hayvanlarda soğuk ortama uyum sağlama mekanizması olarak görülüyordu [6]. Son dönemde yetişkin bireylerin fonksiyonel KYD'na sahip olduklarını gösterilmiş ve bu durum KYD gelişimine büyük ilgi duyulmasını sağlamıştır [7]. KYD'nun enerji harcamasındaki rolü, enerjiyi ısı olarak açığa çıkarma yeteneğine dayanır ve kahverengi adipozitlerdeki uncoupling protein 1 (UCP1)'in ekspresyonuna bağlıdır [6]. UCP1, kahverengi adipozitlerde mitokondrinin iç mitokondriyal zarında bulunan bir transmembran proteindir ve Adenozin trifosfat (ATP) üretimini lipitlerin ve karbonhidratların katabolik yollarından ayırarak adaptif termogeneze katılır [1].

Besin kaynaklı bileşenlerin (özellikle polifenollerin), obezite komorbiditelerinin önlenmesinde ve yönetilmesinde enerji harcaması üzerine olumlu etkileri sayesinde rol oynayabileceği gösterilmektedir [5, 8]. Diyet polifenollerini lipoliz ve yağ asidi β-oksidasyonunu artırarak, lipogenezi azaltarak ve yağ dokusunu modüle ederek obezitenin gelişimini önleyebilir [9]. Bu derlemede; enerji harcamasının KYD aktivasyonu yoluyla düzenlenmesinde polifenollerin olası etkileri değerlendirilmektedir.

1.1. Yağ Dokusu Türleri

Yağ dokuları fonksiyonlarına ve morfolojilerine göre beyaz ve kahverengi olmak üzere iki alt kategoriye ayrılmaktadır [10]. BYD ve KYD antagonistik fonksiyonlara sahiptir. Kahverengi yağ enerji harcarken beyaz yağ enerji depolar [3]. BYD yetişkinlerde vücut ağırlığının yaklaşık %20'sine denk gelen ana yağ depo biçimidir. Vücut tarafından enerji substratı olarak kullanılacak serbest yağ asitleri ve gliserol üretimini sağlayan lipolizi gerçekleştirir. Ayrıca çeşitli metabolik süreçlerin düzenlenmesinde yer alan sitokinlerin ve adipokinlerin salınmasını sağlayan endokrin fonksiyonlara sahiptir. Obez bireylerde BYD artışı, pro-inflamatuar bir süreçle ilişkilidir [11]. KYD ise küçük memelilerde (insanlar için özellikle bebeklerde) soğukla uyarılma olmaksızın ortam sıcaklıklarında vücut iç

(BKİ) >30 kg/m²) olduğunu belirtmektedir [2]. Bu durum; obeziteyi ve obezitenin komplikasyonlarını sıcaklığını sabit tutmasını sağlayan termogenik bir dokudur [4, 12]. KYD, BYD'den belirgin şekilde farklıdır [12]. Beyaz adipozitler esas olarak tek bir büyük, sadece birkaç mitokondriye sahip küre şeklinde lipit damlacığından oluşurken kahverengi adipozitler hücre başına çoklu lipit damlacıkları içerir ve yüksek oksidatif kapasiteye sahip, iç zarında UCP1 bulunduran mitokondriler ile doludur [12, 13]. Dolaşımdan büyük miktarlarda glikoz ve lipit kullanarak negatif enerji dengesini artırabilen termogenezin temel organı olan KYD, kemirgenlerde yüksek ve büyük memeli hayvanlarda düşük miktarda bulunur [4, 14]. Yetişkin insanlarda KYD'nin önemli fizyolojik aktivitesi yoktur ancak son dönemde aktif KYD'nin ve yeni termogenik adipozitlerin oluşumunu düzenleyen çeşitli transkripsiyon faktörlerinin bulunması, bu yağ dokusunun artırılmasını ve tedavi yöntemi olarak kullanılmasını gündeme getirmektedir [14]. KYD supraklaviküler, boyun, paravertebral ve suprarenal bölgelerde bulunur [4].

Brite/bej adipozitler, kemirgenlerde ve insanlarda görülen üçüncü tip yağ hücresidir [15]. Uzun süreli soğuk maruziyeti gibi belirli koşullar altında, bazı BYD depolarında (esas olarak subkutan beyaz yağda) dağınık şekilde bulunabilirler [11, 16]. Bu hücreler, beyaz adipozitlerin öncüllerinden türetilir ve beyaz adipozitlere kıyasla kahverengi adipozitlere yakın metabolik özelliklere sahip fenotip gösterirler [11]. Klasik kahverengi adipozitlerle aynı hücre morfolojisine ve fonksiyonuna sahiptir [12, 17]. Bununla birlikte, bej hücreler UCP1'i eksprese eder ve kahverengi adipozitlere benzer multiloküler yağ damlacıkları içerir [15]. Bej adipozitlerin aktivasyonu, BYD'nin kahverengileşmesi olarak bilinen bir süreç olan, soğuk stres veya soğuk stresi taklit eden β3-adrenoseptör (β3-AR) agonisti tarafından belirgin şekilde uyarılır [16]. Yağ dokularının temel fizyolojik, biyokimyasal ve morfolojik özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir [18].

1.2. Termogenez ve Beyaz Yağ Dokusunun Kahverengileşmesi

KYD son yıllarda termogenezin temel bölgesi olarak kabul edilmiştir. Bu fizyolojik süreç, soğukla uyarılma olmaksızın oluşan kas kasılmalarıyla metabolik substratların ısı sağlamak için oksidasyonunu ifade etmektedir. ATP üretimini mitokondriyal solunumdan ayırma ve protonların matrise yeniden girmesine izin verme yeteneğine sahip olan kendisine özgü UCP1 aktivasyonu yoluyla büyük miktarlarda depolanmış enerjiyi ısı olarak dağıtmada etkin rol oynar [3]. UCP1'in aktivasyonu sadece KYD'nun aktivasyonu değil, aynı zamanda genellikle sadece beyaz adipozitler içeren yağ dokusu depolarında kahverengi adipozit benzeri hücrelerin ortaya çıkmasıyla olur. Bu süreç, “BYD'nun kahverengileşmesi” olarak adlandırılır [19]. BYD'nin kahverengileşmesi esas olarak sempatik stimülasyon ve norepinefrin (NE) ile β3-AR'nin etkileşimi sayesinde meydana gelir ve termogenik

Tablo 1. Yağ dokusu alt türlerinin genel özellikleri [18]

	Beyaz yağ doku	Kahverengi yağ doku	Bej yağ doku
Lokalizasyon	- Subkutan - İntraabdominal - Epikardiyal - Gonadal	- İnterskapular - Paravertebral - Perirenal - Servikal - Subbraklavikular	Uygun uyarılarla BYD depolarında ortaya çıkar
Morfoloji	Küresel	Eliptik ve beyazdan küçük	Küresel
Hücre kompozisyonu	- Tek yağ damlacığı - Az mitokondri - Basık periferel çekirdek - Küçük endoplazmik retikulum	- Çok sayıda küçük yağ damlacıkları - Çok sayıda mitokondri - Oval merkezi çekirdek	- Uniloküler morfoloji ama küçük yağ damlacıkları - Uyarı sonrası mitokondri ortaya çıkar
Fonksiyon	Enerji depolama	Enerji harcama ve ısı üretimi (soğukla uyarılma olmaksızın)	Termojenik potansiyel
UCP1	Tanımlanmamış	Pozitif	Uyarı sonrası pozitif

proteinlerin ekspresyonu (özellikle UCP1'in) ile sona eren bir sinyal iletim kaskadını başlatır [1]. Soğuğa maruz kalma, KYD'da büyük bir termojenik tepki oluşturduğundan en etkili sempatik aktivatördür [11]. Sempatik sinir sisteminin (SSS) NE salgılamasına neden olur ve AR- β 3 aktivasyonu yoluyla insanlarda KYD termogenezini uyarır [10]. AR- β 3, termogenez yolağının ana reseptörüdür [20]. Bununla birlikte, AR- β 3'ün soğuk tedavisi veya doğrudan farmakolojik aktivasyonu insanlarda yapılan müdahaleler için uygun yaklaşımlar değildir; çünkü AR- β 3 agonist tedavilerinin kardiyovasküler hastalık riskini arttırdığı gösterilmiştir [10]. AR- β 3 bağlanması, adenilat siklaz (AC) tarafından siklik adenozin monofosfat (cAMP) oluşumunu uyarır. Artan hücre içi cAMP konsantrasyonları, trigliserit hidrolizi için hormona duyarlı lipazı (HSL) ve perilipini fosforile eden protein kinaz A'yı (PKA) aktive eder [21]. Salınan serbest yağ asitleri (SYA) daha sonra karnitin palmitoiltransferaz 1 (CPT1) yoluyla mitokondrilere aktarılır. Mitokondride, SYA UCP1'i aktive eder ve yağ asidi oksidasyonu elektron taşıma sistemi (ETS) için kofaktörler üretir. UCP1, ısı üretmek için ETS tarafından oluşturulan proton gradiyentini kullanır ve bu nedenle enerji harcar [6, 22].

Termogenezin direkt aktivasyonuna paralel olarak NE stimülasyonu, termogenez için önemli olan genlerin transkripsiyonel regülasyonuna yol açar. Aktive edilmiş PKA, transkripsiyon faktörü cAMP yanıt elemanı bağlayıcı proteini (CREB) ve p38 mitojenle aktive edilen protein kinazı (MAPK) fosforile ve aktive eder. Buna karşılık, p38 MAPK, UCP1 ekspresyonunu indüklemek için aktive edici transkripsiyon faktörü 2 (ATF2) veya peroksisom proliferatörüyle aktive olan reseptör gamma

koaktivatör 1 α (PGC-1 α) gibi transkripsiyon faktörlerini fosforile eder [6]. PGC1- α , mitokondriyal biyogenez ve peroksisom proliferatör aktive reseptörlerin (PPAR) aktivasyonunu destekleyen önemli etkilere sahiptir. Tüm PPAR izoformları (α , β ve γ) UCP1 transkripsiyonu ile ilişkilidir. PPAR- γ , kahverengi adipozit farklılaşması sırasında UCP1 transkripsiyonunu düzenler; ancak olgun aktive kahverengi adipozitlerde baskılanır. Farklılaşmadan sonra PPAR- α , olgun kahverengi adipozitlerde UCP1 düzeylerini kontrol eder. PPAR- γ kahverengileşmede rol oynasa da, PPAR- α , CPT1 ile ilişkili genlerin transkripsiyonunu aktive etmede çok önemli göreve sahiptir. Bu da β -oksidasyonu tetikler (21). UCP1'in yüksek ekspresyonuna yol açan PKA'ya bağlı transdüksiyon yollarından biri de, adrenerjik yanıtı güçlendiren ve PGC-1 α 'yı uyarıcı silent information regulator type 1 (SIRT1)'dir. Bu yollar ayrıca kahverengi benzeri bir fenotipe ulaşmada temel olan mitokondriyal biyogenezde de rol oynar [1].

1.3. Diyet Polifenoller ve Kahverengileşme

Diyet polifenoller meyve, sebze, tahıl, çay, uçucu yağlar ve bunların türetilmiş yiyecek-içecekleri gibi insan diyetlerinde bulunan doğal antioksidanların ve kemopreventif ajanların en önemli gruplarından biridir. "Fenolikler" terimi, bir hidroksil grubu taşıyan aromatik bir halkaya sahip bileşikler olarak yorumlanabilirken, "poli-fenoller", birden fazla hidroksil grubu taşıyan bir veya daha fazla aromatik halkaya sahip olabilir. Fakat bu iki terim çoğu literatürde birbirinin yerine kullanılabilir, bu nedenle benzer şekilde ele alınacaktır [23]. Polifenoller antioksidan özelliklerine ek olarak kahverengileşmeyi etkileyen spesifik sinyalleme

özelliklerine sahiptir [24]. Bu özelliklerini 5'-adenozin monofosfat (AMP) ile aktive edilmiş protein kinaz (AMPK), SIRT1 ve PGC1- α gibi yolakları aktifleştirerek gösterdiği ileri sürülmektedir [25]. Polifenollerin mitokondriyal süreçleri modüle etme yeteneğinin son yıllarda önem kazanmasıyla bazı polifenoller mitokondriyal biyogenezi, ATP sentezini ve termogenezi düzenleyen yolları modüle edebilen moleküller olarak tanınmaktadır [26].

1.3.1. Kapsaisin ve kapsinoidler

Kapsaisin, acı biber içeren *Capsicum* cinsine ait bitki türlerinde bulunan bir alkaloiddir. Acı biberin yakıcı hissinden sorumlu olan bu bileşiğin BYD kahverengileşmesini uyarma yeteneği uzun yıllardır bilinmektedir [1]. Küçük kemirgenlerde ve insanlarda yüksek enerji harcaması, termogenez ve yağ oksidasyonu, yüksek dozlarda (yaklaşık 10 mg/gün) kapsaisin ve kapsinoidlerin verilmesiyle gösterilmiştir [10]. Kapsaisin, kahverengi preadipozitin farklılaşmasını, kahverengi adipozit fonksiyonunu veya her ikisini de doğrudan etkileyebilir [27]. Ayrıca transkripsiyonel düzeyde aktiftir, çünkü PPAR α , PPAR γ , SIRT1 ve PGC1- α 'nın ekspresyonunu artırır. PPAR α 'ın artan ekspresyonu adipozitin artan lipolitik aktivitesi ile ilişkilidir [28].

Kapsinoidlerin KYD aktivitesini uyardığı mekanizmalar, kapsaisin kaynaklı enerji metabolizması değişikliklerini inhibe eden β -adrenerjik blokerler ve AR- β 3 aktivasyonunu içerir. Kapsinoidler, SSS aktivasyonu ve katekolamin sekresyonu yoluyla hem doğrudan agonistik β -adrenerjik etkiler hem de dolaylı β -adrenerjik etkiler gösterebilir [10].

Kapsaisin ve kapsinoidlerin birincil etki bölgesi, ağız boşluğu ve gastrointestinal sistemdeki duyu nöronları üzerinde bulunan transient receptor potential vanilloid1 (TRPV1)'dir [29]. Bir kapsaisin reseptörü olan TRPV1'in kahverengi yağ dokusunda eksprese edildiği ve kahverengi preadipozitin farklılaşması sırasında ekspresyon seviyesinin arttığı, interskapular KYD örnekleri alınmış farelerle yapılan bir in vitro çalışmada gösterilmiştir [27].

Kapsaisinin BYD'de kahverengi yağa özgü termogenik UCP-1'in ve PPAR- γ 1 koaktivatörünün ekspresyonunu arttırdığı görülmüştür. Kapsaisin, SIRT1 ekspresyonunu ve aktivitesini, TRPV1 kanalına bağlı hücre içi Ca²⁺'nin yükselmesi ve Ca²⁺ / kalmodulin ile aktifleştirilmiş protein kinaz 2 ve AMPK'nin fosforilasyonu yoluyla uyararak BYD'nin kahverengileşmesini uyarmıştır. Ayrıca, PPAR- γ ve pr domaini içeren protein 16 (PRDM16)'nın SIRT1'e bağlı deasetilasyonunu uyarış ve BYD'nin kahverengileşmesini sağlamak için PPAR- γ -PRDM16 etkileşimini kolaylaştırmıştır. Ancak sonuçta diyet kapsaisini, fareleri obeziteden koruyamadığı bildirilmiştir [28].

Sağlıklı erkekler üzerinde yapılan randomize, plasebo kontrollü, tek kör, çaprazlama bir çalışmada bireylere ince giysiler giyerken 2 saat boyunca soğuk maruziyeti uygulanmıştır. Kapsinoidlerin oral yoldan alınmasından sonra tüm vücut enerji harcaması ve cilt sıcaklığı, sıcak koşullar altında 2 saat boyunca ölçülmüştür. Çalışmanın

sonucunda kapsinoid alımının insanlarda KYD aktivasyonu yoluyla enerji harcamasını arttırdığı gösterilmiştir [30].

Diyet kapsinoidlerinin tüketiminin, farmakolojik dozlarda verilmesini içeren daha fazla çalışma gereklidir. Ayrıca, insanlarda KYD aktivasyonu ve kilo kaybı amacıyla SSS'yi modüle edebilen besin bileşenlerinin uzun süreli kullanımına ilişkin güvenlik endişeleri unutulmamalıdır [10].

1.3.2. Resveratrol

Resveratrol etli ve kabuksuz meyveler, üzümler, kırmızı şarap ve yer fıstığı gibi besinlerde bulunan fenolik bir bileşiktir. Resveratrolün anti-obezite özelliğinin, adipogenez veya lipogenezin inhibe etme, lipolizi ve BYD'nin kahverengileşmesini uyarma üzerindeki etkilerinden kaynaklanabileceği düşünülmektedir [31].

Resveratrolün yağ dokusu üzerindeki etkisi, AMPK yolağını aktive etmesinden kaynaklanmaktadır. Resveratrolün AMPK1'i aktive ederek kahverengi adipojenik belirteçlerin ekspresyonunu artırdığı, fare KYD'de kahverengi adipozit oluşumu ve termogenik fonksiyonu geliştirdiğini belirtilmiştir [31]. Bu yol, beyaz adipozitteki UCP-1 mRNA'yı ve proteini artırır, böylece spesifik kahverengileşme belirteçlerinin ekspresyonunu uyarır [11]. Resveratrolün bej adipozit oluşumu üzerindeki etkisine AMPK α fosforilasyonunun aracılık ettiği düşünülmektedir; çünkü AMPK inhibisyonu veya AMPK α delesyonu resveratrolün kahverengileşmedeki etkilerini ortadan kaldırmaktadır. Resveratrol ile AMPK aktivasyonu SIRT1 yoluyla mitokondriyal biyogenezi uyarabilir [10].

Standart bir diyetle (enerjiden gelen oranlar; karbonhidrat %50.3, protein %41.9 ve yağ %7.8) birlikte resveratrol tedavisi uygulanan farelerde plazma total kolesterol ve glikoz seviyelerinin ve yağ dokusunda yağ birikiminin önemli ölçüde azaldığı gözlenmiştir. KYD'da termogenezle ilişkili genlerin UCP1, SIRT1 ve kemik morfogenetik proteini 7 (BMP-7) ekspresyonunda önemli bir artış olduğu gösterilmiştir [32]. Resveratrolün insanlarda enerji harcamasını ve vücut kompozisyonunu etkileyip etkileyemeyeceğine dair yeterli kanıt bulunmamaktadır [33].

1.3.3. Kurkumin

Diferuloilmetan olarak da bilinen kurkumin, Asya mutfağında popüler bir baharat olan zerdeçalın doğal bir flavonoid bileşenidir. İnsanlarda kullanımının güvenilir olduğu ve yüksek dozlarda (12 g/gün) bile tolere edilebildiği gösterilmiştir [34]. Yapılan çalışmalar antiobezite ve antidiyabetik özelliklere sahip olduğunu göstermiştir [35, 36].

Kurkuminin kahverengileştirme etkisini araştırmak amacıyla farklı konsantrasyonlarda uygulama yapılmış ve çalışmanın sonucunda kahverengi yağ belirteçlerinde (PGC-1 α , PPAR γ ve UCP1) doza bağlı önemli düzeyde artış görülmüştür. Ayrıca kurkuminin mitokondriyal biyogenezi ve yağ oksidasyonunda yer alan proteinlerin ekspresyonunu arttırdığı; HSL ve p-asil-CoA karboksilazın protein seviyelerini yükselterek lipogenezin baskılanmasında ve lipolizin arttırılmasında olası rolü olduğu belirtilmiştir [37].

Kurkuminin farelerde besin alımını etkilemeden vücut ağırlığını ve yağ kütlesini azalttığı gösterilmiştir. Inguinal BYD'de UCP1, PGC-1 α , PRDM16 gibi kahverengi yağa özgü genlerin ekspresyonunu uyardığı ve mitokondriyal biyogenez arttırdığı gösterilmiştir. Kurkuminin inguinal BYD'nin kahverengileşmesini NE-AR- β 3 yolağı aracılığıyla uyarak obeziteyi potansiyel olarak önleyebileceğini belirtmektedir [34].

Kurkuminin hem BYD inflamasyonunu hem de KYD-UCP1 ekspresyonunu hedeflediğini belirtilmiştir. Kurkumin tedavisi hem makrofajlarda hem de adipozitlerde pro-inflamatuar sitokin ekspresyonunu azaltmıştır. Ayrıca soğuk maruziyetine tepki olarak enerji tüketimini ve vücut sıcaklığını arttırmıştır [38]. Kurkuminin özellikle kemirgenlerde, mitokondriyal biyogenez ve AR- β 3 aktivasyon yoluyla BYD kahverengileşmesini uyardığı kesin olarak gösterilmiştir. İnsanlarda ise kurkuminin kahverengileşme potansiyelini gösteren herhangi bir rapor bulunmamaktadır [3].

1.3.4. Kuarsetin

Kuarsetin soğan, brokoli, elma, etli ve kabuksuz meyveler, kuşkonmaz ve yapraklı sebzelerde yüksek miktarlarda bulunur. Kuarsetinin kardiyovasküler sistem ve lipid metabolizması üzerinde olumlu etkilerin yanı sıra yararlı antiobezite etkilerinin de olduğu gösterilmiştir [3, 39].

Diyet kuarsetin takviyesinin termogenezle ilişkili genlerin upregülasyonu ile birlikte farelerde 3T3-L1 adipozitlerinde UCP1 seviyesi arttığı belirtilmiştir. Kuarsetin takviyesi, plazma NE seviyesini arttırmış ve AMPK aktivasyonu ile farelerin BYD'da AR- β 3 mRNA seviyesini artırma eğilimi göstermiştir. Çalışmada kuarsetinin sempatik stimülasyon yoluyla AMPK/PPAR γ yolağının aktivasyonu ile UCP1'i artırarak kahverengileşmeye katkı sağladığına ulaşılmıştır [40]. Soğan kabuğu ekstraktı ile beslenen farelerin retroperitoneal ve subkutan yağ dokularında PRDM16, PGC-1 α , UCP1 gibi KYD'ye özgü genlerin ekspresyonunun arttığı saptanmıştır. Bu etki azalmış lipid seviyeleri ve çok sayıda küçük boyutlu lipid damlacıkları ile de desteklenmiştir [41].

Kuarsetinden zenginleştirilmiş diyetle beslenen farelerin artmış UCP1 ve termogenez ekspresyonuna sahip olduğu gösterilmiştir. Kuarsetinin AMPK/SIRT1 aracılı bir mekanizma yoluyla çalıştığını göstermiştir. Ek olarak yüksek yağlı diyet ile indüklenen vücut ağırlığı artışının azaldığı ve farelerde insülin duyarlılığının ve glikoz intoleransının geliştiği belirtilmiştir [42].

Hayvan çalışmaları kuarsetinin yağ dokusu ve obezite üzerindeki etkileri hakkında daha fazla bulgu sağlamasına rağmen [43, 44], kahverengileşme üzerindeki doğrudan etkilerine dair güçlü kanıtlar sağlamak için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

1.3.5. Çay flavan-3-ol monomerleri

Yeşil çay en eski ve popüler içeceklerden biridir. Yüksek düzeyde flavan 3-ol monomerleri bulunmaktadır. Epikateşin ve kateşine ek olarak (epi)gallokateşin ve 3-O-galloylated flavan-3-ol içerir [45]. Yeşil çay kateşinlerinin antioksidan, anti diyabetik ve antiobezite etkilerinin olduğu ortaya konmuştur [46, 47].

Yeşil çay ekstratının obezite ile ilgili parametrelerde (yağ birikimi, serum lipid profili gibi) iyileşme sağladığı ve BYD'de KYD belirteçlerinin (PPAR- γ , PRDM-16 ve PGC-1 α) ekspresyonunu arttırdığı belirtilmiştir [48]. Sağlıklı genç kadınlarla yapılan çift kör bir çalışmada kateşince zengin içecek tüketenlerde KYD yoğunluğunun önemli ölçüde arttığı, ekstramiyoselüler lipid düzeylerinin azaldığı görülmüştür. Ancak vücut kompozisyonunda kayda değer değişiklikler görülmemiştir [49]. Abdominal obezitesi olan kadınlarda yapılan ve 12 hafta boyunca yüksek doz (857 mg epigallokateşin gallat (EGCG) yeşil çay ekstraktı verilen çalışmada önemli düzeyde ağırlık kaybı saptanırken [50], daha düşük dozda (360 mg/gün EGCG) benzer etki gözlenmemiştir [51]. Yeşil çayın insanlarda kahverengileşmedeki rolünü açıklamak için daha fazla çalışma yapılması gerekmektedir.

Berberin

Berberin, izokinolin alkaloidler grubundan doğal bir kuaterner amonyum tuzu ürünüdür. *Coptis chinensis* (*Coptis* veya *Goldthread*), *Hydrastis canadensis* (*goldenseal*), *Berberis aquifolium* (Oregon üzümü), *Berberis aristata* (Zerdeçal ağacı), *Berberis vulgaris* (*Barberry*) ve *Arcangelisia flava* gibi çeşitli bitkilerden izole edilebilir. Geleneksel Çin ve Hindistan tedavi yöntemlerinde 3000 yıldan bu yana çeşitli kulak, göz ve ağız enfeksiyonlarında, yaraların iyileşmesinde ve diyarede kullanılmaktadır [52].

Berberin tedavisinin KYD termogenezini geliştirerek enerji harcamasını arttırdığını ve böylece obezite ve ilgili metabolik hastalıkların tedavisinde kullanılabileceği belirtilmiştir [53]. Berberinin KYD termogenezini düzenlemesine ek olarak adipogenez de inhibe ederek antiobezite aktivitelere sahip olduğu belirtilmektedir. Berberinin hücresel süreçlerini modüle ettiği yollar arasında AMPK-PGC1- α kritik bir rol oynar [8]. Obez farelerde 4 haftalık berberin tedavisinin hem KYD hem de BYD'de termogenez düzenleyebildiği ve bu etkilerin AMPK/PGC-1 α 'ya bağlı olduğunu gösterilmiştir. Berberinin AMPK ve PGC-1 α 'ı içeren bir mekanizma yoluyla UCP1 gibi termogenik genlerin ekspresyonunu arttırdığı bulunmuştur [54].

2. Sonuç ve Öneriler

Yaşam tarzı değişiklikleri ve sağlıklı beslenme alışkanlıklarının kazanılması obezitenin önlenmesi ve yönetiminde birinci basamakta rol oynamaktadır. Negatif enerji dengesinin sağlanması yoluyla vücut ağırlığının azalmasında, enerji kısıtlamanın ötesinde bazı besin bileşenleri (özellikle polifenoller) antiobezite etkileriyle dikkat çekmektedir. Obezite, enerji alımı ve harcaması arasındaki dengesizliğin bir sonucudur. Enerji harcamasının artırılmasındaki farklı stratejiler obezitenin önüne geçmede umut verici görünmektedir. İnsanlarda yakın zamanda aktif KYD keşfi enerji harcamasının artırılmasını amaçlayan yeni antiobezite tedavilerin geliştirilmesinde beklentileri yükseltmiştir. İn vivo ve in vitro hayvan çalışmaları, bazı polifenolik bileşiklerin antiobezite etkilerinin olduğunu ve bu etkilerin kahverengileşme ile ilgili olabileceğini

göstermiştir. Ancak halen insan çalışmaları çok az sayıda bulunmaktadır ve her ne kadar diyet bileşenlerinin insan KYD aktivitesini artırdığı biyolojik olarak mümkün görünse de, bu hipotezi destekleyen mevcut kanıtlar yetersizdir. Hayvan modelleri veya hücresele çalışmaların sonuçları umut vericidir, ancak bu bulguların insanlarda yaşam tarzı, genetik, bireysel fizyolojik farklılıklar, biyoyararlanım gibi birçok faktörü göz önüne alarak uzun vadeli ve daha geniş klinik çalışmalarla (örneğin, çift kör, randomize, plasebo kontrollü) genişletilmesi, doğrulanması gerekmektedir.

Referanslar

- Montanari, T, Pošćić, N, Colitti, M, Factors involved in white-to-brown adipose tissue conversion and in thermogenesis: a review. *Obesity Reviews*, 2017. 18(5): p. 495-513.
- Obesity and overweight. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight/>, 2021, (accessed 27.03.2022).
- Silvester, A.J, Aseer, K.R, Yun, J.M, Dietary polyphenols and their roles in fat browning. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 2019. 64: p. 1-12.
- Poher, A.-L., Altirriba, J., Veyrat-Durubex, C., Rohner-Jeanraud, F, Brown adipose tissue activity as a target for the treatment of obesity/insulin resistance. *Frontiers in Physiology*, 2015. 6: p. 4.
- Li, Z, Zhang, Z, Ke, L, Sun, Y, Li, Wenxue, Feng, X, Zhu, W, Chen, S, Resveratrol promotes white adipocytes browning and improves metabolic disorders in Sirt1-dependent manner in mice. *The FASEB Journal*, 2020. 34(3): p. 4527-4539.
- Mele, L, Bidault, G, Mena, P, Crozier, A, Brighenti, F, Vidal-Puig, A, Del Rio, D, Dietary (Poly)phenols, Brown Adipose Tissue Activation, and Energy Expenditure: A Narrative Review. *Adv Nutr*, 2017. 8(5): p. 694-704.
- Marlatt, K.L, and Ravussin, E, Brown Adipose Tissue: an Update on Recent Findings. *Current Obesity Report*, 2017. 6(4): p. 389-396.
- Hu, X., Zhang, Y, Xue, Y, Zhang, Z, Wang, J, Berberine is a potential therapeutic agent for metabolic syndrome via brown adipose tissue activation and metabolism regulation. *American Journal of Translational Research*, 2018. 10(11): p. 3322.
- Stefaia, DS, Clodoveo, ML, ve ark. Polyphenols and obesity prevention: critical insights on molecular regulation, bioavailability and dose in preclinical and clinical settings. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 2021. 61 (11): p. 1804-1826.
- Okla, M, Kim, J, Koehler, K, Chung, S, Dietary factors promoting brown and beige fat development and thermogenesis. *Advances in Nutrition*, 2017. 8(3): p. 473-483.
- Concha, F, Prado, G, ve ark. Nutritional and non-nutritional agents that stimulate white adipose tissue browning. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*, 2019. 20(2): p. 161-171.
- Betz, M.J, and Enerbäck, S, Human brown adipose tissue: what we have learned so far. *Diabetes*, 2015. 64(7): p. 2352-2360.
- Villarroya, F, Cereijo, R, Villarroya, J, Giral, M, Brown adipose tissue as a secretory organ. *Nature Reviews Endocrinology*, 2017. 13(1): p. 26-35.
- Arhire, L.I, Mihalache, L, Covasa, M, Irisin: a hope in understanding and managing obesity and metabolic syndrome. *Frontiers in Endocrinology*, 2019. 10: p. 524.
- Oelkrug, R, Polymeropoulos, E, Jastroch, M, Brown adipose tissue: physiological function and evolutionary significance. *Journal of Comparative Physiology B*, 2015. 185(6): p. 587-606.
- Luo, L, and Liu, M, Adipose tissue in control of metabolism. *Journal of Endocrinology*, 2016. 231(3): p. R77-R99.
- Kaisanlahti, A, and Glumoff, T, Browning of white fat: agents and implications for beige adipose tissue to type 2 diabetes. *Journal of Physiology and Biochemistry*, 2019. 75(1): p. 1-10.
- El Hadi, H, Di Vincenzo, A, Vettor, R, Rossato, M, Food ingredients involved in white-to-brown adipose tissue conversion and in calorie burning. *Frontiers in Physiology*, 2019. 9: p. 1954.
- Sanchez-Gurmaches, J, Hung, C.M, Guertin, D.A, Emerging complexities in adipocyte origins and identity. *Trends in Cell Biology*, 2016. 26(5): p. 313-326.
- Bargut, T.C.L, Souza-Mello, V, Aguilu, M.B, Mandarim-de-Lacerda, C.A, Browning of white adipose tissue: lessons from experimental models. *Hormone Molecular Biology and Clinical Investigation*, 2017. 31(1).
- Cannon, B, Nedergaard, J, Brown adipose tissue: function and physiological significance. *Physiological Reviews*, 2004. 84(1): p. 277-359.
- Nedergaard, J, Bengtsson, T, Cannon, B, New powers of brown fat: fighting the metabolic syndrome. *Cell Metabolism*, 2011. 13(3): p. 238-40.
- Zhang, H, Tsao, R, Dietary polyphenols, oxidative stress and antioxidant and anti-inflammatory effects. *Current Opinion in Food Science*, 2016. 8: p. 33-42.
- Giral, M, Cairó, M, Villarroya, F, Hormonal and nutritional signaling in the control of brown and beige adipose tissue activation and recruitment. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2016. 30(4): p. 515-525.
- Choi, Y, Yu, L, Natural Bioactive Compounds as Potential Browning Agents in White Adipose Tissue. *Pharmaceutical Research*, 2021. 38: p. 549-567.
- dos Santos, T.W, Pereira, Q.C, Teixeira, L, Gambero, A, Villena, J.A, Riberio, M.L, Effects of polyphenols on thermogenesis and mitochondrial biogenesis. *International Journal of Molecular Sciences*, 2018. 19(9): p. 2757.
- Kida, R, Yoshida, H, ve ark. Direct action of capsaicin in brown adipogenesis and activation of brown adipocytes. *Cell Biochemistry and Function*, 2016. 34(1): p. 34-41.
- Baskaran, P, Krishnan, V, Ren, J, Thyagarajan, B, Capsaicin induces browning of white adipose tissue and counters obesity by activating TRPV1 channel-dependent mechanisms. *British Journal of Pharmacology*, 2016. 173(15): p. 2369-2389.
- Saito, M, Yoneshiro, T, Matsushita, M, Activation and recruitment of brown adipose tissue by cold exposure and food ingredients in humans. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2016. 30(4): p. 537-547.
- Yoneshiro, T, Aita, S, Kawai, Y, Iwanaga, T, Saito, M, Nonpungent capsaicin analogs (capsinoids) increase energy expenditure through the activation of brown adipose tissue in humans. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 2012. 95(4): p. 845-850.
- Wang, S, Liang, X, ve ark. Resveratrol enhances brown adipocyte formation and function by activating AMP-activated protein kinase (AMPK) α 1 in mice fed high-fat diet. *Molecular Nutrition & Food Research*, 2017. 61(4): p. 1600746.
- Andrade, J.M.O., Frade, A.C.M., ve ark. Resveratrol increases brown adipose tissue thermogenesis markers by increasing SIRT1 and energy expenditure and decreasing fat accumulation in adipose tissue of mice fed a standard diet. *European Journal of Nutrition*, 2014. 53(7): p. 1503-1510.
- Mele, L, Bidault, G, ve ark. Dietary (Poly) phenols, brown adipose tissue activation, and energy expenditure: A narrative review. *Advances in Nutrition*, 2017. 8(5): p. 694-704.
- Wang, S, Wang, X, ve ark. Curcumin promotes browning of white adipose tissue in a norepinephrine-dependent way. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2015. 466(2): p. 247-253.
- Pivari, F, Mingione, A, Brasacchio, C, Soldati, L, Curcumin and Type 2 Diabetes Mellitus: Prevention and Treatment. *Nutrients*, 2019. 11(8).
- Koboziev, I, Scoggin, S, ve ark. Effects of Curcumin in a Mouse Model of Very High Fat Diet-Induced Obesity. *Biomolecules*, 2020. 10(10).
- Lone, J, Choi, J.H, Kim, S.W, Yun, J.W, Curcumin induces brown fat-like phenotype in 3T3-L1 and primary white adipocytes. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 2016. 27: p. 193-202.
- Song, Z, Revelo, X, ve ark. Dietary curcumin intervention targets mouse white adipose tissue inflammation and brown adipose tissue UCP1 expression. *Obesity*, 2018. 26(3): p. 547-558.
- Perez-Vizcaino, F, Duarte, J, Flavonols and cardiovascular disease. *Molecular Aspects of Medicine*, 2010. 31(6): p. 478-94.
- Choi, H., Kim, C.-S, Yu, R, Quercetin upregulates uncoupling protein 1 in white/brown adipose tissues through sympathetic stimulation. *Journal of Obesity & Metabolic Syndrome*, 2018. 27(2): p. 102.
- Lee, S.G, Parks, J.S, Kang, H.W, Quercetin, a functional compound of onion peel, remodels white adipocytes to brown-like adipocytes. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 2017. 42: p. 62-71.
- Dong, J, Zhang, X, Zhang, L, Bian, H.X, Xu, N, Bao, B, Liu, J, Quercetin reduces obesity-associated ATM infiltration and

- inflammation in mice: a mechanism including AMPK α 1/SIRT1. *Journal of Lipid Research*, 2014. 55(3): p. 363-374.
43. Sato, S, Mukai, Y, Modulation of Chronic Inflammation by Quercetin: The Beneficial Effects on Obesity. *Journal of Inflammation Research*, 2020. 13: p. 421-431.
 44. Perdicaro, D.J, Lanzi, C.R, Tudela, J.G, Miatello, R.M, Oteiza, P.I, Prieto, M.A.V, Quercetin attenuates adipose hypertrophy, in part through activation of adipogenesis in rats fed a high-fat diet. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 2020. 79: p. 108352.
 45. Del Rio, D, Rodriguez-Mateos, A, Spencer, J.P.E, Tognolini, M, Borges, G, Crozier, A, Dietary (poly)phenolics in human health: structures, bioavailability, and evidence of protective effects against chronic diseases. *Antioxidants & Redox Signaling*, 2013. 18(14): p. 1818-92.
 46. Hibi, M, Takase, H, Iwasaki, Masaki, Osaki, N, Katsuragi, Y, Efficacy of tea catechin-rich beverages to reduce abdominal adiposity and metabolic syndrome risks in obese and overweight subjects: a pooled analysis of 6 human trials. *Nutrition Research*, 2018. 55: p. 1-10.
 47. Legeay, S, Rodier, M, Fillon, L, Faure, S, Clere, N, Epigallocatechin Gallate: A Review of Its Beneficial Properties to Prevent Metabolic Syndrome. *Nutrients*, 2015. 7(7): p. 5443-68.
 48. Chen, Li-H, Chien, Yi-W, Liang, Chung-T, Chan, Ching-H, Fan, Meng-H, Huang, Hui-Y, Green tea extract induces genes related to browning of white adipose tissue and limits weight-gain in high energy diet-fed rat. *Food & Nutrition Research*, 2017. 61(1): p. 1347480.
 49. Nirengi, S, Amagasa, S, ve ark. Daily ingestion of catechin-rich beverage increases brown adipose tissue density and decreases extramyocellular lipids in healthy young women. *Springerplus*, 2016. 5(1): p. 1363.
 50. Chen, I-J, Liu, Chia-Y, Chiu, Jung-P, Hsu, Chung-H, Therapeutic effect of high-dose green tea extract on weight reduction: A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Clinical Nutrition*, 2016. 35(3): p. 592-9.
 51. Hsu, Chung-H, Tsai, Tung-H, ve ark. Effect of green tea extract on obese women: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Clinical Nutrition*, 2008. 27(3): p. 363-70.
 52. Xu, X, Yi, H, ve ark. Therapeutic effect of berberine on metabolic diseases: Both pharmacological data and clinical evidence. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2021. 133: p. 110984.
 53. Wu, L, Xia, M, ve ark. Berberine promotes the recruitment and activation of brown adipose tissue in mice and humans. *Cell Death & Disease*, 2019. 10(6): p. 1-18.
 54. Zhang, Z, Zhang, H, ve ark. Berberine activates thermogenesis in white and brown adipose tissue. *Nature Communications*, 2014. 5(1): p. 1-15.

<http://edergi.cbu.edu.tr/ojs/index.php/cbusbed> isimli yazarın CBU-SBED başlıklı eseri bu Creative Commons Alıntı-Gayriticari4.0 Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.

