



پاتوفیزیولوژی و فارماکولوژی چاقی

دکتر مرتضی ثمینی: گروه فارماکولوژی دانشکده پزشکی - دانشگاه علوم پزشکی تهران

اگر چه دریافت غذا به صورت متناوب انجام می‌شود ولی هر موجود زنده‌ای برای عملکرد فیزیولوژیکی و ادامه حیات نیاز به فراهمی مداوم انرژی دارد. این نیاز با مکانیسم ذخیره انرژی به صورت سوخت‌های مختلف (عمدتاً تری‌گلیسریدهای چربی) برآورد می‌شود که انرژی می‌تواند از این سوخت‌ها به سرعت در دسترس قرار گیرد. این مکانیسم توسط ژن‌های موسوم به ژن‌های عقل معاش (thrifty genes) کنترل می‌شود که مشابه روش نیاکان hunter-gatherer (شکارچی - جمع‌کننده) ما است که در جوامع امروزی روش زندگی بی‌تحرك

امروزه چاقی در بین اکثر ملل ثروتمند جهان یک مشکل رو به تزاید سلامتی است و به صورت یک بیماری مزمن با ابعاد اپیدمیك مورد توجه است. چربی بدن نشان دهنده انرژی ذخیره شده است و چاقی موقعی ایجاد می‌شود که مکانیسم‌های هورمونستاتیک کنترل کننده تعادل انرژی از شکل طبیعی خود خارج شود. در این مقاله، ابتدا مکانیسم‌های هورمونستاتیک کنترل کننده تعادل انرژی و سپس چاقی به عنوان یک مشکل سلامتی و نهایتاً پاتوفیزیولوژی چاقی و فارماکولوژی داروهای ضدچاقی بررسی خواهند شد.



BMI ۲۰ تا ۲۵ می‌باشند. افراد با BMI، ۲۵ تا ۳۰ over weight (وزن بالای حد مجاز) بوده و افراد با BMI > ۳۰ «چاق» نامیده می‌شوند. افراد با BMI > ۴۰ چاق مرضی (morbidly obese) می‌باشند. بدیهی است که مقدار BMI بستگی به تعادل انرژی دارد. بنابراین تعریف عملی چاقی به این صورت است که یک بیماری چند عاملی تعادل انرژی است که در آن دریافت انرژی در یک مدت طولانی بیشتر از برون‌ده انرژی بوده و موجب می‌گردد به BMI به‌طور قابل توجهی بزرگ شود.

مکانیسم‌های هومئوستاتیک کنترل کننده تعادل انرژی

تعادل انرژی وابسته به غذای دریافتی، ذخیره سازی انرژی در چربی و مصرف انرژی دارد. تنظیم تعادل انرژی نیاز به (۱) یک مکانیسم برای برآورد میزان ذخایر انرژی در چربی بدن و رله کردن اطلاعات به سایت‌های کنترل‌کننده در هیپوتالاموس (۲) جمع‌بندی اطلاعات در هیپوتالاموس و به نوبه خود تعیین تعادل انرژی از طریق کنترل غذای دریافتی و مصرفی انرژی دارد.

بسیاری از نوشتجات درباره کنترل تعادل انرژی شکل‌های کمپلکسی دارند که نشان دهنده اثرات متقابل عوامل آندوکرینی، میانجی‌های سیستم عصبی خودکار، پپتیدهای دستگاه گوارش، ناقل‌های سیستم عصبی مرکزی و غیره هستند که همگی در هیپوتالاموس با هم تلاقی

همراه با دسترسی به غذای فراوان و پیرانرژی، مبدل به علتی برای افزایش یک مشکل پزشکی به نام چاقی شده است.

از مدت‌ها پیش تصویری بر وجود یک سیستم هومئوستاتیک برای کنترل چربی بدن از طریق سیستم عصبی مرکزی وجود داشت. در آغاز قرن بیستم مشاهده شد که بیماران مبتلا به آسیب هیپوتالاموس مستعد چاقی هستند. در دهه ۱۹۴۰ نشان داده شد که ایجاد آسیب در هیپوتالاموس چونندگان موجب چاق شدن آن‌ها می‌شود و در سال ۱۹۵۳ بر اساس تجربیات انجام شده در موش‌های صحرایی، Kennedy فرض کرد که مکانیسم هومئوستاتیک پیشنهاد شده در واقع وجود دارد و شامل یک هورمون از بافت آدیپوز است که روی هیپوتالاموس اثر می‌کند. امروزه جزئیات این سیستم هومئوستاتیک مشخص شده و باعث روشن شدن علت مشکل چاقی شده است.

تعریف چاقی

چاقی بصورت مختلف مثل زیادی چربی در بدن یا وزن ۲۰ درصد بالای وزن مطلوب تعریف شده است. این عبارات ما را با مشکل تعریف «زیادی» یا excess و «مطلوب» یا ideal روبرو می‌کنند. متخصصین تغذیه به جای این تعریف‌ها از BMI (body mass index) استفاده می‌کنند که عبارت از وزن بدن بر حسب کیلوگرم تقسیم بر مربع قد بر حسب متر می‌باشد که ارتباط بیشتری با چربی بدن دارد. افراد سالم دارای



کرده و به نوبه خود میانجی‌هایی را آزاد می‌کنند که روی سیستم‌های عصبی مرکزی، خودکار و آندوکراین اثر نموده و سپس میزان دریافت غذا و تعادل انرژی را تحت تاثیر قرار می‌دهند. در این مقاله فقط به مسیرهای اصلی توجه شده است.

ارتباط ذخایر انرژی در چربی بدن با هیپوتالاموس

یک مکانیسم برای برآورد کردن میزان ذخایر انرژی در چربی می‌تواند شامل تولید یک فاکتور (یا فاکتورهایی) توسط بافت چربی باشد که این فرض توسط Kennedy در سال ۱۹۵۲ مطرح شد. آیا چنین فاکتوری وجود دارد؟ در سال‌های اخیر برای روشن شدن این موضوع کارهای زیادی انجام شده است. روشنگری در این مورد با مطالعه جوندگان چاق آغاز شد. از سال‌ها پیش روشن شده که موش‌ها از طریق ایجاد جهش در بعضی از ژن‌ها می‌توانند چاق شوند که شامل ژن *ob* (*obesity*) و ژن *db* (*diabetes*) می‌باشند. موش‌هایی که هموزیگوت اشکال موتانت این ژن‌ها هستند (موش‌های *ob/ob* و *db/db*) زیاده از حد غذا خورده و مصرف انرژی کم دارند و لذا شدیداً چاق شده و ناهنجاری‌های متابولیک متعدد و ناهنجاری‌های دیگر دارند. اگر جریان خون موش‌های *ob/ob* به جریان خون موش نرمال وصل شود افزایش وزن موش‌های *ob/ob* متوقف می‌شود که دلالت بر این واقعیت دارد که

چاقی به علت فقدان یک فاکتور حمل شونده توسط خون ایجاد می‌شود. در سال ۱۹۹۴، Friedman و همکارانش ژن *ob* را کلون کرده و محصول پروتئینی آن را (لپتین) تعیین هویت کردند، که این نام از *leptos* یونانی به معنی لاغر مشتق شده است.

لپتین به عنوان سنسور ذخایر انرژی در چربی

وقتی لپتین تولید شده به روش بیوتکنولوژی از راه داخل وریدی یا داخل صفاقی به موش‌های *ob/ob* تزریق می‌شود به طرز قابل توجهی میزان غذای دریافتی را کاهش و وزن بدن را کم می‌کند. اگر لپتین به طور مستقیم داخل بطن سوم نیز تزریق شود اثر مشابهی دارد که دلالت بر اثر روی نواحی از مغز دارد که دریافت غذا و تعادل انرژی را کنترل می‌کنند.

Leptin mRNA در سلول‌های چربی بیان می‌شود. سنتز آن توسط گلوکوکورتیکوئیدها، انسولین و استروژن‌ها افزایش یافته و توسط آگونیست‌های بتا-آدرنوسپتور کاهش می‌یابد. غلظت لپتین در جریان خون مطابق ذخایر چربی و BMI در افراد نرمال تغییر می‌کند.

لپتین توسط یک انتقال اشباع‌پذیر وارد سیستم عصبی مرکزی می‌شود. ورود به CNS متناسب با غلظت پلاسمایی آن است. در هسته‌های هیپوتالامیک اثر کرده و بیان گیرنده‌های ویژه لپتین را باعث می‌شود.



را افزایش می‌دهد و این کار را از طریق اثر روی لیپوپروتئین لیپاز در بافت آدیپوز انجام می‌دهد. فعال شدن گروه دوم نورون‌ها (با افزایش غلظت لپتین) اثر متضاد ایجاد می‌کند یعنی باعث کاهش دریافت غذا و افزایش مصرف انرژی می‌شود.

جمع‌بندی اطلاعات روی ذخایر چربی با سایر اطلاعات بسیار کمپلکس است و لپتین فقط قسمتی از این روند می‌باشد. در شکل (۱) بعضی از اطلاعات موجود روی تعادل انرژی و کنترل وزن بدن و ذخایر چربی در کنار هم نشان داده شده‌اند. به طوری که ملاحظه می‌شود کنترل اصلی هیپوتالامیک محول به دو گروه از نورون‌ها با اثرات متضاد هم در هسته کمانی شده است. هر دو گروه گیرنده‌های لپتین را بیان می‌کنند. در گروه اول NPY و AGRP با هم وجود داشته و گروه دوم حاوی POMC است که α -MSH آزاد می‌کند. فعال شدن گروه اول از طریق افت غلظت لپتین منجر به افزایش دریافت غذا و کاهش مصرف انرژی می‌شود ولی افزایش غلظت لپتین به دنبال Overfeeding (پرخوری) باعث فعال شدن گروه دوم نورون‌ها شده و ایجاد اثر متضاد یعنی کاهش دریافت غذا و افزایش مصرف انرژی می‌گردد. α -MSH روی گیرنده‌های ملانوکورتین-۴ عمل می‌کند اثری که توسط AGRP مهار می‌شود. گیرنده‌های انسولین نیز در هر دو گروه وجود دارند. لپتین و انسولین به صورت هماهنگ روی نورون‌های هیپوتالامیک اثر می‌کنند ولی لپتین عامل اصلی تنظیم‌کننده است. عوامل دیگری نیز در تنظیم

انسولین به عنوان سنسور ذخایر انرژی در چربی

انسولین بیان لپتین در سلول‌های چربی را قویاً تحریک می‌کند و نقش آن به عنوان سنسور چربی پیچیده‌تر است. ولی پذیرفته شده که لپتین نقش حساس‌تری دارد. با این که معلوم شده که سلول چرب تنها انبار ذخیره برای چربی نیست ولی یک قسمت مهمی از شاهراه ارتباطی اطلاعات انرژی است. باید توجه داشت که عوامل مشتق از سلول چربی غیر از لپتین (مثل $\text{TNF-}\alpha$) ممکن است قسمتی از ترافیک در شاهراه باشد. امروزه تایید شده که بافت آدیپوز یک عضو آندوکراین پراکنده می‌باشد.

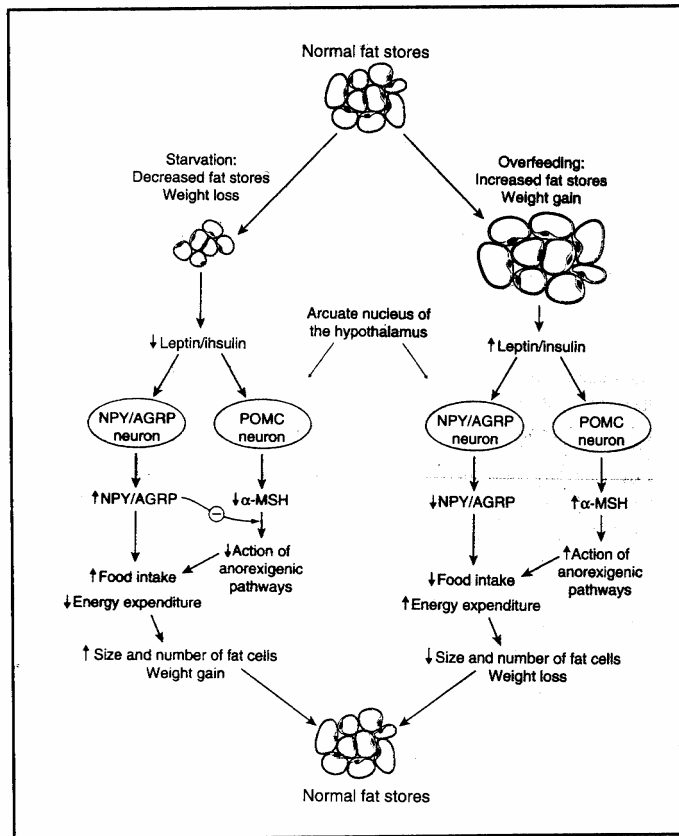
جمع‌بندی اطلاعات و اثر روی تعادل انرژی

اهداف اصلی لپتین در هیپوتالاموس دو گروه از نورون‌ها در هسته کمانی هیپوتالاموس هستند که این دو گروه عمل متضاد داشته و هومئوستاز انرژی بستگی به تعادل بین این دو گروه نورون دارد. در یک گروه از این نورون‌ها پپتیدهایی مثل NPY (نوروپپتید Y) و AGRP (پپتید مرتبط با آگوتی) همراه هم هستند و گروه دیگر شامل POMC (پرواوپیوملانوکورتین) بوده و α -MSH (هورمون محرک α -ملانوسیت‌ها) آزاد می‌کنند. هر دو گروه گیرنده‌های ویژه لپتین را بیان می‌کنند. فعال شدن گروه اول (با کاهش غلظت لپتین) منجر به افزایش دریافت غذا و کاهش مصرف انرژی می‌شود. NPY همچنین سنتز و ذخیره شدن چربی



آزاد کننده هورمون رشد) و گرلین و از مهار کننده‌های رفتار خورانش مثل CRH (هورمون آزادکننده کورتیکوتروفین)، نوروتنسن، بومبیزین و فاکتور سیری کوله سیستوکینین (CCK)، $TNF-\alpha$ ، اینترلوکین- β (IL-1 β)، ۵- هیدروکسی تریپتامین، پپتیدهای شبه-گلوکاگون را نام برد.

دریافت غذا و مصرف انرژی دخیل هستند که بسیاری از آن‌ها اهداف تاثیر برای داروهای ضدچاقی (anti-obesity) می‌باشند. از مهم‌ترین این عوامل می‌توان به تحریک کننده‌های رفتار خورانش مثل MCH (هورمون تغلیظ کننده ملانین)، اورکسین‌های A و B، گالانین، GABA (گاما آمینو بوتیریک اسید)، GHRH (هورمون



شکل ۱ - نقش لپتین، انسولین و پپتیدهای هیپوتالامیک در تنظیم تعادل انرژی و ذخایر چربی



تنظیم مصرف انرژی و دریافت غذا

الف - مصرف انرژی

انرژی در متابولیسم، فعالیت فیزیکی و تولید گرما (ترموژنیز) مصرف می‌شود. موارد متابولیسمی مصرف انرژی شامل کار قلبی-ریوی و فعالیت تعداد زیادی از آنزیم‌ها است. فعالیت فیزیکی باعث افزایش همه این‌ها و نیز افزایش مصرف انرژی توسط عضلات اسکلتی می‌شود. سیستم عصبی سمپاتیک نه فقط از طریق تاثیر در عملکرد قلب و عروق و عضله اسکلتی در موقع فعالیت فیزیکی نقش قابل توجه در تنظیم مصرف انرژی اعمال می‌کند بلکه با دخالت در ترموژنیز اعمال اثر می‌کند. سلول‌های چرب (هم نوع سفید و هم قهوه‌ای) نقش اصلی در ترموژنیز دارند ولی سلول‌های چربی قهوه‌ای از این لحاظ برتر هستند. سلول‌های چربی قهوه‌ای دارای میتوکندری‌های فراوان بوده و مولدهای قابل توجه گرما هستند که در مقایسه با سلول‌های چربی سفید بیشتر تولید گرما کرده و کمتر ATP تولید می‌کنند. علت این امر در موش‌ها وجود نوع ویژه‌ای از پروتئین ارتباط ایجاد نکننده میتوکندریایی (UCP-1) است که فسفریلاسیون اکسیداتیو را ارتباط نمی‌دهد. نوع دیگری پروتئین ارتباط ایجاد نکننده (UCP-2) هم در سلول‌های چربی سفید و هم قهوه‌ای وجود دارد که در صورت خورده شدن غذای پرچرب مقدار آن افزایش می‌یابد (upregulated). ژن‌هایی که این پروتئین‌ها را کد می‌کنند شناسایی شده‌اند. سلول‌های چربی انسان

ژن مشابه به ژن موش برای UCP-2 دارد.

سلول‌های چربی قهوه‌ای در اطفال و بچه‌ها فراوان‌تر از بزرگسالان هستند و عصب‌گیری وسیع سمپاتیکی دارند. نورآدرنالین از طریق تحریک بتا-آدرنوسپتورها (عمدتاً β_3) در چربی قهوه‌ای، باعث افزایش لیپولیز و اکسیداسیون اسید چرب شده و تولید گرما را زیاد می‌کند. نورآدرنالین فعالیت (PPAR- γ) را زیاد می‌کند که این عامل ژن UCP-1 را فعال می‌نماید. در موش‌های به‌طور ژنتیک چاق بیان β_3 -آدرنوسپتورها کاهش می‌یابد.

ب - دریافت غذا

دریافت غذا با عوامل متعددی مثل عوامل فیزیولوژیکی، سایکولوژیکی و اجتماعی تغییر می‌کند. ظاهراً مقدار غذا از طریق پیام‌هایی که از دستگاه گوارش به هیپوتالاموس منتقل می‌شود کنترل می‌گردد. این پیام‌ها پس از رله شدن در تنه مغز به هیپوتالاموس می‌رسند. یک پیام آوران مهم کوله‌سیستوکینین (CCK) است که پپتیدی است که توسط دوازدهه و در پاسخ به تحریکات مکانیکی و شیمیایی ترشح می‌شود. CCK به‌طور موضعی در دستگاه گوارش روی گیرنده‌های CCK A اثر کرده و پیامی را از طریق واگ به تنه مغز منتقل می‌کند و اثر نهایی کم شدن دریافت غذا است. CCK موجود در جریان خون از سد خونی مغزی عبور نمی‌کند ولی این پپتید به‌عنوان ناقل عصبی نیز در سیستم عصبی مرکزی وجود داشته و روی گیرنده‌های CCK B اثر کرده و



به عنوان یک فاکتور احساس سیری عمل می‌کند. انسولین در کنترل متابولیسم انرژی نقش مهمی دارد. انسولین آزاد شدن لپتین را از سلول‌های چربی تحریک می‌کند و وارد CNS شده و در آنجا با تحت تاثیر قرار دادن NPY باعث کاهش غذا خوردن می‌شود (شکل ۱) اما انسولین در بعضی شرایط می‌تواند باعث افزایش غذا خوردن شود که این اثر احتمالاً به صورت غیرمستقیم از طریق یک اثر روی گلوکز خون انجام می‌دهد. به این جهت بیماران مبتلا به دیابت ملیتوس نوع ۲، وقتی توسط انسولین یا سولفونیل اوره درمان می‌شوند وزنشان افزایش می‌یابد که این اثر از لحاظ بالینی مهم است.

چاقی به عنوان یک مشکل سلامتی

چاقی به عنوان یک مشکل در حال تزايد و هزینه‌ساز در بسیاری از ملل ثروتمند جهان است و امروزه به عنوان یک بیماری مزمن مطرح بوده و در دنیای پیشرفته با ابعاد اپیدمیک مورد توجه است. تقریباً ۳۳ درصد بزرگسالان در آمریکا چاق بوده و در سایر جوامع توسعه یافته نیز شیوع آن در حال افزایش است. در اروپا، ۱۵ تا ۲۰ درصد مردم میان حال چاق می‌باشند. با BMI بالای ۳۰، خطر دیابت نوع ۲ به طور قابل توجهی زیاد می‌شود. خطر هیپرتانسیون، هیپرتری‌گلیسریدمی، ایجاد سنگ صفرا و بیماری ایسکمیک قلب نیز به طور قابل توجهی افزایش می‌یابد. افراد چاق در خطر افزایش ابتلا

به سرطان کولون، پستان، پروستات، کیسه صفرا، تخمدان و رحم می‌باشند. بیماری‌های متعدد دیگری که با اضافه وزن همراه هستند شامل اوستئوآرتریت، هیپریوریسمی و هیپوگوناדיسم در مردها است. BMI بالای ۴۰ همراه با افزایش ۱۲ برابر مرگ و میر در گروه سنی ۲۵ تا ۳۵ سال می‌باشد.

انتشار بافت آدیپوز نیز مهم است. انتشار مرکزی چربی (چاقی احشایی یا اعضاء داخلی) در مقایسه با انتشار محیطی با خطر بالاتر عارضه‌زایی و مرگ و میر همراه است. اندازه دور کمر یک مقیاس بالینی ساده از چاقی احشایی است. اگر دور کمر در خانم‌ها بیشتر از ۸۸ سانتی‌متر و در مردها بیشتر از ۱۰۲ سانتی‌متر باشد. خطر پیدایش بیماری قلبی عروقی یا دیابت نوع ۲ زیاد است.

پاتوفیزیولوژی چاقی

در اکثر افراد بزرگسال، چربی بدن و وزن بدن در طول سال‌های طولانی کم و بیش ثابت می‌ماند. علی‌رغم این که تغییرات زیادی بالغ بر یک میلیون کالری در سال در مقدار غذای دریافتی و صرف انرژی وجود دارد. این حالت ثابت و پایدار وزن و BMI نتیجه جمع‌بندی عوامل متعدد متقابل هم می‌باشد و با انحراف‌ها (خواه در جهت افزایش یا کاهش) توسط مکانیسم‌های هومئوستاتیک مقابله می‌کند. با وجود این، چگونه چاقی اتفاق می‌افتد؟ و چرا برای یک فرد چاق کم کردن وزن و



به نظر می‌رسد که مقاومت به لپتین یکی از مشخصات چاقی باشد. یک چنین مقاومتی می‌تواند معلول نقص در سنتز لپتین، انتقال لپتین به جریان خون، انتقال لپتین به CNS، گیرنده‌های لپتین در هیپوتالاموس (همانند موش db/db) یا پیام‌رسانی Postreceptor باشد. دلایلی وجود دارد که SOCS-3 در بروز مقاومت به لپتین دخیل باشد. عیب در میانجی‌های دیگر غیر از لپتین نیز می‌تواند در چاقی دخیل باشد. $TNF-\alpha$ یکی دیگر از سایتوکین‌هایی است که در رله کردن اطلاعات از چربی به مغز نقش دارد و در افراد چاق مقاوم به انسولین مقدارش در بافت آدینوز افزایش می‌یابد. تغییر فیزیوپاتولوژیک دیگر در چاقی، کم شدن حساسیت عضلات و بافت چربی به انسولین است.

از عوامل دیگر، کم شدن عملکرد β_3 -آدرنوسپتور در بافت آدیپوز قهوه‌ای و نیز یکی از پروتئین‌هایی که باعث عدم ایجاد ارتباط در فسفریلاسیون اکسیداتیو می‌شود می‌توانند در شخص چاق دخیل باشند. پیشنهاد دیگر در رابطه با پاتوفیزیولوژی چاقی تغییر عملکرد فاکتورهای ویژه رونوشت برداری، مثل PPAR آلفا، بتا و گاما است. این فاکتورها بیان ژن آنزیم‌های مربوط به هومئوستاز لیپید و گلوکز تنظیم می‌کنند و در ضمن تولید بافت آدیپوز را افزایش می‌دهند. PPAR γ به‌طور ارجح در سلول‌های بافت چربی با سایر فاکتورهای رونوشت برداری (C/EBP α) برای تبدیل سلول‌های پیش‌ساز به سلول‌های چربی همکاری

نگهداشتن وزن در حد کم، این چنین مشکل است؟ بدیهی است که عامل اصلی، اختلال در مکانیسم‌های هومئوستاتیک است که تعادل انرژی را کنترل می‌کنند ولی موهبت ژنتیکی زمینه را برای این اختلال فراهم‌تر می‌کند. عوامل دیگر مثل خوردن غذای زیاد و فقدان فعالیت فیزیکی و البته جنبه‌های اجتماعی، فرهنگی و روانی نیز دخیل می‌باشند. ذیلاً ابتدا درباره عدم تعادل و رابطه عوامل ژنتیکی و چاقی و سپس به‌طور خلاصه درباره نقش مصرف غذا و فعالیت فیزیکی و چاقی صحبت خواهیم کرد. بحث درباره نقش جنبه‌های اجتماعی، فرهنگی و سایکولوژیک را برای جلوگیری از اطاله کلام برای مقاله دیگری که توسط یک سایکوسوشالیست نوشته شود واگذار می‌کنیم.

چاقی به‌عنوان یک اختلال کنترل هومئوستاتیک تعادل انرژی

از آنجایی که کنترل هومئوستاتیک تعادل انرژی فوق‌العاده کمپلکس است مشخص کردن این که در چاقی عیب از کجاست آسان نمی‌باشد. وقتی داستان لپتین فاش شد تصور این بود که تغییرات در کینتیکس لپتین می‌تواند یک توضیح ساده باشد ولی لپتین پلاسما به اندازه‌ای که انتظار می‌رفت در افراد چاق بیشتر از افراد غیرچاق نمی‌باشد و در واقع غلظت لپتین هم در افراد لاغر و هم افراد چاق با چربی بدن مطابقت دارد.

می‌کند. ژن UCP در سلول‌های چربی سفید دارای سایت‌های تنظیمی است که به PPAR α و C/EBP α پاسخ می‌دهند. گروه جدیدی از داروها موسوم به گلی‌تازون‌ها به PPAR γ متصل و آن را فعال می‌کنند. امروزه به مصرف این داروها برای درمان دیابت نوع ۲ اجازه مصرف داده شده است. در واقع پاتوفیزیولوژی چاقی می‌تواند شامل اختلالات در هر یک از عوامل دیگر دخیل در تعادل انرژی باشد.

عوامل ژنتیکی و چاقی

مطالعات روی دوقلوها و خانواده‌های آنها نشان می‌دهد که از ۴۰ درصد تا ۸۰ درصد واریانس BMI می‌تواند به عوامل ژنتیکی نسبت داده شود. تخمین زده می‌شود که وراثت مربوط به فاکتورهای تعادل انرژی مثل توزیع چربی بدن، مصرف انرژی پس از خوردن غذای زیاد، فعالیت لیپوپروتئین لیپاز و غیره می‌باشد. به نظر می‌رسد که جمعیت امرزوی تمایل طبیعی ژنتیکی برای افزایش ذخایر چربی خود در مقایسه با دیگران دارد که این تمایل نتیجه آشکار شدن و توسعه ژن‌های عقل معاش در سیر تکاملی در اجداد ما برای کد کردن پروتئین‌هایی است که ذخایر چربی را برای استفاده در دوران قحطی افزایش می‌دهند.

موارد نادری وجود دارد که در آن چاقی نتیجه اختلال در یک ژن واحد باشد و به‌طور کلی چاقی نتیجه تقابل ژن‌های متعددی است. تاکنون، ۲۰۰ ژن و نواحی کروموزومی در ارتباط با

چاقی انسان نشان داده شده است. اکثر افراد چاقی که تاکنون مورد مطالعه قرار گرفته‌اند در ژن‌های مربوط به لپتین یا گیرنده لپتین ناهنجاری‌هایی نداشته‌اند. ارتباط بین چاقی انسان به ژن‌های فاکتورهای دیگر مثل β -۳-آدنوسپتورها و گیرنده گلوکوکورتیکوئیدها گزارش شده است. کاهش عمل‌کرد ژن‌های مولد β -۳-آدنوسپتورها می‌تواند همراه با آسیب لیپولیز در چربی سفید یا ترموزنیز در چربی قهوه‌ای باشد. معلوم شده که جهش ژن همراه با چاقی شکم، مقاومت به انسولین و آغاز زودرس دیابت نوع ۲ در بعضی افراد و افزایش مشخص استعداد افزایش وزن در افراد مبتلا به چاقی مرضی می‌باشد. گیرنده گلوکوکورتیکوئیدی می‌تواند از طریق اثر گلوکوکورتیکوئیدها روی متابولیسم چربی و تعادل انرژی مرتبط باشد.

دریافت غذا و چاقی

نوع غذای خورده شده می‌تواند نقشی را در آشفتگی تعادل انرژی ایفا کند. افراد چاق برای کم کردن وزن خود از پرهیز غذایی استفاده می‌کنند ولی وقتی یک فرد میزان کالری دریافتی خود را کاهش می‌دهد تغییر وضعیت به تعادل منفی انرژی و کم شدن وزن سرعت متابولیک استراحت کم شده و کاهش هم‌زمان مصرف انرژی به وجود می‌آید. بنابراین فردی که قبلاً چاق بوده و اکنون وزن نرمال دارد معمولاً برای ابقاء این وزن نیاز به کالری کمتر از موقعی دارد که او چاق نبوده است. به نظر می‌رسد که کاهش



کوشش زیاد و طاقت‌فرسایی توسط کمپانی‌های دارویی متعدد در جریان است تا به داروهای موثر ضدچاقی دسترسی پیدا شود.

در حال حاضر، فقط دو دارو برای کاهش دادن وزن بدن افراد چاق به‌کار می‌روند: اورلیستات (orlistat) که از طریق جلوگیری از شکسته شدن چربی موجود در غذا در دستگاه گوارش، جذب چربی را کاهش می‌دهد، و سبوترامین (Sibutramine) که یک مهارکننده در سایت‌های CNS است که این سایت‌ها میزان غذای دریافتی را تحریک می‌کنند ولی هیچ کدام از این دو دارو ایده‌آل نمی‌باشند. داروهای متعدد دیگری وجود دارند که هنوز در مراحل بررسی قبل از عرضه به بازار مصرف می‌باشند که در پایان مقاله به آن‌ها اشاره خواهیم کرد.

اورلیستات

اورلیستات یک مهارکننده لیپاز پانکراسی است که از شکسته شدن چربی موجود در غذا به اسیدهای چرب و گلیسرول‌ها جلوگیری می‌کند. این دارو به‌طور وابسته به دوز باعث افزایش چربی در مدفوع می‌شود. با مصرف این دارو همراه غذا کم‌کالری در افراد چاق در مقایسه با رژیم غذایی و دارونما، کاهش بهتری در وزن ایجاد می‌کند. در دو مطالعه کنترل شده با دارونما که به مدت ۲ سال در ۱۵۰۰ بیمار چاق انجام گرفته، دوز ۱۲۰ میلی‌گرم سه بار در روز همراه با غذای پرهیزی با ۶۰۰ کیلوکالری در روز باعث کاهش وزن به اندازه ۸/۷ درصد و

در مصرف انرژی عمدتاً مربوط به تغییر در تبدیل کارایی انرژی شیمیایی به کار مکانیکی در عضلات اسکلتی است. این تطابق به کاهش کالریک به‌عنوان یک مشکل در ابقاء کاهش وزن توسط پرهیز غذایی سهیم می‌باشد.

کار بدنی و چاقی

امروزه مشخص شده که فعالیت فیزیکی یعنی افزایش مصرف انرژی، در کم کردن ذخیره چربی و تنظیم تعادل انرژی در افراد چاق نقش به مراتب مثبتی دارد به‌ویژه اگر همراه با تغییراتی در برنامه غذایی باشد. در دو گروه از مردم که در مکزیک و امریکا زندگی می‌کردند، گروه اول با صرف غذای کم و کار بدنی شدید در تمام طول هفته و گروه دوم با دسترسی به غذای پرکالری و نیاز کم برای کار بدنی شدید. گروه اول عمدتاً لاغر و وقوع دیابت نوع ۲ در آن‌ها خیلی کم بود ولی در گروه دوم که به‌طور متوسط ۲۶ کیلوگرم سنگین‌تر از گروه مکزیک بودند وقوع دیابت نوع ۲ خیلی زیاد بوده است.

روش‌های فارماکولوژیکی برای حل مشکل چاقی

رژیم غذایی کنترل شده و کار بدنی روش‌های درمانی اصلی برای چاقی هستند ولی تعداد زیادی از بیماران ممکن است به داروهای ضدچاقی نیز نیاز داشته باشند. این داروها می‌توانند کمک به کم شدن غذای دریافتی کرده یا مصرف انرژی و یا لیپولیز را افزایش دهند.

۱۰/۲ درصد در مقایسه با ۵/۸ درصد و ۶/۱ درصد (دارونما + پرهیز غذایی) کرده است. مقدار خیلی کمی از این دارو از دستگاه گوارش جذب می‌شود. ۹۹ درصد آن به پروتئین‌های پلاسما متصل می‌شود. عمدتاً بدون جذب از روده دفع می‌شود. از عوارض جانبی دارو می‌توان به کرمپ‌ها، نفخ، حرکات توام با صدا در روده‌ها اشاره نمود که علی‌رغم این اثرات ناراحت کننده، این دارو به خوبی توسط بیماران پذیرفته شده است. جذب ویتامین‌های محلول در چربی مثل بتا-کاروتن و ویتامین E را کاهش می‌دهد و لذا ممکن است نیاز به مصرف مکمل‌های حاوی این ویتامین‌ها باشد. کاهش جذب دارو از قرص‌های ضدحاملگی نیز گزارش شده است. اورلیستات در بیماران با $BMI > 30$ توصیه می‌شود. اورلیستات به صورت کپسول‌های ۱۲۰ میلی‌گرم عرضه شده است. در مورد مصرف دارو در بیماران دیابتی باید به بیمار یادآور شد که کم شدن وزن می‌تواند کنترل گلیسمیک را بهتر کند و ممکن است نیاز به کاهش دوز سولفونیل اوره، متفورمین یا انسولین وجود داشته باشد. اورلیستات همراه غذا یا یک ساعت پس از غذای حاوی چربی خورده می‌شود و نباید هرگز طولانی‌تر از ۲ سال مصرف شود.

سیبوترامین

سیبوترامین ابتدا به عنوان ضدافسردگی مصرف شد ولی در سال‌های اخیر نشان داده شد که دارای اثر ضدچاقی است. اثر اصلی این

دارو کم کردن غذای دریافتی و ایجاد کاهش وزن وابسته به دوز است (شکل ۲). کاهش وزن همراه با کم شدن ریسک فاکتورهای وابسته به چاقی است. این دارو باعث افزایش سیری شده و گزارش شده که ایجاد یک کاهش در سایز دور کمر (یعنی کاهش در چربی احشایی)، کاهش در تری‌گلیسریدهای پلاسمایی (VLDL) می‌شود ولی HDL را افزایش می‌دهد. به علاوه گفته می‌شود که اثرات سودمند دیگر روی هیپرانسولینمی و سرعت متابولیسم گلوکز دارد. دلایلی وجود دارند که کم شدن وزن در اثر مصرف سیبوترامین همراه با افزایش مصرف انرژی احتمالاً از طریق افزایش در تولید حرارت یا ترموژنزیز توسط سیستم عصبی سمپاتیک می‌باشد. سیبوترامین یک مهار کننده برداشت مجدد سروتونین و نورآدرنالین در سایت‌های هیپوتالامیک است که این سایت‌ها میزان غذا خوردن را تنظیم می‌کنند.

کاهش وزن ایجاد شده با سیبوترامین تنها به آسانی پایدار باقی نمی‌ماند. برای این که این دارو درمان ضدچاقی موثری باشد نیاز به همراه کردن سایر روش‌های ضدچاقی با آن دارد. در یک مطالعه جدید که روی ۴۹۹ بیمار چاق انجام شده سیبوترامین خوراکی همراه پرهیز غذایی، فعالیت و توصیه‌های رفتاری، ۷۷ درصد بیماران چاق ایجاد کاهش وزن کرده و این اثر بیش از ۲ سال پایدار بوده است (شکل ۲). سیبوترامین به صورت کپسول‌های ۵ و ۱۰ و ۱۵ میلی‌گرمی ساخته شده که درمان با دوز ۱۰ میلی‌گرم در



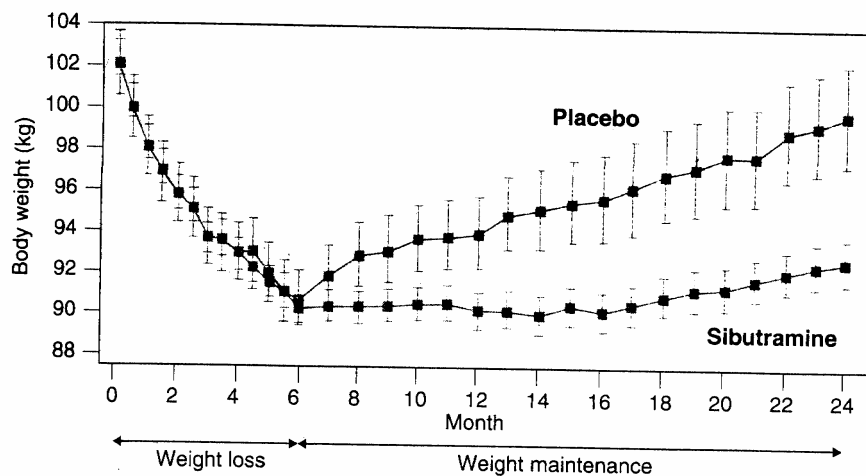
بی‌خوابی است. افزایش ریت قلب و فشار خون نیز با سیبوترامین گزارش شده و در صورت وجود بیماری قلبی عروقی مصرف آن ممنوع است. سیبوترامین با داروهایی که توسط اینزوانزیم‌های سیتوکرم P450 متابولیزه می‌شوند با این دارو تداخل اثر دارند. در بیماران تحت درمان با مهارکننده‌های MAO باید ۱۴ روز قبل درمان با مهارکننده MAO قطع و سپس سیبوترامین مصرف شود زیرا خطر بروز سیندرم سروتونین وجود دارد.

داروهای جدید ضدچاقی

در حال حاضر فقط اورلیستات و سیبوترامین مجاز برای درمان چاقی هستند

روز شروع شده و می‌تواند پس از ۴ هفته در صورت ایجاد نشدن نتایج کافی به ۱۵ میلی‌گرم در روز افزایش یابد. سالم بودن و کارایی بیش از یک سال مشخص نشده است.

سیبوترامین از راه خوراکی به خوبی جذب شده و متابولیسم عبور اول شدیدی را متحمل می‌شود. در کبد توسط سیتوکرم P4503A4 متابولیزه می‌شود. متابولیت‌های آن مسئول اثرات فارماکولوژیک دارو هستند. متابولیت‌های فعال آن در کبد غیرفعال شده و ۸۵ درصد آن‌ها از ادرار و مدفوع دفع می‌شوند. این دارو جزء Pregnancy risk category C است (اورلیستات جزء Pregnancy risk category B است) از عوارض مهم دارو خشکی دهان، یبوست و



شکل ۲ - نتایج یک مطالعه بالینی درباره کارایی سیبوترامین در ابقاء کاهش وزن بیماران دارای BMI بین ۳۰ تا ۴۵ بوده‌اند.



ولی تعدادی دارو در فاز III بررسی‌های بالینی هستند که شامل مازیندول (آگونیست آدرنرژیک) پوساتی‌رلین (آنالوگ هورمون آزاد کننده تیروتروفین) و سرترالین (SSRI) می‌باشند. داروهایی که در مرحله II بررسی‌های بالینی هستند شامل بوپروپیون (یک مهارکننده برداشت مجدد دوپامین)، انتروستاتین، لینی‌تریپت (آنتاگونیست CCK A)، Pegylated leptin و AD9677 (آگونیست β_3 -آدرنوسپتور) می‌باشند. AD9677 یک فول‌آگونیست قوی β_3 -آدرنوسپتور است که روی گیرنده‌های β_1 و β_2 -آدرنوسپتور ۱۰۰ برابر ضعیف‌تر عمل می‌کند. آگونیست‌های گیرنده β_3 -آدرنوسپتور در درمان چاقی انسان و دیابت نوع ۲ موثرند.

اهداف داروهای جدید ضدچاقی

داروهای جدیدی که برای درمان چاقی در

حال بررسی هستند اهداف زیر را هدف‌گیری می‌کنند:

۱- داروهایی که مقدار غذا خوردن را کاهش می‌دهند:

الف - مهارکننده‌های برداشت مجدد سروتونین و نورآدرنالین در هیپوتالاموس

ب - آنتاگونیست‌های گیرنده MCH (ملانوسیت - کونسانترتیتینگ هورمون)، (NPY، CRH،

گالانین، اورکسین‌های A و B

ج - آگونیست‌های گیرنده لپتین، CCK A، AGRP، GLP-1 و بومبیزین

۲- داروهایی که مصرف انرژی را زیاد کرده یا لیپولیز را افزایش می‌دهند:

الف - محرک‌های اثر یا بیان فاکتورهای رونوشت برداری UCP-2 و UCP-3

ب - آگونیست‌های گیرنده‌های β_3 -آدرنوسپتور (تری‌متوکوئینول).

منابع

1. Arch, JRS. β_3 -Adrenoceptor ligands and the pharmacology of the β_3 -Adrenoceptors, In: the β_3 -Adrenoceptors (Strosberg, AD, ed), 48-64, 2000
2. Cowl, CT. physician's drug handbook, orlistat, 769-770, 2001
3. Ellsworth AJ et al, Medical drug reference, Sibutramine, 897-898, 2001
4. Rang, Hp et al, pharmacology, obesity, 394-403, 2003

