

فارماکولوژی چاقی

دکتر مرتضی ثمینی

گروه فارماکولوژی دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

پدیده پیچیده است که توسط هسته‌های منفرد مغزی و ناقل‌های منفرد تنظیم می‌شود. ناقل‌های عصبی که تعادل انرژی (energy balance) و در نتیجه وزن بدن را کنترل می‌کنند شامل دو گروه می‌باشند:

۱ - افزایش دهنده‌های مصرف غذا مثل GHRH، نوروپپتید Y و اوبیوئیدهای آندوژن.
۲ - مهارکننده‌های مصرف غذا مثل سروتونین (5HT)، دوپامین، کوله‌سیستوکینین (CCK)، CRH، نوروتنسنین، بومبازین، گلوکاگون و پپتید شبه گلوکاگون هستند (۴).

نوروپپتید Y قوی‌ترین محرک اشتها است و به مقدار زیاد در هیپوتالاموس وجود دارد. این پپتید فعالیت سمپاتیک را نیز کم کرده و لذا مصرف انرژی را کاهش می‌دهد (۴).

بعضی از پروتئین‌ها نیز اخیراً کشف شده‌اند که به عنوان نورومدولاتور یا نوروهورمون در CNS عمل می‌کنند. از بین اینها لپتین و اورکسین را می‌توان نام برد که احتمالاً در تنظیم اشتها نقش

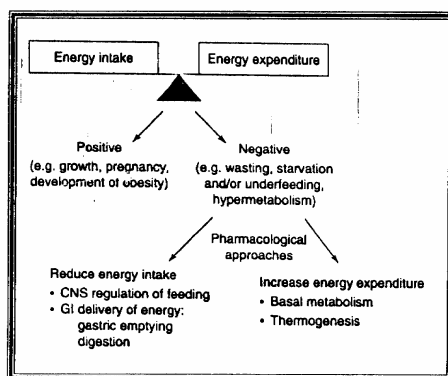
روش زندگی کم تحرک و استفاده از غذاهای پرچرب باعث به وجود آمدن چاقی تقریباً همه گیر در مردم کشورهای شده که در رفاه مالی هستند. اما همه افراد برخوردار از یک چنین امکانات، چاق نیستند. تمایل به چاق شدن قطعاً یک زمینه ارثی دارد و امروزه ثابت شده که با بالا رفتن وزن بدن مرگ و میر به طور توانی زیاد می‌شود و وقوع بیماری قلبی، آپنه خواب، اوستئوآرتریت، سرطان روده و بیماری‌های روانی در افراد چاق بیشتر از افراد با وزن نرمال می‌باشند (۴).

هیپوتالاموس مرکز اصلی تنظیم کننده میزان مصرف غذاست که از طریق تنظیم گرسنگی و سیری عمل می‌نماید. هیپوتالاموس از جاهای دیگر پیام‌های عصبی، هورمونی و تغذیه‌ای را جمع‌آوری کرده و خودپیام‌هایی به مراکز فوقانی می‌فرستد و باعث احساس گرسنگی یا سیری می‌گردد. هیپوتالاموس از طریق سیستم عصبی آدرنرژیک و هورمون‌های هیپوفیز مصرف انرژی را کنترل می‌کند (۴). کنترل مرکزی وزن بدن یک

قد (m^2) بدست می‌آید و می‌تواند برای تشخیص بین وزن سالم (۲۵-۱۸/۱)، زیر وزن نرمال (<۱۸) و بالای وزن نرمال (۲۹/۹ - ۲۵/۱) و چاق (>۳۰) به کار برده شوند (۳). این تقسیم بندی براساس آمار بیمه عمر آمریکا است. توزیع چربی می‌تواند با اندازه‌گیری دور کمر و دور باسن ارزیابی شود تا نسبت waist/hip بدست آید ولی دور کمر خود یک مارکر مناسب از مقدار چربی داخل شکم و تهدید سلامتی است (۳).

تعداد انرژی

شکل (۱) نشان می‌دهد که در ضمن ایجاد چاقی، تعداد مثبت انرژی وجود دارد ولی اگر



شکل ۱ - نمایش شماتیک تعداد انرژی که نشان دهنده شرایط اصلی که در آن تعداد مثبت و تعداد منفی اتفاق می‌افتند. تعداد منفی انرژی می‌تواند با کم شدن انرژی دریافتی و با افزایش مصرف انرژی حاصل گردد. روش‌های فارماکولوژیک موثر برای ایجاد تعداد منفی انرژی نیاز به ۴ مورد دارد که در شکل نشان داده شده است.

دارند. لپتین ایجاد سیری و اورکسین ایجاد گرسنگی می‌کند (۱).

لپتین هورمون پپتیدی است که روی هیپوتالاموس اثر کرده و از مصرف غذا جلوگیری می‌کند و از طریق مهار نوروپپتید Y باعث افزایش مصرف انرژی می‌گردد. غلظت پلاسمایی لپتین در پلاسمای افراد چاق بیشتر است و با کم کردن وزن مقدار آن کاهش می‌یابد (۴). وزن بدن روش تنظیم بسیار ظریفی دارد و تغییر جزئی در تعادل انرژی، کافی برای افزایش وزن می‌باشد به طوری که انرژی مزاد به مقدار ۱۰۰ کیلو کالری (یک تکه شکلات) در روز می‌تواند افزایش وزنی برابر ۴ کیلو گرم در سال ایجاد کند. کاهش وزن در حد متوسط (حدود ۱۰ درصد) از لحاظ بالینی سودمند است و باعث اصلاح توانایی فیزیکی و اصلاح تحمل گلوکز می‌گردد. آنچه که مهم است ابقاء کاهش ایجاد شده در وزن بدن برای مدت طولانی است (۴). بیشتر افراد چاق اختلالات بیولوژیک نشان داده و میل اجباری برای خوردن دارند گرچه این افراد از عمل خوردن احساس رضایت نمی‌کنند (۴).

تعریف ساده چاقی عبارت از زیادی چربی در بدن است ولی تعریف واضحی از مقدار نرمال چربی در بدن وجود نداشته و اندازه‌گیری مقدار چربی بدن مشکل است. لذا بیشتر مطالعات بالینی واپیدمیولوژیک، مارکرهای علی‌البدل چاقی مثل BMI (body mass index) و دور کمر را به کار می‌گیرند. BMI از تقسیم وزن بدن (kg) به مربع

شخص چاق وزن و مقدار چربی ثابت داشته باشد احتمالاً در حال تعادل انرژی است. بنابراین چاقی فقط موقعی ایجاد می‌شود که در یک دوره زمانی معین انرژی دریافتی افزون بر انرژی مصرف شده باشد. بنابراین چاقی می‌تواند از دریافت انرژی مازاد یا مصرف انرژی کم در اثر فعالیت فیزیکی کم ایجاد شود (۳).

بیشتر مردم روزانه فقط مقدار کمی تعادل مثبت انرژی دارند و لذا چاقی به آهستگی ایجاد می‌شود. اگر بامصرف ۲۵۰۰ کیلوکالری روزانه ۱۰ درصد مازاد دریافت انرژی وجود داشته باشد، ایجاد تعادل مثبت ۲۵۰ کیلوکالری در روز می‌کند. بافت آدیپوز حاوی ۷۰۰۰ کیلوکالری برای هر کیلوگرم است. لذا یک شخص با وزن نرمال ۷۰ کیلوگرم، اگر ۱۴ کیلوگرم بافت آدیپوز کسب کرده و چاق شود با تعادل مثبت انرژی روزانه ۲۵۰ کیلوکالری، بیش از یکسال طول می‌کشد تا چنین شرایطی ایجاد شود. لاغر شدن نیز روند آهسته دارد (۲).

پیدایش چاقی: عوامل خطر و شیوع

۲۰ سال پیش در بریتانیا، ۶ درصد مردها و ۸ درصد خانم‌ها دارای $BMI > 20$ بودند در حالی که در سال ۱۹۹۷ این اعداد به ۱۷ و ۲۰ درصد افزایش یافته‌اند. در کشورهای دیگر اروپایی و آمریکایی نیز افزایش مشابهی مشاهده می‌شود و امروزه چاقی به صورت یک مشکل در جهان توسعه یافته است. در بسیاری از کشورها از جمله بریتانیا، چاقی بیشتر در گروه‌های اجتماعی - اقتصادی

پایین دیده می‌شود. افزایش وقوع چاقی در حالی ایجاد شده که میانگین دریافت انرژی در جوامع کم شده ولی مصرف انرژی (در نتیجه کاهش فعالیت فیزیکی و افزایش زمان در حال نشسته) به مقدار بیشتر کاهش یافته است (۳). بعلاوه، مقدار چربی غذا (به عنوان قسمتی از کل انرژی) در ۵۰ سال گذشته زیاد شده است و چون سیستم‌های تنظیم اشتها نمی‌توانند حریف غذاهای غنی از انرژی یا پرچربی شوند افراد تمایل به زیاد خوردن (overeat) چنین غذاهایی دارند (۳). همانطوری که قبلاً نیز اشاره شد، با اینکه عامل اصلی دخیل در افزایش وقوع چاقی، انرژی دریافتی نامناسب و کم بودن فعالیت فیزیکی است ولی بدیهی است که عواملی ارثی نیز این عامل را تحت تاثیر قرار می‌دهند. به عنوان مثال pima indians در آریزونا برای ایجاد چاقی استعداد ژنتیکی دارند. در حالی که در گروه خیلی مشابه از لحاظ ژنتیکی از pima indians در مکزیک، میزان چاقی بسیار کم بوده و هیچکدام از عوارض و تغییرات در متابولیسم را که در Arizona pimas دیده می‌شود نشان نمی‌دهند (۲).

خطر چاقی برای سلامتی

نشان داده شده که اگر BMI برابر ۳۰ باشد، در مقایسه با BMI ۲۰ تا ۲۵، خطر افزایش مرگ و میر زودرس، ۱/۵ تا ۲ برابر افزایش می‌یابد. به علاوه overweight یا چاق بودن ریسک فاکتورهای اصلی برای پیدایش دیابت نوع II در مردها و زن‌ها (با

احتمال بیشتر) می‌باشد. چاقی همچنین همراه با افزایش خطر درد پشت و اوستئوآرتریت می‌باشد. کاهش نسبی وزن می‌تواند در این علایم ایجاد تسکین کند. امروزه روشن شده که چربی داخل شکمی (احشایی) تهدید ویژه‌ای برای سلامتی است و داشتن وزن بالای نرمال همراه با بزرگ بودن دورکمر، به اندازه چاقی با دورکمر کوچک‌تر که در آن چربی زیادی در نواحی زیر پوست است، برای سلامتی خطرناک می‌باشد. مکانیسم این پدیده احتمالاً تحویل اسید چرب آزاد زیاد از چربی شکم به کبد می‌باشد (۳).

اهداف کم کردن وزن و روش‌های موجود

هدف از کم کردن وزن، کم کردن عوامل خطر و عوامل عارضه‌زای همراه (comorbidities) می‌باشد. مشخصه اصلی روش‌های جاری برای کم کردن و کنترل وزن، تعیین کردن اهداف واقع‌بینانه است. نشان داده شده که وقتی وزن به میزان ۵ تا ۱۰ درصد کاهش یافته و دوام پیدا می‌کند می‌تواند به طور قابل توجهی ریسک فاکتورهای قلبی عروقی و دیابتی را کاهش داده و حتی مرگ و میر در افراد چاق را کاهش دهد. از آنجایی که در اکثر موارد علت چاقی سبک نامناسب زندگی (ترکیب غذا و فعالیت فیزیکی کم) است نباید تعجب آور باشد که اکثر برنامه‌های موفق کنترل وزن مستلزم تغییر در سبک زندگی هستند. ضمن این که می‌توان با استفاده از liquid formula diets و روش‌های افراطی دیگر

سریعاً به کاهش وزن رسید. روش‌های موفق طولانی مدت نیز وجود دارند که اگر شخص رژیم غذایی خود را در مقایسه با غذاهای نرمال به کم چرب و کم انرژی عوض کند و فعالیت فیزیکی خود را زیاد کند به احتمال زیاد موفق خواهد بود. بعضی از افراد می‌توانند سبک زندگی خود را بر اساس یک دستورالعمل ساده به طور مناسبی تغییر دهند ولی افراد زیادی نیاز به کمک و حمایت چه از لحاظ رفتار درمانی و چه از لحاظ فارماکوتراپی دارند (۳). اصول کلی درمان چاقی عبارتند از:

- ۱- رژیم غذایی کم کالری حاوی حداقل یک گرم پروتئین برای هر کیلوگرم وزن مطلوب بدن
 - ۲- غذای کم چرب که کمتر از ۲۵ درصد کل کالری لازم را تامین کند.
 - ۳- استفاده آزاد از غذاهای حاوی فیبر
 - ۴- ورزش منظم
 - ۵- رفتار درمانی برای تغییر در روش و سبک زندگی
 - ۶- داروهای کورکننده اشتها برای مدت کوتاه (۳) تا ۴ ماه) به عنوان درمان کمکی (۴).
- در افراد چاق اگر یک علت عضوی برای چاقی وجود داشته باشد این بیماری باید به طور متناسبی درمان شود. چاقی مربوط به اختلالات آندوکروینی در این گروه از چاقی‌ها قرار می‌گیرند. چاقی معمولاً مربوط به زیاد خوردن و نداشتن تحرک فیزیکی کافی است نه مربوط به غدد (۴). بیمار باید در شروع درمان از این واقعیت آگاه شده و برای

او کاملاً روشن شود که کنترل غذا سنگ بنای درمان چاقی است. برای درمانی موفق، بیمار باید به اندازه کافی تحرک داشته باشد و باید برای بیمار تاکید شود که درمان چاقی با رژیم غذایی واقعاً نیاز به تغییر در عادت غذایی او برای همه طول عمر دارد نه اینکه صرفاً یک دوره خاصی باید با این رژیم درمان شود وگرنه چاقی دیر یا زود دوباره به سراغ او خواهد آمد. بهترین برنامه غذایی، رژیمی با ۱۰۰۰ تا ۱۵۰۰ کیلوکالری در روز است که حاوی تمام مواد مغذی ضروری باشد (۴) اگر بیمار به اهمیت رژیم غذایی و ورزش پی برده و اراده لازم را نیز داشته باشد معمولاً درمان در اکثر موارد مشکلی نخواهد داشت و می‌تواند به آسانی در منزل و بدون کمک obesity clinics انجام گیرد. در بعضی موارد (حتی موقعی که تحرک خوب هم وجود داشته باشد) کاهش شدید در خوردن غذا در ابتدای درمان انجام می‌شود. در این موارد داروهای کم‌کننده اشتها می‌توانند به بیمار کمک کنند تا خود را با غذای تجویزی هماهنگ کند (۴). باید تاکید نمود که این داروها فقط مکمل درمان هستند و جایگزین محدودیت غذایی نمی‌شوند. یعنی در واقع آنها به خودی خود در درمان چاقی بی‌ارزش هستند و نباید مدت طولانی توصیه شوند. داروهای کاهش دهنده اشتها که سابقاً وجود داشتند در سه گروه قرار می‌گرفتند:

۱- کم‌کننده‌های اشتها که مرکزی عمل می‌کنند مثل آمفتامین و داروهای وابسته به آن مثل

فن‌فلورامین و دکس‌فن‌فلورامین.
۲- کم‌کننده‌های اشتها که با افزایش حجم عمل می‌کنند.

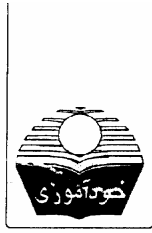
۳- بی‌گوانیدها که در بعضی از افراد چاق غیر دیابتی باعث کم شدن وزن می‌شوند (۴).

از وقتی که داروهای گروه آمفتامین در بسیاری از کشورها کنار گذاشته شدند (در نتیجه اثرات جانبی حاصله از آنها در آمریکا وقتی همراه با فنترمین مصرف شدند) تنها داروهای در دسترس برای درمان طولانی‌چاقی در آمریکا دو دارو بنام‌های اورلیستات (Orlistat) و سیبوترامین (Sibutramine) هستند که به ترتیب با مهار لیپاز پانکراس (کاهش جذب چربی) و مهار آپ‌تیک (برداشت) نورآدرنالین، سروتونین و دوپامین در سیستم عصبی مرکزی، اشتها را کاهش می‌دهند. در بررسی‌های بالینی، هر دوی این داروها در مقایسه با دارونما، ۵ تا ۸ درصد بیشتر باعث کاهش وزن شده و عوامل خطر قلبی عروقی و کنترل دیابتی را بهبود بخشیده‌اند (۳). چون تعداد قابل توجهی از بیماران بیش از ۵ درصد کاهش وزن پیدا نکرده و یا کاهش وزن آنها دوام نمی‌یابد بنابراین هنوز نیاز شدید به کشف داروهای جدید و موثر احساس می‌شود (۳).

بعضی داروهای قدیمی و جدید کاهش دهنده اشتها

آمفتامین و داروهای وابسته

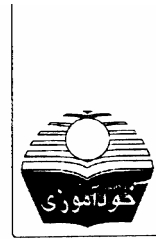
گرچه اثر کورکنندگی اشتهای این داروها مربوط به تحریک هیپوتالاموس است ولی



دهان، بیخوابی، سرگیجه و سردرد هستند و با این که ادعاشده تحریک مرکزی ایجاد نمی‌کند ولی موقع قطع مصرف آن mental depression دیده می‌شود. مطالعات جدید نشان داده که فن‌فلورامین می‌تواند آسیب درجه‌های قلبی و هیپرتانسیون ریوی اولیه ایجاد کند. اضافه کردن داروی دیگر کورکننده اشتها (فنترمین) این اثر را تشدید می‌کند و به این جهت از بازار مصرف جمع آوری شده است. ۳۰ سال طول کشیده تا اثرات جانبی فن‌فلورامین آشکار شوند و این موضوع بر اهمیت حیاتی بی‌گیری مداوم و مراقبت از اثرات جانبی دارو (ADR) پس از ورود آن به بازار مصرف، تاکید دارد. اثرات سمی مشابهی در دراز مدت از مصرف سایر داروهای ب مکانیسم 5HT انتظار می‌رود مازیندول از لحاظ ساختمانی به آمفتامین وابسته نیست و احتمالاً از طریق دوپامین عمل می‌کند ولی برای مصرف طولانی مدت سالم نیست (۴). متیل‌سلولز یک بی‌اشتهاکننده ایجاد کننده حجم است که غیر قابل هضم می‌باشد. پس از مصرف باد کرده و به حجم غذا می‌افزاید. لذا در درمان چاقی به عنوان کورکننده اشتها به کار می‌رود. این دارو موثرتر از یک غذای کم کالری پرتفاله نیست زیرا یک شخص چاق دوست دارد یک غذای خوب بخورد نه چیزی که صرفاً معده او را متسع کند. متیل‌سلولز جزء مهم و ارزان بسیاری از فراورده‌های تجارتي گران قیمت است که برای درمان چاقی تبلیغ می‌شوند (۴). سبوترامین یک Anorexiat است که ۷۷ درصد

مکانیسم دقیق کم شدن اشتها توسط این داروها نامعلوم است. این داروها احتمالاً با آزاد کردن و مهار برداشت نورآدرنالین و دوپامین عمل می‌کنند. این داروها ممکن است موجب تحریک، بی‌قراری، بیخوابی و گاهی واکنش‌های سایکوتیک همراه با توهمات شوند. از علل کنار گذاشته شدن این داروها پیدایش تحمل به اثرات کورکنندگی اشتها (anorexiat) و سپس وابستگی به دارو است. قطع مصرف این داروها پس از مدت طولانی ممکن است ایجاد خواب آلودگی، خواب، لرزش، خستگی و ضعف عضلانی بکند. این داروها در حضور هیپرتانسیون، هیپرتیروئیدی و بیماری قلبی - عروقی منع مصرف دارند. آمفتامین و دکس‌آمفتامین دیگر در درمان چاقی مصرف نمی‌شوند زیرا اثرات جانبی متعدد دارند. دکستروآمفتامین سلفات نیز اثرات مشخص مرکزی و اثرات ضعیف محیطی دارد ولی شدیداً مورد سوء مصرف قرار می‌گرفت و نباید به عنوان کورکننده اشتها تجویز شود.

فن‌فلورامین (پوندراکس) آنالوگ آمفتامین است. اثر تحریک مرکزی کمتری دارد. این دارو از طریق آزاد کردن سروتونین و کم کردن برداشت آن باعث افزایش HT-5 مغز می‌شود. ادعا شده که این دارو علاوه بر اثر کورکنندگی اشتها، اثرات متابولیک مختلف دارد. بدون محدود کردن مصرف غذا، کاهش وزن با این دارو کم بوده و نسبت به دارو تحمل ایجاد می‌شود (۴). از عوارض جانبی این دارو اسهال، خشکی



جذب می‌شود. متابولیسم عبور اول کبدی زیادی دارد. ۹۷ درصد به پروتئین‌های پلاسما متصل می‌شود. در کبد توسط سیستم سیتوکرم (P450) (۲۸۴) متابولیزشده و تبدیل به متابولیت‌های فعال دمتیله می‌شود. ۷۷ درصد از ادرار و بقیه از طریق روده دفع می‌شود. نیمه عمر دارو ۱ ساعت است ولی نیمه عمر متابولیت‌های آن ۱۴ تا ۱۶ ساعت است. این دارو در کنترل چاقی در مواردی $BMI \geq 30 \text{ kgm}^2$ بوده و یا $BMI \geq 27 \text{ kgm}^2$ در حضور سایر ریسک فاکتورها مثل هیپرتانسیون، هیپرلیپیدمی باشد مصرف می‌شود (همزمان با مصرف آن باید کاهش کالری دریافتی اعمال شود) (۲).

دوز دارو برای بزرگسالان ۱۰ میلی گرم چهار بار در روز است که می‌تواند پس از ۴ هفته، در صورتی که نتایج ناکافی باشد به ۱۵ میلی گرم چهار بار در روز افزایش داده شود. سلامتی دارو برای بیش از یک سال درمان تعیین نشده است (۲). این دارو به صورت کپسول ۵ و ۱۰ میلی گرمی ساخته می‌شود. بیمارانی که با MAOI یا سایر کورکننده‌های اشتها مرکزی عمل کننده درمان می‌شوند نباید از این دارو دریافت کنند چون احتمال ایجاد سیندرم سروتونین وجود دارد. در بی‌اشتهایی عصبی نیز نباید مصرف شود. در بیمارانی که مبتلا به هیپرتانسیون، CHF، CAD، آریتمی، سکته مغزی کرده، گلوکوم با زاویه تنگ، دچار اختلالات تشنجی، سنگ کیسه صفرا، مبتلا به بدکاری کلیوی و کبدی باید با احتیاط مصرف

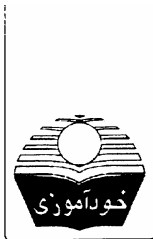
شود (۲). در طبقه بندی داروها برای دوران حاملگی در گروه C قرار دارد. برای مادران شیرده توصیه نمی‌شود. از اثرات جانبی مهم این دارو می‌توان به اضطراب، سرگیجه، سردرد، بی‌خوابی، عصبانیت، پarestزی، ادم، هیپرتانسیون، میگرن، تاکیکاردی، یبوست و دهان خشک اشاره نمود (۲). نکته قابل توجه این است که همانطوری که اشاره شد هیپرتانسیون ریوی اولیه و اختلال دریچه قلبی با سایر داروهای مرکزی عمل کننده که از طریق آزاد کردن سروتونین از اعصاب عمل کرده و به عنوان کورکننده اشتها مصرف می‌شوند گزارش شده است. با این که سیبوترامین در مطالعات بالینی Pre-marketing چنین اثراتی ایجاد نکرده ولی بایستی بیمار را از این مورد مطلع کرده و او را از این جنبه‌ها زیر نظر داشت و مرتب فشارخون اندازه‌گیری شود (۲).

بعضی از داروها که درمان با آنها باعث بی‌اشتهایی می‌شود

آمینوفیلین، آمفتامین‌ها، بی‌گوانیدها، کلروکین، دیژیتال، اریترومايسين، اتیونامید، فلوروکینولون‌ها، لوودوپا، لیتیم، مترونیدازول، سولفونامیدها، نتراسایکلین، فلوکستین (۴).

روش‌های فارماکولوژیک جدید برای کاهش دادن وزن

بدیهی است که برای کم کردن وزن یک تعادل منفی انرژی مورد نیاز است. در شکل ۱ روش‌های فارماکولوژیک مختلف که دریافت انرژی یا



تأثیر قرار دهند. توجه زیادی به آگونیست های گیرنده ملانوکورتین MC4 معطوف شده زیرا نشان داده شده که موش هایی که کمبود گیرنده های MC4 دارند چاق می شوند. بدیهی است که توام درمانی برای هدف گیری اهداف مختلف می تواند با ارزش باشد. کوشش دیگر در جهت توسعه روش های کاهش وزن شامل کشف آگونیست های β_3 - آدرنوسپتور برای تحریک ترموزنیز است. فعال شدن گیرنده های β_3 - آدرنرژیک ایجاد لیپولیز می کند یعنی تری گلیسریدها در بافت آدیپوز هیدرولیز شده و اسیدهای چرب رابه داخل خون آزاد می کنند. اکنون بدنبال تهیه آگونیست های این گیرنده ها هستند زیرا عقیده بر این است که اثر لیپولیتیک این آگونیست ها می تواند در درمان چاقی سودمند باشد (۱). یکی از این آگونیست ها BRL۲۷۳۴۴ است.

منابع:

1. Brenner GM. Leptin and orexin, in : pharmacology, 1st ed. W.B. saunders compony. 2000, pp: 183
2. Ellsworth AJ. et al Sibutramine , in : medical Drug Reference. Mosby. 1999, pp: 815 - 816.
3. Macdonald IA. Obesity: are we any closer to identifying causes and effective treatments; 2000; 21: 334 - 336.
4. Satoskar RS. et al. Appetite suppressants. in: pharmacology and pharmacotherapeutics, Mumbai, 16th ed, 1999, pp: 548 - 551.

سوزاندن انرژی را تحت تاثیر قرار می دهند نشان داده شده است (۳). با زیاد شدن اطلاعات درباره مکانیسم های مرکزی دخیل در تنظیم غذا خوردن و متابولیسم، اهداف بیشتری برای تحت تاثیر قرار گرفتن توسط داروها نمایان می شوند. جدول ۱ بعضی از ملکول های جدیداً تعیین هویت شده و اثرات آنها روی اجزاء تعادل انرژی را نشان می دهد و بطوری که ملاحظه می شود بعضی از سیستم های مختلف اثر یکسان دارند. بنابراین احتمال دارد که هدف قرار دادن یک مسیر، سودمندی محدودی ایجاد کند زیرا مکانیسم های جبرانی می توانند مسیر هدف گیری شده را تحت

جدول ۱ - پپتیدهایی که برای تنظیم تعادل انرژی در هیپوتالاموس عمل می کنند

Hypothalamic input*	Released peptide*	Effect on food intake
Leptin, CNS signals	Agouti-related peptide (antagonist at MC ₄)	Increases
	MSH (agonist at MC ₄)	Reduces
	NPY (agonist at Y ₁ and Y ₅)	Increases
	CRF (agonist at CRF receptor)	Increases
	MCH (agonist at MCH receptor and antagonist at MC ₄)	Increases
	Orexin (hypocretin)	Increases
Other possible signals: Galanin, opioids, CCK (intestinal)	-	-

۵: لپتین پلاسما، نرون های CNS آزاد شدن نوروپپتیدها در هیپوتالاموس را تحت تاثیر قرار می دهند که منجر به تغییراتی در دریافت غذا (و در بعضی موارد مصرف انرژی) می شود. علاوه سایر پیام های عمیق و هومورال نیز از طریق هیپوتالاموس تعادل انرژی را تحت تاثیر قرار می دهند ولی مکانیسم ها و اثرات ویژه آنها کمتر مشخص شده است.

a. cck = کوله سیستوکینین
b. CRF = فاکتور آزاد کننده کورتیکوتروپین
MC₄ = گیرنده نوع ۴ ملانوکورتین
MCH = هورمون تغلیظ کننده ملانین
MSH = ملانوکورتین
NPY = نوروپپتید Y