



# چاقی

## تازه‌های شناخت علل و درمان

ترجمه : دکتر محمود بهزاد

است و ۹۰ تا ۹۵ درصد افرادی که وزن کم می‌کنند بعداً چاق می‌شوند.

ترازی از انرژی ذخیره یا چربی، که خطر بیمار شدن فراتر از آن تراز افزایش می‌یابد، بر اساس آمار تعیین می‌گردد. شاخص جرم بدن یا <sup>\*</sup>BMI (وزن به کیلوگرم تقسیم بر مربع قد برحسب متر) آسان محاسبه می‌شود و با اندازه

چاقی شایعترین و پرخرج‌ترین مسأله در ایالات متحده است و قریب ۳۳٪ افراد بالغ بدان مبتلا هستند. هزینه سالانه حفظ تندرستی افراد چاق تقریباً به ۶۸ میلیارد دلار بالغ می‌شود سالانه ۳۰ میلیارد دلار هم برای کاهش وزن و تهیه غذاهای مخصوص خرج می‌شود، با وجود این درمان درازمدت کاهش وزن عمدتاً بی‌اثر

چاقی که از روی «هیدرودنسیتومتري» تعیین می‌شود ارتباط کافی دارد تا بتوان از روی آن تعریفی بالینی از چاقی به دست داد. اگر شاخص جرم بدن از ۲۸ تجاوز کند خطر بیماریهایی مثل سکتة مغزی، بیماری ایسکمیک قلب یا دیابت قندی وجود دارد که ۳ تا ۴ بار از خطر این بیماریها در جمعیت بیشتر است. توزیع چربی بدن در تنه (نسبت اندازه دور کمر به دور باسن بیش از ۰/۹ در زنان و ۱ در مردان) همراه خطر زیادتر ابتلای به بیماری و مرگ و میر است تا توزیع محیطی آن (نسبت دور کمر به دور باسن کمتر از ۰/۷۵ در زنان و کمتر از ۰/۸۵ در مردان). چاقی دوران کودکی ظاهراً بر خطر بعدی ابتلای به بیماری می‌افزاید، خواه در بلوغ از بین برود یا باقی بماند.

در این مقاله شناخت کنونی درباره بیماری‌زایی چاقی و نیز دیگر جنبه‌های مهم این مسأله مورد بررسی قرار می‌گیرد.

### تنظیم ذخیره‌سازی در بافت و مصرف انرژی

مهم‌ترین شکل ذخیره شدن انرژی شیمیایی در بدن چربی (تری‌گلیسرید) است (جدول ۱)، ماهیت پرکالری بودن و «آب ترسی» تری‌گلیسرید، ذخیره شدن کافی آن را، بدون آنکه نتایج اسمزی ناسازگار به بار آورد، امکان‌پذیر می‌سازد. نخستین قانون ترمودینامیک که می‌گوید «مقدار انرژی ذخیره شده برابر است با تفاوت بین دریافت انرژی و کار» عیناً در سیستمهای زیست شناختی صدق می‌کند. مقدار تری‌گلیسرید موجود در بافت چربی عبارت است از مجموع فزاینده تفاوت‌های بین

دریافت انرژی (غذا) و مصرف انرژی (عمدتاً متابولیسم در حال استراحت و فعالیت بدنی) با گذشت زمان. اگر چه مکانیسمهای همئوستازیکی این تفاوت را در حدود صفر نگه می‌دارند ولی عدم موازنه‌های بسیار کم در طول دوره‌ای دراز می‌تواند اثرات جمع شونده به بار آورد. وجود غذاهای لذیذ پرکالری و زندگی بی‌تحرك باعث اضافه وزن می‌شود. مثلاً افراد بالقی که چاق نیستند در حدود ۹۰۰۰۰۰ کیلو کالری غذا در سال مصرف می‌کنند. در ۰/۴۵ کیلوگرم بافت چربی قریب ۲۵۰۰ کیلو کالری انرژی شیمیایی وجود دارد. اگر دریافت کالری ۲٪ بیش از مصرف آن در روز باشد در یک سال نتیجه‌اش افزایش ۱۸۰۰۰ کیلو کالری یا تقریباً ۲/۳ کیلوگرم اضافه وزن خواهد بود. از آنجا که با افزایش وزن مصرف انرژی نیز افزایش می‌یابد، اضافه وزن حاصل تا حدودی به خاطر این عدم موازنه جبران می‌شود. ولی ۹/۱ کیلوگرم اضافه وزنی که یک مرد یا زن امریکایی بین ۲۵ تا ۵۵ ساله کسب کرده نمایانگر اندک عدم موازنه ثابت بین دریافت انرژی و مصرف آن یعنی افزایش دریافتی قریب ۰/۳٪ کالریهای خورده شده است.

این درجه کنترل به وسیله اثرات هماهنگ عوامل زیر بر دریافت و مصرف انرژی انجام می‌گیرد. پیامهای عصبی و هورمونی که از بافت چربی و غده‌های درون ریز و دستگاههای عصبی و گوارشی صادر می‌گردند و به وسیله بخش مرکزی دستگاه عصبی یکپارچه می‌شوند. غذایی که خورده می‌شود در کوتاه مدت (روزانه) با مصرف انرژی یا ذخیره کردن آن در سن بلوغ یا کودکی ارتباط تنگاتنگ ندارد. یک یا

اعصاب آورنده پاراسمپاتیکی وابسته است، و آزاد شدن انسولین به وسیله کوله سیستوکینین و اعصاب پاراسمپاتیکی وابران وابسته است و به وسیله اعصاب سمپاتیکی وابران جلوگیری می‌شود. کثرت و تاثیر متقابل اجزا در این سیستم احتمال دخالت دارویی یا جراحی یک جزء این سیستم را در حل مسأله چاقی در دراز مدت از بین می‌برد.

↑ مصرف ۲۴ ساعته انرژی	↑ چاق
↑ مصرف انرژی در طول فعالیت (تمرین بدنی)	↑
↑ اثر گرمایی خوردن	
↑ تری یدوتیروئین	
↑ تونوس دستگاه عصبی سمپاتیکی	
↓ تونوس دستگاه عصبی پاراسمپاتیکی	
وزن معمولی بدن (لاغر یا چاق)	
↓ مصرف ۲۴ ساعته انرژی	
↓ مصرف انرژی در طول ورزش بدنی	
↓ مصرف انرژی در حال استراحت	
↓ تری یدوتیروئین	
↓ تونوس دستگاه عصبی سمپاتیکی	
↑ تونوس دستگاه عصبی پاراسمپاتیکی	↓ لاغر

تصویر ۱ - تغییرات متابولیسمی بعد از چاق یا لاغر شدن در افراد بالغ

### فیزیولوژی اعصاب در تغذیه

تعداد زیادی عامل «روان زیست شناختی» بر رفتار خوردن مؤثرند. هسته‌های paraventricular, arcuate شکمی میانی هیپوتالاموس، بخشی از سیستمی هستند که ترکیب ساختمانی بدن را با دریافت انرژی و مصرف آن حفظ می‌کنند. محرکهای آورنده عصبی (از عصب واگوس و کانتکولامینرژیک) و هورمونی (مثل انسولین، کوله سیستوکینین،

چند مکانیسم برای یکپارچه کردن عوامل موثر بر دریافت انرژی در کوتاه مدت لازم‌اند (مثل محتوای گلیکوژنی کبد، اکسیداسیون اسید چرب و تراز گلوکز پلاسما) به اضافه دخالت مستقیم عوامل ذخیره سازی دراز مدت انرژی (توده چربی). این یکپارچگی برای تنظیم ذخیره چربی بدن مهم‌اند (تصویرهای ۱ و ۲)

جدول ۱ - ذخیره انرژی در مرد ۷۰ کیلوگرمی

### و کودک ۳۰ کیلوگرمی

کودک ۲۰ کیلوگرمی		مرد ۷۰ کیلوگرمی		جایگاه	انرژی
کلو کالری ذخیره	کیلوگرم	کلو کالری ذخیره	کیلوگرم		
۲۱۵۰۰	۲/۵	۱۰۵۰۰۰	۱۵	بافت چربی	تری گلیسرید
۲۲۵۰	۱/۵	۲۵۰۰۰	۶	عضله	پروتئین
۵۰۰	۰/۱۲	۷۶۰	۰/۱۹	کبد و عضله	گلیکوژن
۳۰	۰/۱۱	۱۰۰	۰/۲۵	مایعات بدن	گلوکز یا چربی

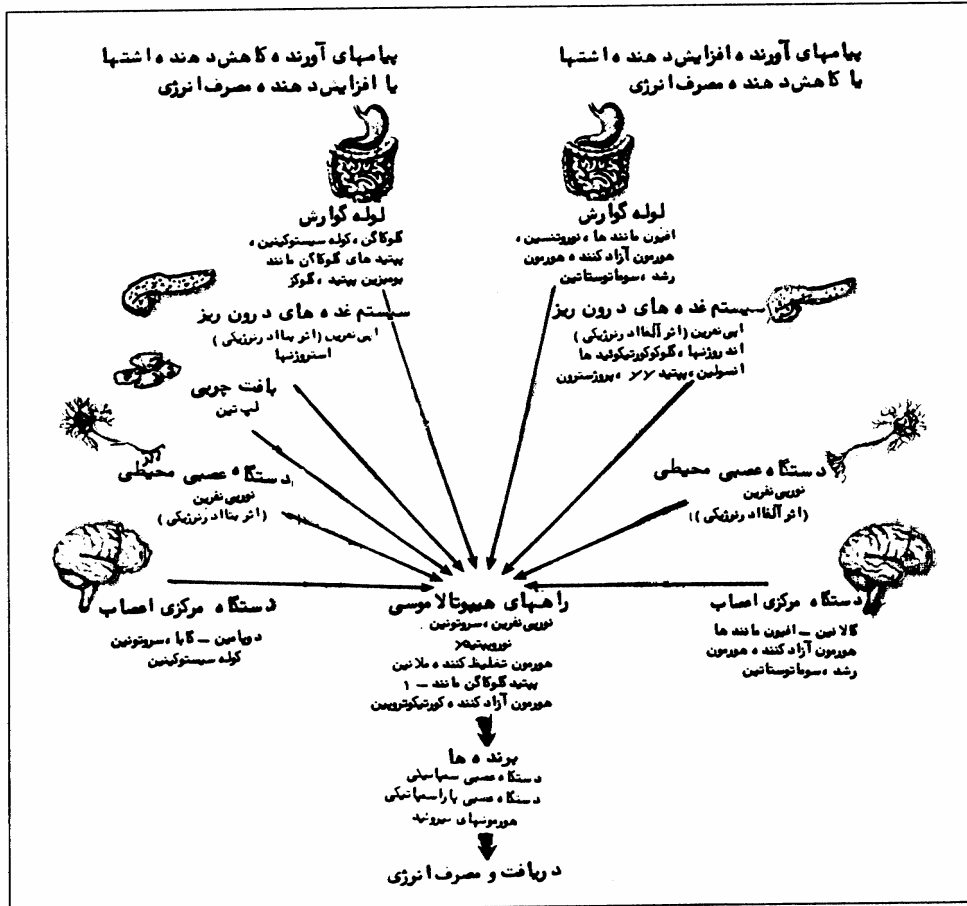
ثابت بودن نسبی ذخیره انرژی نتیجه فعالیت

همه‌انگ یک سیستم پیچیده است که اجزای آن از عالیترین مراکز عصبی تا سلولهای عصبی تشکیل یافته‌اند. هیچ مرکز یا مداری در این سیستم منحصرأ کار نمی‌کند. چنانکه در تصویر ۲ نشان داده شده است، تعداد زیادی عامل از سراسر بدن پیامهایی به مراکز کوچکتر دستگاه عصبی مرکزی می‌فرستند. این دستگاه با مسیره‌های برنده، میانجی تاثیرات متقابلی می‌شود که مصرف انرژی را (از طریق دستگاه عصبی سمپاتیکی و پاراسمپاتیکی و هورمونهای تیروئید) و نیز دریافت انرژی را (از طریق رفتار غذاخوردن) تنظیم می‌کند.

موادی که در تصویر ۲ نشان داده شده‌اند، در ترازهای مختلف متقابلاً تاثیر می‌کنند. مثلاً اثر کوله سیستوکینین بر سیری به وسیله استرادیول و انسولین بیشتر می‌شود و به

لپتین، و گلوکوکورتیکوئیدها) که با وضع متابولیسم بدن ارتباط دارند، به هیپوتالاموس می‌رسند و در آنجا آزاد شدن پپتیدهایی را تعدیل می‌کنند که بر خوردن غذا موثرند و پیامهایی ارسال می‌دارند که متوجه محور «هیپوتالاموس-هیپوفیز» (که حاصل آنها دخالت هورمونی در مصرف سوخت است) و دستگاه عصبی

خودمختار (که حاصل آن مصرف انرژی و آزاد شدن انسولین است) می‌باشند. آسیب رساندن به هسته‌های شکمی میانی هیپوتالاموس - (یا دسته تار میانی پیش مغز) که ارتباط این هسته‌ها و مسیرهای مجاور را قطع می‌کند، باعث افزایش انسولین خون، جوع و کاهش متابولیسم می‌گردد. چاقی حاصل با تنظیم شایسته خوردن



تصویر ۲- مولکولهایی که بر دریافت انرژی و مصرف آن موثرند.

بسیاری پیامهای آورنده منعکس کننده حالت تغذیه جاندار، بر سیستمهای کوچکتر هیپوتالاموس اثر می‌کنند این سیستم به نوبه خود بر مسیرهای برنده اثر می‌نمایند تا دریافت انرژی و مصرف آن را تنظیم کنند.

غذا و مصرف انرژی حفظ می‌گردد و گویای آن است که آسیب، مکانیسم آستانه برای تنظیم وزن بدن را تغییر داده است.

اگر چه دل‌بستگی بسیار به مسأله ترکیب غذای شبانه روزی و تغییرات وزن به‌عنوان تعیین‌کننده‌های ترکیب ساختمانی بدن وجود داشته است، اما این عوامل نقش مهمی در بیماری‌زایی چاقی ایفا نمی‌کنند. هم پروتئین‌ها و هم کربوهیدرات‌ها از دیدگاه متابولیسم می‌توانند به چربی تبدیل شوند و مدرکی در دست نیست که نشان دهد تغییر دادن نسبت پروتئین و کربوهیدرات و چربی در غذای شبانه‌روزی، بدون کم کردن دریافت انرژی بتواند به کاهش وزن بدن کمک کند. ولی چربی پر کالری‌تر از پروتئین و کربوهیدرات است و سهم آن در لذیذ کردن غذا باعث خوردن کالری بیشتر است.

#### اثرات متابولیسمی اختلال وزن بدن

پاسخ افراد لاغر و چاق به اختلالات آزمایشی وزن بدن مؤید این فرضیه است که محتوای وزن بدن از نظمی تبعیت می‌کند و این نظریه را که فقط رفتار آدمی می‌تواند باعث چاقی شود، غیر محتمل می‌سازد، مصرف ۲۴ ساعته انرژی به ازای واحد وزن بدن، بدون در نظر گرفتن مقدار چربی، در افراد لاغر و چاق، هر وزنی داشته باشند، همانند است. کاهش مختصر وزن بدن (۱۰٪) باعث کاهش مصرف انرژی می‌شود و این کاهش، با وجود دریافت آن مقدار کالری که برای حفظ وزن کم شده کافی است همچنان باقی می‌ماند. بنابراین فردی که قبلاً چاق بوده، تقریباً ۱۵٪ کمتر کالری لازم دارد تا وزن متعارفش را حفظ کند، حال آنکه در فردی دارای

همان ساختار بدنی که هیچگاه چاق نبوده است، چنین نیست. این کاهش ۲۴ ساعته مصرف انرژی نمایانگر تقریباً ۱۸٪ کاهش در حال استراحت (کار قلب و ریه‌ها در حال استراحت، حفظ شیب مبادله یونها از غشای سلول و غیره) و تقریباً ۲۵٪ کاهش مصرف انرژی در حال فعالیت (انرژی مصرف شده در فعالیتهای عضلانی) است و گویای آن است که مقداری از این کاهش ناشی از تغییری است که در کارایی تبدیل انرژی شیمیایی به انرژی مکانیکی در عضلات مختلف رخ می‌دهد. این کاهش‌های مصرف انرژی در افراد بالغی که به مدت چهار تا پنج سال کاهش وزن بدنشان را حفظ کنند، همچنان باقی می‌ماند. افراد چاق و لاغر در طول مدتی که یک افزایش وزن را حفظ می‌کنند، از نظر مصرف انرژی برابرند.

در افراد چاق یا لاغری که وزن کم می‌کنند «بازگشت تقریباً اجتناب ناپذیری» وجود دارد به وزنی که سریعاً از دست داده‌اند. این بازگشت احتمالاً ناشی از عوامل فیزیولوژیکی است که کارشان حفظ وزن معمولی بدن است، حتی اگر زیاد باشد.

در جوندگانی که به طور ژنتیکی چاق اند (به تحقیق زیر نگاه کنید) کارایی متابولیسمی زیاد می‌شود یا کالریها در چند هفته اول زندگی و پیش از آنکه چاقی بروز کند به صورت چربی اندوخته می‌شوند. بعضی از افراد بالغ و کودکانی که بعداً چاق می‌شوند، نرخ مصرف انرژی آنها کمتر از افراد متعارف است. از این گذشته، هم افراد بالغی که قبلاً چاق بوده‌اند و هم کسانی که بعداً چاق شده‌اند، چربی را کندتر از افراد بالغ چاق یا افراد بالغ متعارفی که بعداً چاق نمی‌شوند، اکسیده

می‌کنند و این کار افرادی را که قبلاً چاق بوده‌اند یا بعداً چاق می‌شوند بیشتر مستعد جمع کردن چربی می‌کند. مشاهده این‌که کاهش مصرف انرژی و افزایش تمایل به ذخیره کردن چربی می‌تواند پیش از چاق شدن رخ دهد (یعنی شخصی که بعداً چاق شده است همانند کسی است که قبلاً چاق بوده است) گویای آن است که اضافه چربی بدن در شخص چاق، به طریقی، اصلاح‌کننده مصرف کم انرژی است.

### واسطه‌های شیمیایی هومئوستاز انرژی

**انسولین - غلظت‌های انسولین پلازما با حجم سلولهای چربی تناسب دارند.** انسولین از طریق یک سیستم انتقال قابل اشباع وارد سیستم مرکزی اعصاب می‌شود و اشتها را با جلوگیری از ظهور نوروپپتید -Y کم می‌کند و اثرات کوله سیستوکی نین را در بی‌اشتها کردن، تقویت می‌نماید و مانع باز جذب نورپی نفرین به وسیله نوروها می‌گردد. انسولین پیک RNA (mRNA) نوروپپتید -Y را در موشهای صحرایی که به طور ژنتیکی چاق‌اند (موشهای Zucker fa/fa) کم نمی‌کند. از آنجا که fa یک جهش گیرنده لپتین است، نبود اثر انسولین بر «RNA پیک» نوروپپتید -Y در موشهای صحرایی fa/fa گویای آن است که انسولین، از طریق اثری که بر پیامهای ناشی از لپتین می‌کند، میل به غذا خوردن را کاهش می‌دهد.

**کوله سیستوکی نین:** پتپیدی است که از مجاورت غذا با مخاط اثنی عشر ترشح می‌شود و غذا خوردن را کاهش می‌دهد. دو نوع گیرنده کوله سیستوکی نین وجود دارد: نوع A در لوله گوارش زیادتر است و نوع B در مغز (بخصوص در هسته Tractus Solitarius و ناحیه Postrema)

می‌کنند و این کار افرادی را که قبلاً چاق بوده‌اند یا بعداً چاق می‌شوند بیشتر مستعد جمع کردن چربی می‌کند. مشاهده این‌که کاهش مصرف انرژی و افزایش تمایل به ذخیره کردن چربی می‌تواند پیش از چاق شدن رخ دهد (یعنی شخصی که بعداً چاق شده است همانند کسی است که قبلاً چاق بوده است) گویای آن است که اضافه چربی بدن در شخص چاق، به طریقی، اصلاح‌کننده مصرف کم انرژی است.

### چرخه بیهوده

در حیوانات تنظیم بعضی از موازنه‌ها از طریق چرخه‌هایی متابولیکی انجام می‌گیرد که ATP مصرف می‌کنند بدون آنکه کار زیست شیمیایی سودمندی انجام دهند (چرخه بیهوده) - مثل لیپولیز و سنتز گلیسرید همزمان با یکدیگر در سلولهای چربی، نیز گلیکولیز و گلوکونئوژنز (تبدیل مواد غیر هیدرات کربن به گلوکز) همزمان با هم در کبد.

اگر چه تغییر کوچک در مصرف انرژی از طریق این چرخه‌ها به طور نظری، با گذشت زمان می‌تواند بر وزن بدن موثر باشد، اما مدارک مبتنی بر اهمیت این چرخه‌ها در هومئوستاز انرژی آدمی اندک‌اند. اکسیداسیون زمینه‌ای جدا از تولید ATP در بافتهای چربی قهوه‌ای رنگ نیز به‌عنوان یک مکانیسم تنظیم‌کننده اندوخته انرژی بدن فرض شده است، اگر چه بافت چربی قهوه‌ای در نوزادان وجود دارد ولی مقدار آن در بلوغ و این‌که مقدار یا کنش آن در افراد چاق یا آنها که قبلاً چاق بوده‌اند با افرادی که هیچگاه چاق نبوده‌اند تفاوت دارد یا نه مورد توافق نیست. پروتئینی اخیراً شناخته شده است

فقط گیرنده‌های نوع A با پتید انتهایی C از A پتید سازنده کوله سیستوکی نین، که فعالیت زیستی دارد پیوند می‌شوند. خاصیت بی‌اشتهاسازی کوله سیستوکی نین، پس از قطع شاخه شکمی عصب واگ از بین می‌رود و گویای آن است که مهمترین جایگاه فعالیت کوله سیستوکی نین در پیرامون است. کوله سیستوکی نین، از سد خونی مغز عبور نمی‌کند این مدرکی است بر این که کوله سیستوکی نین اثنی عشر مستقیماً بر دستگاه‌های هورمون‌ساز انرژی واقع در مرکز اعصاب اثر نمی‌کند. ولی کوله سیستوکی نین در مغز ساخته می‌شود و تجویز درون جمجمه‌ای آن به احساس سیری نمی‌انجامد.

**دیگر پیام‌های هورمونی و پپتیدی:**  
هورمون‌های پر شمار دیگری ذخیره شدن چربی را از طریق اثرشان که دریافت انرژی (مانند گلوکوکورتیکوئیدها و گلوکاگن) و مصرف انرژی (مانند اندروژنها و هورمون‌های تیروئید و رشد)، یا بخش کردن انرژی اندوخته شده بین بافت لاغر و چرب، اعمال می‌کنند. از این گذشته در بعضی از حیواناتی که چاق‌اند یا حیواناتی که چاقی آنها ناشی از آسیب رسانی به ناحیه شکمی میانی هیپوتالاموس است، اگر غده‌های فوق کلیه آنها را بردارند چربی بدنشان کاهش می‌یابد و بیانگر آن است که درمان با آنتاگونیست‌های گلوکوکورتیکوئیدها، در بعضی از موارد چاقی افراد آدمی مؤثر خواهند بود. دیگر پپتیدهای روده‌ای مثل پپتید آزاد کننده گاسترین و نورومدین B، انتروستاتین و امیلین، نیز می‌توانند در تنظیم موازنه انرژی در آدمی سهمی داشته باشند.  
لپ تین: لپ تین که ژن Lep آن را کد می‌کند در

بافت چربی ساخته می‌شود و ترشح می‌گردد، پیام نیرومندی است توبرنده (Afferent) از اندوخته شدن چربی. ژن آن را در آدمی LEP می‌نامند. تجویز لپ تین به طور سیستمی یا داخل بطنی مغز، دریافت غذا را کم می‌کند و بر مصرف انرژی می‌افزاید و نتیجه‌اش کاهش مقدار چربی بدن و ترمیم انسولین حساس به عرضه گلوکز در موش‌های ob/ob (دارای کمبود لپ تین) است. دوز بسیار بالای لپ تین اثرات مشابهی در حیوانات لاغر دارد. تجویز لپ تین به موش‌هایی صحرایی که گرسنه نگهداشته شده‌اند، بسیاری از تغییرات «نورواندوکرینولوژیکی» ناشی از محروم ماندن از غذا را اصلاح می‌کند (مثل کاهش ترشح هورمون تیروئید ولی بر نرخ کاهش وزن اثر نمی‌کند. پیامی که با واسطه لپ تین می‌رسد می‌تواند، از طریق اثراتی که بر هورمون‌های آزاد کننده هورمون رشد و هورمون آزاد کننده گونادوتروپین می‌گذارد، ارتباطی حیاتی بین اندوخته‌های سوماتیک انرژی از یک سو و رشد و باروری از سوی دیگر برقرار سازد.

خصوصیات این سیستم با نظریه مبتنی بر وجود آستانه‌ای «لیپوستاتیکی» برای تنظیم وزن به وجود می‌آید.

ظهور لپ تین در بافت چربی به وسیله انسولین، گلوکوکورتیکوئیدها و استروژنها زیاد می‌شود و به وسیله آگونیست‌های بتا ادرنرژیک و احتمالاً اندروژنها کاهش می‌یابد، لپ تین احتمالاً در هورمون‌ساز انرژی، از طریق کم کردن «RNA-پیک» نوروپتید- $\gamma$  یا سد کردن عمل آن به عنوان محرک اشتها، دخالت دارد (به قسمت زیر نگاه کنید). ولی موش‌هایی خانگی که بر اثر

«پیوند دادن بخشی از DNA یک ژنوم به DNA ژنومی دیگر (trans genic) فاقد ژن نوروپپتید -Y شده‌اند همچنان به اثر بی‌اشتهاکننده لپ‌تین پاسخ می‌دهند و این گویای آن است که از طریق مکانیسمی غیر از نوروپپتید -Y عمل می‌نماید. اگر چه لپ‌تین، در جوندگان دارای کمبود لپ‌تین، اثرات قوی ضد چاقی اعمال می‌کند، نقش آن در بیماری‌زایی، یا درمان چاقی انسانها روشن نیست. ارتباطی بین حدودی از چاقی با ناحیه‌ای از ژن LEP در بعضی از گروههای سفیدپوست بسیار چاق و جمعیت اسپانیا و پرتغال گزارش شده است اما نه در سرخپوستهای Pima آمریکا، که چاقی و بیماری دیابت در آنها بینهایت شایع است. با وجود این در بیشتر افراد چاق چیزی غیر معمولی در بخشهای کد کننده لپ‌تین وجود ندارد.

غلظت پلاسمایی لپ‌تین در افراد چاق نسبت مستقیم با توده چربی بدن دارد. خودنمایی «RNA-پیک» لپ‌تین، در محدوده معینی از ذخیره چربی، با حجم سلول‌های چربی و نرخ‌های تولید لپ‌تین به ازای واحد توده چربی و پاک‌شدگی لپ‌تین از خون در گردش، در افراد چاق و آنانکه هیچگاه چاق نبوده‌اند مشابه است. افراد چاق که غلظت پلاسمایی لپ‌تین در آنها بالا است، برخلاف موشهای ob/ob که تجویز لپ‌تین بدانها باعث متعارف شدن مصرف گلوکز با واسطه انسولین می‌شود، نسبت به انسولین مقاومت دارند و لپ‌تین در لوله آزمایش (invitro) حساسیت سلولهای آدمی را نسبت به انسولین کم می‌کند.

اگر چه جوندگان نسبت به تزریق لپ‌تین در بطنهای مراکز عصبی از تزریق آنها در پیرامون

حساس‌ترند، اما این است که لپ‌تین باید وارد مایعات مغزی نخاعی شود تا بتواند در مغز عمل کند، معلوم نیست. در افراد متعارف غلظت لپ‌تین در مایعات مغزی نخاعی در حدود ۵٪ غلظت آن در پلاسماست، حال آنکه در افراد چاق این درصد کمتر است. ظاهراً علتش اشباع شدن سیستمی است که واسطه انتقال لپ‌تین از پلاسما به مایع مغزی نخاعی می‌شود. از این گذشته نسبت مقدار لپ‌تین در گردش که با پروتئینهای پلاسما پیوند می‌شود، در افراد لاغر تقریباً دو برابر مقدار افراد چاق است. کمی بی‌تناسب غلظت لپ‌تین در مایع مغزی نخاعی افراد چاق می‌تواند نمایانگر مقاومت در برابر لپ‌تین باشد.

غلظت لپ‌تین پلاسما و خودنمایی «RNA-پیک» در بافت چربی در جریان کاهش وزن کم می‌شود و به تراز پایین‌تر از آنچه از تغییر توده چربی پیش بینی می‌شود، می‌رسد. به هیچ تغییر قابل توجهی در غلظت لپ‌تین پلاسما، غیر از آنچه از افزایش توده چربی بدن پیش بینی می‌شود، در طول چاق شدن (حتی اطلاعات چاپ نشده) اشاره‌ای نشده است. رابطه بین توده چربی و غلظت لپ‌تین پلاسما، در نتیجه حفظ اضافه یا کاهش وزن، تغییر نمی‌کند. تغییر غذا به صورتی که مواد غیر چربی دارای کالری هم تراز با چربی مصرف شود، بر غلظت پلاسمایی لپ‌تین اثری ندارد. ارتباط آماری قابل توجهی بین غلظت پلاسمایی لپ‌تین به ازای واحد توده چربی و اندازه‌های ۲۴ ساعته مصرف انرژی به ازای واحد توده عاری از چربی در وزن متعارف بدن یا بعد از کاهش یا افزایش آن، دیده نشده است.

این یافته‌ها بر روی هم بیانگر آنند که



نخستین نقش لپ تین می‌تواند این باشد که تعیین می‌کند اندوخته‌های سوماتیک چربی برای رشد و تولید مثل کافی‌اند یا نه. اگر اندوخته‌ها ناکافی باشند - چنانکه از کاهش غلظت لپ تین پلازما به تراز پایین‌تر از استانه‌ای که بر اساس ژنتیک یا نمو مشخص شده است، دانسته می‌شود - نتیجه‌اش جوع، مصرف انرژی کم و نابرابری است. غلظت لپ تین پلازما بالاتر از این آستانه اثرات فیزیولوژیکی کم یا هیچ دارد. بنابراین انسانهای چاقی که غلظت لپ تین پلازما در آنها بالا است نه کم اشتها هستند و نه متابولیسم آنها بیشتر است.

گیرنده‌های لپ تین: اگر لپ تین پیامی است توبرنده از توده چربی به سوی مراکز عصبی پس چاقی انسانها نتیجه جهش‌های حاصل در گیرنده لپ تین است. مانند آنچه در موشهای خانگی دیابتی (db/db) و موشهای صحرایی Zucker چاق fa/fa دیده می‌شود. گیرنده‌های لپ تین فراوانند در مغز، ریه‌ها، عضله و بافت چربی. شکل‌های مشخص گیرنده ظاهراً برای حمل لپ تین در گردش خون و از غشای سلولی است. یک شکل آن نیز پس از پیوند شدن با ملکولهای درشت، پیام عمل لپ تین را به داخل سلول می‌برد، اگر چاقی انسانها نتیجه جهشی باشد که بر قدرت پیوند شدن گیرنده لپ تین با مولکولهای عمل‌کننده‌اش اثر کند، می‌توان انتظار داشت که مرد چاق، غلظت پلاسمایی بیشتری از لپ تین داشته باشد که از توده چربی‌اش پیشگویی می‌شود ولی این طور نیست.

نوروپپتید - ۷: نوروپپتید - ۷، توبرنده‌های منعکس‌کننده حالت تغذیه جاندار از غده‌های درون ریز، و معدی روده‌ای و دستگاه مرکزی و

محیطی اعصاب به بیرون برنده‌های (efferents) دریافت و مصرف انرژی ربط می‌دهد (تصویر ۲). این پپتید در جسم سلولی نورونهای «هسته arcuate» هیپوتالاموس ساخته می‌شود و از طریق اکسون آنها به هسته «Paraventricular» می‌رود و در آنجا محل حداکثر غلظت آن است. (نوروپپتید - ۷ در غده فوق کلیه و اعصاب سمپاتیکی ساخته و آزاد می‌شود ولی از سد خونی مغز نمی‌گذرد).

نوروپپتید - ۷: یک اشتها آور قوی مرکزی است. خودنمایی «RNA پیک» نوروپپتید - ۷ به وسیله انسولین و گلوکوکورتیکوئیدها افزایش می‌یابد و به وسیله لپ تین و استروژن کاهش حاصل می‌کند. محرومیت غذایی در جوندگان باعث افزایش تولید «RNA - پیک» نوروپپتید - ۷ در هیپوتالاموس می‌شود. تزریق نوروپپتید - ۷ در هسته Paraventricular موشهای صحرایی باعث تحریک غذا خوردن و افزایش فعالیت «لیپوپروتئین لیپاز» در بافت چربی سفید ولی کاهش فعالیت دستگاه عصبی سمپاتیکی و تولید گرما در بافت چربی قهوه‌ای می‌شود. بنابراین وقتی نوروپپتید - ۷ به صورت مرکزی تجویز گردد اثرات هماهنگ انرژی بر دریافت و مصرف آن، به نفع افزایش وزن است. با وجود مدارک مبنی بر اهمیت فیزیولوژیکی نوروپپتید - ۷ در هومئوستازی انرژی، موشهای خانگی دارای «نوروپپتید - ۷ از کار افتاده» چربی بدن و غذا خوردنشان متعارف است و وقتی از خوردن غذا محرومشان می‌کنند، جوع طبیعی پیدا می‌کنند.

این یافته‌ها نمایانگر فراوانی خارق العاده سیستمهایی است که اندوخته کالری را تنظیم می‌کنند.

## عوامل ژنتیکی

چاقی در بیشتر افراد آدمی یک صفت کمی پیوسته است که منعکس کنندهٔ تاثیر متقابل نمو و محیط بر ژنوتیپ است. بررسیهای دو قلوها، به فرزندی پذیرفته شده‌ها و خانواده‌ها، معلوم داشته‌اند که حدود ۸۰٪ تفاوت‌های شاخص وزن بدن به عوامل ژنتیکی مربوط‌اند. به ارث بردن عاملهایی چون توزیع بافت چربی (نسبت چربی بخش فوقانی بدن نسبت به چربی بخش تحتانی) فعالیت بدنی، نرخ متابولیسم در حال استراحت، مسؤول ۳۰٪ تا ۴۰٪ تفاوت‌های مصرف انرژی در پاسخ بر پرخوری و بعضی از جنبه‌های رفتار غذاخوردن، ترجیح دادن بعضی از غذاها، فعالیت لیپوپروتئین لیپاز، حداکثر سنتز گلیسرید ناشی از تحریک انسولین پایه لیپولیز است.

با در نظر گرفتن اهمیت اندوختهٔ انرژی در بقای فرد و توان تولید مثل، استعداد حفظ انرژی به شکل بافت چربی، زمانی عطیه‌ای برای بقا بوده است. به همین دلیل انسانها دارای ژنهایی هستند که به سود دریافت انرژی و اندوختن آنند و مصرف انرژی را کاهش می‌دهند ولی دسترسی آسان به غذاهایی پر کالری و زندگی توأم با عدم تحرک، نتایج متابولیسم این ژنها را ناهنجار ساخته است. شیوع روزافزون چاقی در ایالات متحده (در حدود ۳٪ در دهه گذشته) و ارتباط معکوس بین چاقی و طبقهٔ اجتماعی و گرایش مادی به سوی افزایش چاقی مدارک روشنی از اثرات قوی محیط بر چاقی به دست می‌دهند. اگر چه تعداد زیادی از عوامل محیطی، مثل تماشای تلویزیون و درآمد کم خانوادگی را دست اندر کار می‌دانند ولی هیچ عامل منفردی علت نیست. با وجود این افزایش شیوع چاقی

آشکارا بر این دلالت دارد که دستکاری محیط (مثل تغییر غذا و فعالیت بدنی) می‌تواند بعضی از سیماهای چاقی را تغییر دهد یا مانع شود.

بنابراین چاقی - غیر از تاثیر اختلالات ناشی از چند ژن که بدان می‌انجامد (مثل Willi - Bardet-Biedle, Prader - Alstrom) و سندرومهای Cohen) و هر یک از اینها خود همراه از شکل افتادن خصوصیات است - احتمالاً در بیشتر موارد ناشی از تغییر دقیق تاثیر متقابل عوامل ژنتیکی و محیطی به نفع نهشت کالری به صورت چربی است. تحلیلهایی که در آنها انتقال خانوادگی چاقی مورد بررسی قرار گرفتند، مدارکی مبنی بر تفکیک ژنهای عمده به دست داده‌اند که بر شاخص وزن بدن اثر می‌کنند (با قریب ۲۰ تا ۳۰٪ تغییر). درجه به ارث رسیدن شروع چاقی در کودکی بسیار بیشتر است تا شروع چاقی در بلوغ. آنچه احتمالاً شدیدتر به ارث می‌رسد «سلسله مراتب مقدار چربی بدن در هر واحد وزن بدون چربی بدن بین افراد یک محیط خاص زندگی است».

چاقی موردی است از فنوتیپی که ناشی از تاثیر یک ژن منفرد نیست مگر آنکه در حد نهایی (شاخص وزن بدن بیشتر از ۶۰) یا در یک گروه جمعیت جدا نگهداشته شده باشد. از آنجا که چاقی فقط موقعی حاصل می‌شود که در بافت انرژی بیش از مصرف آن باشد، جستجوی ژنهای مخصوص چاقی در ژنهایی متمرکز شده است که نقشی در متابولیسم انرژی دارند. برای یافتن رابطه چاقی با مولکولهای نشاندار ژنهای دست اندر کار، خانواده‌های بزرگ، برادرها و خواهرهای دو قلو و افرادی را که به نژاد جمعیت‌های ساکن ناحیه جغرافیایی مشخصی

تعلق دارند، بر اساس عاملهای متابولیسمی (مثل گیرنده آدر نورژیک-بتا ۳، گیرنده گلوکوکورتیکوئیدی و  $(Na^+/K^+ - ATPase)$ ، سندروم چاقی در آدمی و ژنهای چاقی در جوندگان (مثل ژنهای لپ تین و گیرنده لپ تین) را مورد بررسی قرار می‌دهند.

موشهای خانگی و سحرایی که در نتیجه جهش یک ژن منفرد دچار چاقی شده‌اند، به صورتی گسترده مورد بررسی قرار گرفته‌اند تا شالوده زیست شناختی و زیست شیمیایی برجسته‌ترین جنبه فتوتیپ‌های آنها را بیابند: افزایش دریافت غذا، کاهش مصرف انرژی، ترجیح دادن اندوختن کالری به صورت چربی و استعداد ابتلای به دیابت غیر وابسته به انسولین، تمامی ژنهای موجود در جوندگان را که سبب چاقی می‌شوند به صورت کلون در آورده‌اند و در آدمی همانندهایی دارند. چاقی و دیابت بی‌نیاز از انسولین به ناحیه‌ای وابسته‌اند که حاوی گیرنده لپ تین است. اگر چه در بعضی از توالیهای EXON ژن گیرنده لپ تین، تغییراتی مشاهده شده است، اما هیچیک از آن تغییرات با وزن چربی بدن رابطه‌ای نشان نداده است. بنابراین وابستگی‌هایی که در این ناحیه‌ها دیده می‌شوند ناشی از تفاوت‌های ژنتیکی عناصر منظم کننده یا دیگر ژنهایی است که در نزدیکی آن قرار دارند.

مواردی از چاقی را اخیراً در آدمی تشخیص داده‌اند که از جهشهای یک ژن منفرد در مسیرهایی از متابولیسم حاصل شده‌اند که در جوندگان چاق ژنتیکی غیر متعارف است. افرادی از یک خانواده گزارش شده‌اند که جهشی در بخش کد کننده لپ تین داشته‌اند که لپ تین چون

آنها را پایین نگه می‌دارد و آن افراد را چاق می‌کند درست مانند وضعی است که موشهای خانگی ob/ob دارند. یک جهش دیگر faf در موش خانگی نقص کربوکسی پپتیداز E، زیاد بودن پیش انسولین خون، ناباروری، کمی ترشح غده فوق کلیه و چاقی میانه‌ای است که در موش شروع می‌شود. کربوکسی پپتیداز E آنزیمی است که در سلولهای ترشحی «نورواندوکرین» با تراز بالا خودنمایی می‌کند و باقیمانده پایانه‌های C-بازی را از تعدادی از پیش هورمون‌ها جدا می‌کند (از جمله پروانسولین و پرونروپپتید مثل پرونروپپتید-7، پرواوپیوملانوکورتین، پپتید-اپروگلوکاگون مانند، هورمون تغلیظ کننده پروملانوسیت و پروکوله سیستوکی نین - یعنی پپتیدهایی که هم محرک حفظ انرژی و دریافت غذا هستند و هم مانع آنها، اگر چه در بخش کد کننده کربوکسی پپتیداز E آدمی تاکنون جهشی شناخته شده است اخیراً کسی را یافته‌اند که فنوتیپ او بسیار شبیه فنوتیپ موش خانگی fat است و جهشی در پروهورمون «کن ورتاز» و یک اندوپروتئیناز دارد که باقیمانده‌های جفت‌های آمینو اسیدهای اساسی را در همین پروهورمون‌ها جدا می‌کند، درست پیش از آنکه کربوکسی-پپتیداز E کارش را انجام دهد. تعیین هویت این جهشهای نادر، بر لزوم پژوهشهای بیشتر در آدمیانی تاکید دارد که احتمالاً تغییرات آلسی در این ژنها و ژنهای دیگر دارند و بررسی‌هایی روی حیوانات نشان داده‌اند که برای سیستمهای هورمون‌ساز یکی انرژی مهم‌اند.

بعضی از پژوهشگران ژنهایی را مورد بررسی قرار داده‌اند که می‌توانند پاسخهایی نسبت به محیط پیش برنده چاقی را تنظیم کنند.

دودمانهایی از موش صحرایی و موش خانگی که با نزدیکان جفتگیری کرده‌اند، از نظر آمادگی برای ناگهانی و تحت تاثیر غذا چاق شدن با هم تفاوت بسیار دارند. چند گروه از پژوهشگران بعضی از ژنهای مربوط به ناحیه‌های خاص ژنوم جوندگان را با استفاده از جفت کردن دودمانهایی که از نظر فنوتیپ در دو حد نهایی قرار داشته‌اند (مثل خیلی چاق و خیلی لاغر، یا دارای استعداد زیاد یا کم برای چاق شدن با مصرف غذای چرب) نقشه برداری کرده‌اند. جایگاههای بعضی از صفات کمی که شناخته شده‌اند در ناحیه‌های ژنهای منفرد به وجود آورنده سندروم چاقی قرار دارند و امکان می‌دهند که تغییرات آلی این جایگاهها، مسؤول بخشی از تغییرات ارثی اندوختن چربی در بدن جوندگانند.

راه دیگر تعیین هویت ژنهای مربوط به فنوتیپ چاقی جستجوی فواصل ژنتیکی وابسته به هم در کل ژنوم افرادی است که در خانواده آنها چاقی صفت عمومی است. آسانی این روش به تعداد ژنهای مسؤول فنوتیپ در افراد مبتلا و تعداد کل ژنهای مربوط در جمعیت و توان تاثیری بستگی دارد که به یک جایگاه نسبت می‌دهند. این روش در مورد بررسی اختلالات تک ژنی بسیار نافذ، کارآیی دارد ولی برای بررسی اختلالات چند ژنی همراه ناهمگونی ژنتیکی و نیز اثرات قوی محیط بر خودنمایی فنوتیپی، مثل چاقی، سودمند نیست.

#### درمان

هدف کاهش وزن باید تخفیف حالت مرضی باشد نه رسیدن به استاندارد زیبایی لاغری.

افراد چاق باید تشویق گردند که با در نظر گرفتن هدف نامبرده به کاهش معقول وزن در کوتاه مدت اقدام کنند و باید توجه داشته باشند که هر نوع تغییر نحوه زندگی، به صورت افزایش فعالیت‌های عضلانی یا کاهش دریافت کالری، برای کاهش وزن به حداقل، نیاز بدان دارد که همواره ادامه داشته باشد. حفظ کاهشی که در وزن حاصل شده است، عموماً از طریق فعالیت‌های از طریق فعالیت‌های عضلانی و جیره‌ای غذایی - بدون نیاز به نظارت و جراحی و روی آوردن به دارو به احتمال قوی در افرادی با موفقیت همراه خواهد بود که تا حدودی چاق‌اند. نه آنها که بسیار چاق‌اند. با وجود استفاده فراوان از داروهای گوناگون و جراحی از دهه ۱۹۵۰ به این طرف، شیوع چاقی همچنان سیر صعودی دارد و نتایج درمانها رضایت بخش نیستند. تقریباً دو سوم افرادی که وزن کم می‌کنند، طرف یک سال آن را بار دیگر به دست می‌آورند و تقریباً همه افراد چاقی که وزن کم می‌کنند در ظرف ۵ سال به وزن اولیه می‌رسند.

#### تغییر نحوه زندگی

نقش مواد غذایی: ترکیب شیمیایی مواد یک جیره غذایی آرمانی یا سالمترین آنها دانسته نیست. ولی مواد غذایی کاهش دهنده وزن بدن، که همان مواد غذایی معمولی‌اند ولی نسبت آنها تغییر داده شده است. ممکن است خطر آفرین باشند یا بیش از غذاهایی که مناسب با سن فرد چاق‌اند کارآیی نداشته باشند. با در نظر گرفتن دانش کنونی ما درباره اثرات خوراک در ایجاد بیماری، منطقی است بپذیریم که اگر خوراک با ورزش منظم بدنی همراه باشد، از شدت عوامل

خطر بیماریهای قلبی عروقی (زیادای چربی خون) خواهد کاست، حتی اگر در ترکیب مواد بدن تغییری به وجود نیارد. مدارکی موجودند مبنی بر این که خوراک کم چربی می تواند کاهش کوتاه مدت وزن بدت را تسریع کند و اگر ادامه یابد به حفظ وضع کاهش یافته وزن بدن کمک نماید.

**نقش فعالیت عضلانی: افزایش فعالیت عضلانی نه تنها باعث افزایش مصرف انرژی می شود و بلکه پذیرش خوراک را بهبود می بخشد.** فعالیت عضلانی میل به خوردن غذاهای پرکربوهیدرات را زیاد و خوردن خوراک پر چربی را کم می کند. بنابراین آن برنامه های درمانی چاقی که همراه فعالیتهای عضلانی اند توفیق آمیز تر از برنامه هایی هستند که با آن همراه نیستند. انواع مختلف ورزش بر سوخت مواد اثر متفاوت دارند. ورزشهای متناوب (سنگین و سپس سبک) باعث کاهش بیشتر وزن و چربی می شوند تا ورزش مداوم سبک یا متوسط، که از نظر مصرف کالری یکسان اند.

**نقش تغییر رفتار: اگر چه اختلالات روانشناختی از علل اولیه چاقی نیستند ولی تغییر رفتار بر اساس تحلیل رویدادهایی که طی آن شخص گرایش به خوردن پیدا می کند و مفهوم خوراک برای او تغییر می یابد، می تواند در کاهش وزن مؤثر باشد.** متخصصان این روش توصیه می کنند که افراد توصیه یا مشاوره گروهی را برای درازمدت می پذیرند. تماس دایم آنها با درمان کننده و دیگر اعضای گروه خود را بعد از کاهش وزن نباید قطع کنند.

**دارو درمافی: اثر مقلد سمپاتیکی، آمفتامین**

**ماندها: فنترمین، فنمترازین، فنیدمترازین، دی اتیل پروپیون، مازیندول و فنیل پروپانولامین ها** که غلظت کاتکولامین های مغز را زیاد می کنند یا مستقیماً بر گیرنده های کاتکولامین ها اثر می نماید تا فعالیت سیستمهای «بتا درنرژیک را افزایش دهند، اشتها را کم می نمایند یا بر مصرف انرژی می افزایند) این داروها را برای افراد چاق، از نظر بیماریهای قلبی عروقی، نامناسب می کنند. بازدارنده های باز جذب سروتونین را اخیراً به منظور فرونشاندن اشتها به کار برده اند. جدیدترین این داروها یعنی فنفلورامین در سال ۱۹۹۶ مرور تایید FDA قرار گرفته است. داروهای سروتونرژیک فشارخون را بالا نمی برند یا به نرخ متابولیسم نمی افزایند و بخوبی تحمل می شوند. استفاده توأم فنترمین و فنفلورامین، بر اساس یک بررسی چهار ساله ۱۲۱ نفر سودمند از آب در آمده است. میانگین کاهش وزن، ۱۱ کیلوگرم در دو سال و ۹/۴ کیلوگرم در سه سال بوده است (در گروه گواه کاهش مداوم وزن مشاهده نشده است). بر روی هم کمتر از نیمی از افراد بررسی را به پایان رسانیدند. هر وقت خوردن دارو قطع می شد وزن بسرعت باز می گشت. فلوئوکستین و دیگر بازدارنده های باز جذب سروتونین، که برای درمان افسردگی به کار می رفتند، دست کم در ۵ تا ۶ ماه باعث کاهش مقداری از وزن می شدند.

بازدارنده های باز جذب سروتونین بر احتمال افزایش فشار اولیه خون ریه ها می افزایند، اگر چه گفته شده است سود کاهش وزن در نتیجه استفاده از این داروها در افراد چاق بر خطر استفاده از آنها می چربد. ولی مشاهدات جدید Connolly و همکاران بیانگر آنند

که بیماریهای دریچه‌ای قلب ممکن است با استفاده از فنفلورامین و فنترمین همراه باشد.

سیبوترامین دارویی که هم اثرات آگونیستی کاتکولامینرژیک دارد و هم سروتونینرژیک، آخرین مرحله ارزیابی FDA را برای تایید طی می‌کند. دیگر داروهایی که در حال تولیداند عبارتند از، آگونیستهای گیرنده بتا ۲-۳-ادرنرژیک و دیگر موادی که اثرشان افزایش مصرف انرژی است (مانند افسدرین و BRL، 263808) و یک بازدارنده لیپاز (تتراهیدرولپ استاتین) که مانع هضم و جذب چربیهای خورده شده می‌گردند. هیچ درمانی اکنون وجود ندارد که از طریق مکانیسمهای مرکزی اعصاب بتواند وزن

بدن را تنظیم کند. اگر چه تجویز لپ تین باعث کاهش وزن بعضی از جوندگانی می‌شود که به کمبود لپ تین مبتلا هستند ولی بیشتر افراد چاق کمبود لپ تین ندارند. از آنجا که غلظت لپ تین پلاسما در طول دریافت کالری، کم افت می‌کند، تجویز لپ تین می‌تواند بر بهبود پیروی از رژیم غذایی و حفظ کاهش وزن بدن سودمند واقع گردد.

با در نظر گرفتن نقش مهم «نوروپپتید-۷» در تعدیل رفتار غذا خوردن، آنتاگونیستهای این نورپپتید می‌توانند وزن بدن را کم کنند. دیگر درمانهای مؤثر در جدول ۲ آمده‌اند. هر نوع دارو درمانی باید با توصیه تغییر خوراک و ورزش تجویز گردد.

جدول ۲- هدفهای احتمالی آینده درمان چاقی

هدف درمان	برای دستیابی به
عاملهای نسخه‌برداری در سلولهای چربی	کاهش تمایز سلولهای چربی از فیبروبلاستها
عامل نکروزتومور (TNF)	تعارض با عمل انسولین و بهترکردن مقاومت انسولین به وسیله کاستن از اثرات آن بر عضلات مختلط
مواد ضد اشتها (اختصاصی درون‌زا) (کوله سیستوکی‌نین) یا محرک‌های اشتها (نوروپپتید-۷)	پیدا کردن عاملهای «پیش سیری» از روی شناخت میانجی‌های هورمونی رفتار خوراک خوردن
پيامهای اولیه مربوط به ترکیب ساختمانی بدن یا کنترل موازنه انرژی از مراکز عصبی	تغییر مکانیسم مرکزی برای تنظیم وزن بدن اما نه تغییر اشتها یا مصرف انرژی، که به وسیله آنها تمامی سیستمهای تنظیم کننده وزن بدن برای کاهش وزن و حفظ آن کمک نمایند.
ژنهای مخصوص (گیرنده لپتین، لپتین و رشته مکمل DNA مربوط به نوروپپتید-۷)	دستکاری پیش برنده‌ها به منظور افزایش خودنمایی عاملهای سیری (لپ تین) یا کاهش خودنمایی محرکهای اشتها (نوروپپتید-۷)

درمان با جراحی: معمولاً جراحی فقط برای کسانی توصیه می‌شود که بسیار چاق (با شاخص جرم بیش از ۴۰ بدن) یا نسبتاً چاق (با شاخص جرم ۳۵ تا ۴۰ بدن) و دارای شرایط زندگی یکسان باشند. مربوط ساختن ابتدای ژژونوم (بخش میانی روده باریک) به انتهای ایلئوم (بخش انتهایی روده باریک) به کاهش چشمگیر وزن می‌انجامد و ده سال بعد از جراحی حدود ۸۰٪ بیماران دست کم ۱۰٪ پایین‌تر از وزن قبل از جراحی باقی می‌مانند. ولی این روش غالباً به علامات مرضی مربوط به وجود «حلقه کور» (مسدود شدن مجرای اصلی) می‌انجامد. شایعترین روش گاستروپلاستی است (ساختن کیسه کوچکی درون معده که به وسیله شکاف کوچکی به انتهای معده و اثنی عشر مربوط باشد) همراه یک راه فرعی یا بدون آن، گاستروپلاستی همراه یک راه فرعی در آغاز وزن را بسیار کم می‌کند و قریب ۸۰٪ بیماران تا ۱۰ سال بعد از جراحی در حدود ۱۰٪ وزن پیش از عمل بدن باقی می‌مانند، اگر چه میزان توفیق عمل جراحی در بیمارانی بسیار کمتر است که اشتیاق فراوان به خوردن، بخصوص کربوهیدرات، دارند. کارایی این روش احتمالاً به افزایش احساس سیری ناشی از داشتن معده کوچک و علامات مرضی «خیال واهی» است که با عبور محتوای معده در روده‌ها دست می‌دهد و همانند بازدارنده خوردن عمل می‌کند. افراط در خوردن خوراک مایع یا نیمه جامد می‌تواند سود جراحی را از بین ببرد. بیمارانی که گاستروپلاستی می‌کنند باید با دقت پیگیری شوند زیرا خطر بسته شده روده و اختلالات الکترولیتی در

میان است.

### نتیجه

پژوهش و بررسی‌های بالینی در حیوانات مدارک معتبری به دست داده است مبنی بر این که وزن بدن در آدمی مسأله‌ای تنظیم شده است و به شناسایی موادی انجامیده که میانجی این تنظیم در رابطه با خوراک خوردن، مصرف انرژی و افزایش چربی‌اند.

بینش‌های حاصل از این تحقیقات اثرات عمیقی بر شناخت مردم عادی و متخصصان از علل چاقی می‌گذارد. این بینش‌ها دست کم باعث می‌شوند که مردم آگاه گردند که یک حالت مزاجی که به نظرشان صرفاً پزشکی است، در بیشتر موارد نتیجه تأثیر متقابل استعداد ژنتیکی و عامل‌های نمو و محیطی است. این که می‌توان از این بینش‌ها در پیشگیری و درمان موثر از چاقی، سود برد، مسأله‌ای است که آینده آن را روشن خواهد ساخت. جامعه پزشکی نباید به تجویز سریع دارو برای چاقی اقدام کند و باید از این نظریه حمایت نماید که تغییر دادن خوراک و ورزش بدنی - اگر چه اجرا و تداومشان دشوار است - از عوامل اصلی پیشگیری و درمان چاقی‌اند.

زیرنویس:

- Body Mass Index
- Uncoupling Protein 2

منبع:

1. Rosenbaum M. Liebel R. Hirsch I. N Engl J Med. 1997; 335: 396 - 404