

Бурая жировая ткань — новая мишень борьбы с ожирением?

Драпкина О. М., Ким О. Т.

ФГБУ «Национальный научно-исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России. Москва, Россия

Стремительное увеличение распространенности ожирения и ассоциированных с ним заболеваний поставило перед исследователями задачу поиска новых эффективных терапевтических мишеней. В последнее время бурая жировая ткань находится в центре внимания как потенциальный объект для лечения метаболических заболеваний из-за способности увеличивать расход энергии и регулировать гомеостаз глюкозы и липидов. В обзоре представлены последние данные о подходах, направленных на активацию и расширение бурой жировой ткани с целью борьбы с ожирением.

Ключевые слова: бурая жировая ткань, ожирение, термогенез, UCP1.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 31/03-2021

Рецензия получена 12/04-2021

Принята к публикации 02/06-2021



Для цитирования: Драпкина О. М., Ким О. Т. Бурая жировая ткань — новая мишень борьбы с ожирением? *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(5):2860. doi:10.15829/1728-8800-2021-2860

Is brown adipose tissue a new target for obesity therapy?

Drapkina O. M., Kim O. T.

National Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow, Russia

The rapid increase in the prevalence of obesity and related diseases has prompted researchers to seek novel effective therapeutic targets. Recently, brown adipose tissue has been in the spotlight as a potential target for treatment of metabolic diseases due to its ability to increase energy expenditure and regulate glucose and lipid homeostasis. The review presents the latest data on approaches aimed at activating and expanding brown adipose tissue in order to combat obesity.

Keywords: brown adipose tissue, obesity, thermogenesis, UCP1.

Relationships and Activities: none.

*Corresponding author:
olgakimt06@gmail.com

Received: 31/03-2021

Revision Received: 12/04-2021

Accepted: 02/06-2021

For citation: Drapkina O. M., Kim O. T. Is brown adipose tissue a new target for obesity therapy? *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(5):2860. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2021-2860

Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430, Kim O. T.* ORCID: 0000-0002-0332-7696.

АТФ — аденозинтрифосфат, БЖТ — бурая жировая ткань, МТ — масса тела, СНС — симпатическая нервная система, TRPV1 (transient receptor potential cation channel subfamily V member 1) — ваниллоидный рецептор 1 типа, UCP1 (uncoupling protein) — трансмембранный разобщающий белок 1 (термогенин).

Введение

За последние десятилетия в большинстве стран произошел стремительный рост распространенности избыточной массы тела и ожирения, которая, согласно прогнозам, будет неуклонно нарастать в будущем [1, 2]. Стратегии, направленные на повышение физической активности, и различные диеты не показали достаточной эффективности в борьбе с ожирением [2]. В связи с этим возникает острая необходимость в поиске новых средств и потенциальных мишеней для фармакологического и диетического лечения ожирения и ассоциированных с ним заболеваний.

В настоящее время препараты для лечения ожирения можно условно разделить на 2 типа: ингибиторы липазы поджелудочной железы, направленные на снижение всасывания жира в кишечнике, и аноректики, подавляющие аппетит. Большинство из них имеют тяжелые побочные эффекты, ограничивающие их применение у большинства лиц с ожирением [3].

На сегодняшний день признано, что жировая ткань — это отдельный орган со специфической цитологией и высокой пластичностью, выполняющий важную метаболическую, эндокринную и иммунную функцию. Она состоит из нескольких популяций ади-

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: olgakimt06@gmail.com

Тел.: +7 (901) 507-49-87

[Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430, Ким О. Т.* — м.н.с. отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения, ORCID: 0000-0002-0332-7696].

поцитов. Белые адипоциты образуют белую жировую ткань, накапливающую энергию и действующую как высокоактивный эндокринный орган. Напротив, бурая жировая ткань (БЖТ) имеет способность преобразовывать избыточную пищевую энергию в тепло [4]. Относительно недавно была открыта бежевая жировая ткань, занимающая промежуточное положение между белой и БЖТ и способная при определенных условиях превращаться в бурую. Этот процесс называют “побурением” или “браунингом” [5].

Традиционно считалось, что БЖТ существует только у младенцев и некоторых видов грызунов и исчезает у взрослого человека. Однако данные, полученные в 2009 г с помощью позитронно-эмиссионной томографии и компьютерной томографии с 18-фтордезоксиглюкозой, привели к “повторному открытию” БЖТ. У взрослых людей были найдены функциональные бурые адипоциты, расположенные вдоль аорты, позвоночника, в области средостения, надпочечников и в надключичной ямке. Было продемонстрировано, что активность БЖТ обратно коррелирует с возрастом, массой тела и уровнем глюкозы натощак [4, 6].

БЖТ обнаруживается у людей в возрасте <50 лет в три раза чаще, чем у лиц >64 лет. Это могло бы объяснить факт снижения способности комфортно переносить низкие температуры у пожилых людей [7]. Мыши, лишенные БЖТ, склонны к ожирению, а мыши с повышенной активностью БЖТ были защищены от негативных метаболических эффектов высококалорийной диеты [8]. Интересен тот факт, что самые долгоживущие мелкие грызуны — голые землекопы (продолжительность жизни до 32 лет) имеют большое количество и высокую активность БЖТ [9].

Накопленные к настоящему времени данные свидетельствуют о том, что БЖТ и бежевая жировая ткань могут быть терапевтической мишенью в борьбе с ожирением.

Настоящий обзор посвящен анализу проведенных в последние 5–10 лет исследований с целью выявления потенциальных механизмов активации БЖТ как метода лечения ожирения и ассоциированных с ним заболеваний.

Материал и методы

Поиск проводился методом сплошной выборки с помощью баз Pubmed и Elibrary, по ключевым словам: “brown adipose tissue”, “beige adipose tissue”, “non-shivering thermogenesis”, “treatment of obesity” “бурая жировая ткань”, годы поиска — 2011–2021.

Свойства БЖТ

БЖТ позволяет младенцам и некоторым млекопитающим, впадающим в спячку, поддерживать постоянную температуру тела при низких температурах окружающей среды, активируя процесс недрожательного (несократительного) термогенеза. В отличие от дрожательного термогенеза, при котором терморегуляция достигается за счет произвольной мышечной активности, недрожательный термогенез осуществляется путем ускорения обменных процессов, не

связанного с сокращением мышц [5]. По строению БЖТ заметно отличается от белой жировой ткани. Белые адипоциты содержат крупную каплю жира, окруженную тонким слоем цитоплазмы и находящимся на периферии клетки ядром. Бурые адипоциты имеют большое количество митохондрий и содержат множественные жировые капли различных размеров. Ядро адипоцита бурой жировой ткани находится в центре или на некотором расстоянии от центра адипоцита. БЖТ хорошо иннервируется симпатической нервной системой (СНС) и сильно васкуляризована [10]. Обнаружение у бурых адипоцитов экспрессии миогенного фактора 5 (myf5) свидетельствует о том, что они имеют то же происхождение, что и скелетные мышцы [11].

Уникальная термогенная способность БЖТ обусловлена содержанием трансмембранного разобщающего белка (UCP1, термогенина) в цитоплазме клетки. UCP1 увеличивает проницаемость митохондриальной мембраны без прохождения протонов через аденозинтрифосфат (АТФ)-синтазу. Результатом окисления питательных веществ (липидов и глюкозы) становится образование большего количества тепла, а не накопление АТФ. Благодаря богатой васкуляризации БЖТ тепло быстро распространяется по организму [11].

Активация БЖТ увеличивает расход энергии и поглощение глюкозы и липидов из кровотока. Очевидно, что расширение и активация энергоемкой ткани, похожей на мышцы, может быть потенциальным способом борьбы с ожирением и сахарным диабетом 2 типа, особенно у тех, кто не способен увеличить расход энергии посредством мышечной деятельности [5].

Бежевая жировая ткань представляет собой белую жировую ткань, способную к “побурению” при адекватной стимуляции. Она была обнаружена в паховом депо жировой ткани, в области шеи и подкожном жире. Картирование судьбы бежевых адипоцитов выявило их происхождение из того же пула клеток-предшественников, что и гладкомышечные клетки, что указывает на взаимосвязь с функционированием сердечно-сосудистой системы [12].

В обычных условиях бежевые адипоциты обладают свойствами белого адипоцита с небольшим количеством митохондрий и низкой экспрессией UCP1, а при стимуляции напоминают бурые адипоциты с их характерным фенотипом. Таким образом, белая жировая ткань может превращаться в бежевую с потенциально благоприятными метаболическими последствиями [5].

Фармакологические подходы к активации жировой ткани

Холодовое воздействие является физиологическим способом активации БЖТ и стимуляции “побурения” бежевой жировой ткани. Холод стимулирует терморецепторы кожи, они, в свою очередь, активируют нейроны вентромедиального ядра гипоталамуса, что приводит к выделению норэпинефрина. Затем норэпинефрин активирует β 3-адренергический рецептор, увеличивая синтез циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) и активируя цАМФ-зависимую протеинкиназу. В результате усиливается митохондриальный биогенез, играющий фундаментальную роль в формировании бурого фенотипа и активации процесса липолиза [13].

Было показано, что умеренная холодовая стимуляция увеличивает метаболическую активность БЖТ и снижает массу тела (МТ) [14]. Однако воздействие холода неприемлемо как средство для снижения МТ, поэтому в последнее время изучаются другие потенциальные фармакологические и пищевые агенты, активирующие БЖТ.

Очевидно, что норэпинефрин и родственные ему соединения не могут быть использованы из-за недостаточной селективности и как следствие, побочных сердечно-сосудистых эффектов. Однако β_3 -адренергические рецепторы, экспрессирующиеся в бурых и бежевых адипоцитах, могут быть потенциальными мишенями для лечения ожирения. Действительно, было показано, что специфический агонист β_3 -адренергических рецепторов CL316243 увеличивал активность БЖТ и расход энергии у мышей, а введение его здоровым мужчинам усиливало окисление липидов и утилизацию глюкозы. Однократное введение другого агониста β_3 -адренорецепторов, L-796568, тучным мужчинам значительно увеличивало расход энергии через 4 ч, но постоянное введение в течение 28 дней на показатели энергетического баланса не отразилось [15].

Прием препарата для лечения гиперактивного мочевого пузыря — мирабегрона, обладающего высоким сродством к β_3 -адренорецепторам, улучшало показатели углеводного обмена у лиц с ожирением и инсулинорезистентностью, увеличивало активность БЖТ, уровень липопротеинов высокой плотности и адипонектина, но не снижало МТ. Кроме того, исследователи предупреждают, что высокие дозы мирабегрона в дозах, повышающих активность БЖТ, могут оказывать неблагоприятные сердечно-сосудистые эффекты за счет дозозависимой потери селективности [16, 17].

На сегодняшний день не существует специфического агониста β_3 -адренорецепторов для лечения ожирения, прошедшего клинические испытания. В дальнейшем требуется более подробное изучение структуры и функций различных адренорецепторов для разработки специфических агонистов как средства активации бурых и бежевых адипоцитов.

Активность БЖТ стимулируется гормонами щитовидной железы, чем, возможно и объясняется повышенная температура тела у лиц с гипертиреозом. Трийодтиронин стимулирует СНС, вызывая выброс эпинефрина, кроме того, он оказывает прямое действие на БЖТ, индуцируя экспрессию UCP1 [18]. Использование гормонов щитовидной железы для снижения МТ привело к тяжелым побочным эффектам. Однако неблагоприятные симптомы, такие как тахикардия, в основном были связаны с активацией тиреоидного рецептора типа α . В опытах на животных селективное нацеливание на тиреоидные рецепторы типа β придавало устойчивость к ожирению, индуцированному диетой, и хорошо переносилось [19]. Также было показано, что желчные кислоты активируют мембранный рецептор желчных кислот TGR5, индуцирующий превращение неактивного тироксина в трийодтиронин [20]. Введение хенодзоксихоловой кислоты здоровым женщинам в течение 2 дней увеличивало активность БЖТ и увеличивало расход энергии [21].

Накапливается все больше доказательств, что развитие многих заболеваний, в т.ч. ожирения, связано с изменением микробиоты кишечника. Обнаружено, что состав микробиоты меняется во время воздействия низких температур, а пересадка “холодовой микробиоты” стимулирует процесс “побурения” бежевой жировой ткани, повышает чувствительность к инсулину и увеличивает общую абсорбирующую поверхность кишечника из-за удлинения общей длины кишечника, ворсинок и микроворсинок [22]. Уменьшение экспрессии UCP1 и замедление процесса “побурения” бежевой жировой ткани наблюдалось у стерильных мышей и мышей с истощенной микробиотой вследствие воздействия смеси антибиотиков. Введение мышам с истощенной

антибиотиками микробиотой бактериального метаболита бутирата восстанавливало процесс недрожательного термогенеза [23]. Увеличение активности БЖТ наблюдалось и у мышей, содержащихся в течение месяца на низкокалорийной диете, а трансплантация микробиоты от них способствовала потемнению бежевой жировой ткани у реципиента [24]. Предполагается, что микробиота кишечника активирует БЖТ путем воздействия вторичных желчных кислот, действующих как сигнальные молекулы-медиаторы в БЖТ и мышцах, повышающие активность митохондрий [25].

Адипо-миокин иризин является продуктом протеолитического расщепления белка фибронектина типа III, содержащего домен белка 5 (FNDC5), который секретируется скелетными мышцами в ответ на физическую нагрузку и холодовое воздействие. Обнаружено, что его уровень отрицательно коррелирует с окружностью талии и соотношением окружности талии к окружности бедер и повышается после силовых физических нагрузок. Иризин оказывает положительное воздействие на гомеостаз глюкозы и липидов, что отчасти может объясняться усилением экспрессии UCP1 в БЖТ и бежевой жировой ткани и индукцией процесса недрожательного термогенеза [26]. Кроме того, он способствует фенотипическому переключению макрофагов жировой ткани из состояния M1 (провоспалительное) в состояние M2 (противовоспалительное), снижая, таким образом, общий неблагоприятный провоспалительный статус организма при ожирении [27].

Аналогичная активация БЖТ и усиление термогенеза обнаруживалось и при воздействии других миокинов — β -аминоизомасляной кислоты, фактора роста фибробластов 21, метеориноподобного белка [28–31]. Однако результаты исследований остаются достаточно противоречивыми, необходимы дальнейшее уточнение роли и механизмов действия данных миокинов в метаболических процессах.

Активация поспрандиального термогенеза

Термогенез в БЖТ активируется и различными пищевыми ингредиентами. Одним из примеров таких ингредиентов является капсаицин, главный компонент стручкового перца, который является мощным активатором ваниллоидного рецептора типа 1 (transient receptor potential cation channel subfamily V member 1, TRPV1) — рецептора, играющего основную роль в определении и регуляции температуры тела. Капсаицин является самой потребляемой специей в мире и его благотворное влияние на здоровье, включая термогенный эффект и снижение МТ, известно уже давно [31]. Однако из-за остроты не каждый может употреблять капсаицин в больших количествах. Капсаиноиды (капсаицин, дигидрокапсаицин и нордигидрокапсаицин) представляют собой капсаицин-подобные соединения, они связываются с TRPV1 с аффинностью, сопоставимой с таковой для капсаицина, однако острота у капсаиноидов выражена гораздо меньше. Исследования на животных показали, что пероральный прием капсаицина и капсаиноидов активирует TRPV1, экспрессируемый в сенсорных нервах желудочно-кишечного тракта и увеличивает активность симпатических нервов, иннервирующих БЖТ [32]. При этом повышается температура БЖТ, увеличиваются энергозатраты и уменьшается объем жировой ткани. В клинических исследованиях обнаружено, что однократный прием капсаиноидов увеличивает расход энергии у лиц с метаболически активной БЖТ, но не у лиц с ее отсутствием. Эти данные указывают на то, что термогенные эффекты капсаиноидов зависят от присутствия БЖТ. У лиц с ожирением после 12-недельного перорального приема кап-

синоидов наблюдалось небольшое, но статистически значимое уменьшение объема висцеральной жировой ткани без ярко выраженных побочных эффектов [33].

Таким образом, добавление капсиноидов к пище может быть безопасным и эффективным методом снижения массы тела в составе комплексной терапии.

Другими пищевыми ингредиентами, активирующими термогенез, являются кофеин и катехины, содержащиеся в чае. Чай, особенно зеленый, содержит относительно большое количество полифенолов, таких как эпикатехин и галлат эпигаллокатехина, которые обладают антиканцерогенными и антибактериальными свойствами. Обнаружено, что экстракт зеленого чая достоверно уменьшал индекс МТ и окружность талии у лиц с ожирением, особенно в сочетании с силовыми нагрузками, а также снижал уровни липопротеинов низкой плотности и триглицеридов в сыворотке крови. Употребление зеленого чая, богатого катехинами, увеличивало расход энергии у лиц с активной БЖТ и усиливало экспрессию UCP1 [34]. Предполагаемый механизм действия зеленого чая заключается в активации TRPV1 катехинами и продуктами их окисления в сенсорных нейронах желудочно-кишечного тракта таким же образом, как капсаицин и капсиноиды [35].

Помимо капсаицина, капсиноидов и катехинов, существуют другие пищевые ингредиенты с агонистической активностью по отношению к TRPV1. Так, TRPA1 активируется различными едкими соединениями, такими как алли- и бензилизотиоцианаты в горчице и васаби (японский хрен) и коричневым альдегидом в корице, пиперинном в черном и белом перце, гингеролом и зингибереинами в имбире. Из доклинических исследований известно, что эти вещества увеличивают термогенез, экспрессию UCP1 и уменьшают количество жировых отложений. Однако, несмотря на доказательства активации БЖТ этими пищевыми ингредиентами у мелких грызунов, их эффект на людей только предстоит выяснить [36].

Исследования, проведенные на добровольцах, показали, что постпрандиальный термогенез выше после приема пищи, богатой полиненасыщенными жирными кислотами, по сравнению с приемом продуктов, обогащенных мононенасыщенными и насыщенными жирными кислотами [37].

В экспериментах на животных было продемонстрировано, что эйкозапентаеновая и докозагексаеновая кислоты, содержащиеся в рыбьем жире, усиливают расход энергии и уменьшают накопление жира. Термогенный эффект этих кислот отсутствовал у мышей, лишенных рецептора TRPV1. Можно предполагать, что эйкозапентаеновая и докозагексаеновая кислоты обладают агонистической активностью в отношении TRPV1 и стимулируют блуждающий нерв, тем самым активируя β -адренорецепторы СНС и термогенез в БЖТ [38].

Литература/References

- Inoue Y, Qin B, Poti J, et al. Epidemiology of Obesity in Adults: Latest Trends. *Curr Obes Rep*. 2018;7(4):276-88. doi:10.1007/s13679-018-0317-8.
- NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128.9 million children, adolescents, and adults. *Lancet*. 2017;390(10113):2627-42. doi:10.1016/S0140-6736(17)32129-3.
- Gadde KM, Martin CK, Berthoud HR, et al. Obesity: Pathophysiology and Management. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(1):69-84. doi:10.1016/j.jacc.2017.11.011.
- Moonen MPB, Nascimento EBM, van Marken Lichtenbelt WD. Human brown adipose tissue: Underestimated target in metabolic disease? *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids*. 2019;1864(1):104-12. doi:10.1016/j.bbalip.2018.05.012.
- Chechi K, van Marken Lichtenbelt W, Richard D. Brown and beige adipose tissues: phenotype and metabolic potential in mice and

Хирургические вмешательства

Еще одним способом борьбы с ожирением и ассоциированными с ним заболеваниями может стать трансплантация БЖТ. В многочисленных опытах на животных показано, что трансплантация БЖТ значимо снижала МТ, повышала расход энергии, улучшала показатели гомеостаза глюкозы и липидов, снижала уровни маркеров воспаления и степень выраженности стеатоза печени [39].

Трансплантация БЖТ проводилась только в доклинических исследованиях. Для человека в теории предлагается ауто трансплантация бурых адипоцитов, включающая следующие этапы: хирургическая резекция белой жировой ткани у пациента с ожирением, отделение и культивация мезенхимальных стволовых клеток, дифференцировка этих клеток в бурые адипоциты *in vitro* и пересадка этих клеток обратно пациенту. Трансплантация несет такие потенциальные риски как некроз, нарушение терморегуляции, повышение скорости метаболизма в покое или тахикардия. Кроме того, неизвестно, каким образом будет действовать трансплантат в долгосрочной перспективе, поскольку в большинстве опытов пока оценивались только краткосрочные эффекты [40].

Заключение

После повторного открытия метаболически активной БЖТ у взрослых людей, она привлекает все больше внимания как многообещающая мишень для борьбы с ожирением и ассоциированными с ним заболеваниями. Однако, несмотря на возникший в научной среде ажиотаж, предстоит провести еще множество исследований, чтобы уверенно говорить о влиянии БЖТ на расход энергии и контроль МТ. Применение имеющихся на сегодня фармакологических средств, как и трансплантация БЖТ несет в себе больше рисков, чем пользы. Модуляция микробиома кишечника является перспективным способом усиления недрожательного термогенеза, но требуются данные клинических исследований с тщательной оценкой долгосрочных результатов. В настоящее время, вероятно, самым приемлемым способом активации БЖТ будет применение различных пищевых соединений, таких как капсаицин, катехины, полиненасыщенные жирные кислоты в комплексной терапии ожирения.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

- men. *J Appl Physiol* (1985). 2018;124(2):482-96. doi: 10.1152/japplphysiol.00021.2017.
6. Chondronikola M, Volpi E, Børsheim E, et al. Brown Adipose Tissue Activation Is Linked to Distinct Systemic Effects on Lipid Metabolism in Humans. *Cell Metab.* 2016;23(6):1200-6. doi:10.1016/j.cmet.2016.04.029.
7. Zoico E, Rubele S, De Caro A, et al. Brown and Beige Adipose Tissue and Aging. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10:368. doi:10.3389/fendo.2019.00368.
8. Wang W, Seale P. Control of brown and beige fat development. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2016;17(11):691-702. doi:10.1038/nrm.2016.96.
9. Oiwa Y, Oka K, Yasui H, et al. Characterization of brown adipose tissue thermogenesis in the naked mole-rat (*Heterocephalus glaber*), a heterothermic mammal. *Sci Rep.* 2020;10(1):19488. doi:10.1038/s41598-020-74929-6.
10. Koksharova EO, Mayorov AY, Shestakova MV, et al. Metabolic characteristics and therapeutic potential of brown and beige adipose tissues. *Diabetes mellitus.* 2014;17(4):5-15. (In Russ.) Кокшарова Е.О., Майоров А.Ю., Шестакова М.В. и др. Метаболические особенности и терапевтический потенциал бурой и бежевой жировой ткани. *Сахарный диабет.* 2014;17(4):5-15. doi:10.14341/DM201445-15.
11. Timmons JA, Wennmalm K, Larsson O, et al. Myogenic gene expression signature establishes that brown and white adipocytes originate from distinct cell lineages. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2007;104(11):4401-6. doi:10.1073/pnas.0610615104.
12. Long JZ, Svensson KJ, Tsai L, et al. A smooth muscle-like origin for beige adipocytes. *Cell Metab.* 2014;19(5):810-20. doi:10.1016/j.cmet.2014.03.025.
13. Egorov AD, Penkov DN, Tkachuk VA. Molecular and cellular mechanisms of adipogenesis. *Diabetes mellitus.* 2015;18(2):12-9. (In Russ.) Егоров А.Д., Пенков Д.Н., Ткачук В.А. Молекулярные и клеточные механизмы адипогенеза. *Сахарный диабет.* 2015;18(2):12-9. doi:10.14341/DM201512-19.
14. Carpentier AC, Blondin DP, Virtanen KA, et al. Brown Adipose Tissue Energy Metabolism in Humans. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018;9:447. doi:10.3389/fendo.2018.00447.
15. Liu J, Wang Y, Lin L. Small molecules for fat combustion: targeting obesity. *Acta Pharm Sin B.* 2019;9(2):220-36. doi:10.1016/j.apsb.2018.09.007.
16. Finlin BS, Memetimin H, Zhu B, et al. The β 3-adrenergic receptor agonist mirabegron improves glucose homeostasis in obese humans. *J Clin Invest.* 2020;130(5):2319-31. doi:10.1172/JCI134892.
17. O'Mara AE, Johnson JW, Linderman JD, et al. Chronic mirabegron treatment increases human brown fat, HDL cholesterol, and insulin sensitivity. *J Clin Invest.* 2020;130(5):2209-19. doi:10.1172/JCI131126.
18. Yau WW, Yen PM. Thermogenesis in Adipose Tissue Activated by Thyroid Hormone. *Int J Mol Sci.* 2020;21(8):3020. doi:10.3390/ijms21083020.
19. Amorim BS, Ueta CB, Freitas BC, et al. A TRbeta-selective agonist confers resistance to diet-induced obesity. *J Endocrinol.* 2009;203(2):291-9. doi:10.1677/JOE-08-0539.
20. Villicev CM, Freitas FR, Aoki MS, et al. Thyroid hormone receptor beta-specific agonist GC-1 increases energy expenditure and prevents fat-mass accumulation in rats. *J Endocrinol.* 2007;193(1):21-9. doi:10.1677/joe.107066.
21. Broeders EP, Nascimento EB, Havekes B, et al. The Bile Acid Chenodeoxycholic Acid Increases Human Brown Adipose Tissue Activity. *Cell Metab.* 2015;22(3):418-26. doi:10.1016/j.cmet.2015.07.002.
22. Chevalier C, Stojanović O, Colin DJ, et al. Gut Microbiota Orchestrates Energy Homeostasis during Cold. *Cell.* 2015;163(6):1360-74. doi:10.1016/j.cell.2015.11.004.
23. Li B, Li L, Li M, et al. Microbiota Depletion Impairs Thermogenesis of Brown Adipose Tissue and Browning of White Adipose Tissue. *Cell Rep.* 2019;26(10):2720-37.e5. doi:10.1016/j.celrep.2019.02.015.
24. Fabbiano S, Suárez-Zamorano N, Chevalier C, et al. Functional Gut Microbiota Remodeling Contributes to the Caloric Restriction-Induced Metabolic Improvements. *Cell Metab.* 2018;28(6):907-21.e7. doi:10.1016/j.cmet.2018.08.005.
25. Cornejo-Pareja I, Muñoz-Garach A, Clemente-Postigo M, et al. Importance of gut microbiota in obesity. *Eur J Clin Nutr.* 2019;72(Suppl 1):26-37. doi:10.1038/s41430-018-0306-8.
26. Arhire LI, Mihalache L, Covasa M. Irisin: A Hope in Understanding and Managing Obesity and Metabolic Syndrome. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10:524. doi:10.3389/fendo.2019.00524.
27. Dong J, Dong Y, Dong Y, et al. Inhibition of myostatin in mice improves insulin sensitivity via irisin-mediated cross talk between muscle and adipose tissues. *Int J Obes (Lond).* 2016;40(3):434-42. doi:10.1038/ijo.2015.200.
28. Roberts LD, Boström P, O'Sullivan JF, et al. β -Aminoisobutyric acid induces browning of white fat and hepatic β -oxidation and is inversely correlated with cardiometabolic risk factors. *Cell Metab.* 2014;19(1):96-108. doi:10.1016/j.cmet.2013.12.003.
29. Cuevas-Ramos D, Mehta R, Aguilar-Salinas CA. Fibroblast Growth Factor 21 and Browning of White Adipose Tissue. *Front Physiol.* 2019;10:37. doi:10.3389/fphys.2019.00037.
30. Zheng SL, Li ZY, Song J, et al. Metnl: a secreted protein with new emerging functions. *Acta Pharmacol Sin.* 2016;37(5):571-9. doi:10.1038/aps.2016.9.
31. Tremblay A, Arguin H, Panahi S. Capsaicinoids: a spicy solution to the management of obesity? *Int J Obes (Lond).* 2016;40(8):1198-204. doi:10.1038/ijo.2015.253.
32. Baskaran P, Krishnan V, Ren J, et al. Capsaicin induces browning of white adipose tissue and counters obesity by activating TRPV1 channel-dependent mechanisms. *Br J Pharmacol.* 2016;173(15):2369-89. doi:10.1111/bph.13514.
33. Snitker S, Fujishima Y, Shen H, et al. Effects of novel capsinoid treatment on fatness and energy metabolism in humans: possible pharmacogenetic implications. *Am J Clin Nutr.* 2009;89(1):45-50. doi:10.3945/ajcn.2008.26561.
34. Huang J, Wang Y, Xie Z, et al. The anti-obesity effects of green tea in human intervention and basic molecular studies. *Eur J Clin Nutr.* 2014 Oct;68(10):1075-87. doi:10.1038/ejcn.2014.143.
35. Kurogi M, Kawai Y, Nagatomo K, et al. Auto-oxidation products of epigallocatechin gallate activate TRPA1 and TRPV1 in sensory neurons. *Chem Senses.* 2015;40(1):27-46. doi:10.1093/chemse/bju057.
36. Saito M, Matsushita M, Yoneshiro T, et al. Brown Adipose Tissue, Diet-Induced Thermogenesis, and Thermogenic Food Ingredients: From Mice to Men. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:222. doi:10.3389/fendo.2020.00222.
37. Steensels S, Ersoy BA. Fatty acid activation in thermogenic adipose tissue. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids.* 2019;1864(1):79-90. doi:10.1016/j.bbalip.2018.05.008.
38. Kim M, Goto T, Yu R, et al. Fish oil intake induces UCP1 upregulation in brown and white adipose tissue via the sympathetic nervous system. *Sci Rep.* 2015;5:18013. doi:10.1038/srep18013.
39. Payab M, Abedi M, Foroughi Heravani N, et al. Brown adipose tissue transplantation as a novel alternative to obesity treatment: a systematic review. *Int J Obes (Lond).* 2021;45(1):109-21. doi:10.1038/s41366-020-0616-5.
40. Soler-Vázquez MC, Mera P, Zagmutt S, et al. New approaches targeting brown adipose tissue transplantation as a therapy in obesity. *Biochem Pharmacol.* 2018;155:346-55. doi:10.1016/j.bcp.2018.07.022.