



# دانستنی‌هایی درباره درمان چاقی بالیراگلو تاید

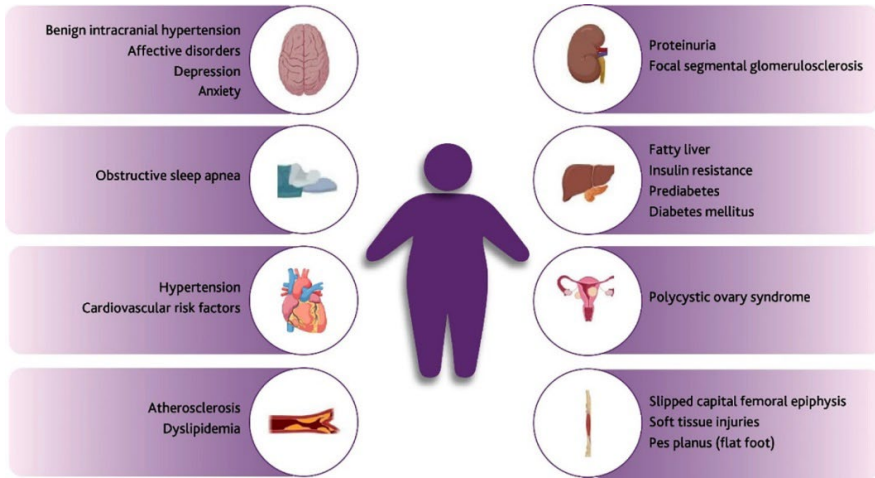
دکتر لیلا محقق

گروه فارماکولوژی دانشکده داروسازی و علوم دارویی دانشگاه علوم پزشکی آزاد اسلامی

## مقدمه

طبق تعریف WHO (سازمان بهداشت جهانی)، چاقی (Obesity) به‌عنوان یکی از مهم‌ترین تهدیدات سلامت عمومی توصیف شده که عامل خطر مهمی در ایجاد و توسعه بیماری‌های قلبی-عروقی، فشار خون بالا، برخی سرطان‌ها، آپنه، آرتروز و افسردگی می‌باشد (شکل ۱). افراد چاق عزت نفس پایین‌تر و کیفیت زندگی (QoL) پایین‌تری دارند. رژیم غذایی و مداخله مبتنی بر

ورزش در ابتدا مقرون به صرفه می‌باشد، اما کاهش وزن با بهبود عوامل خطر قلبی-عروقی و متابولیک مرتبط با چاقی تنها در ۴۵ درصد موارد طی ۱۲ تا ۲۴ ماه، مشاهده می‌شود. دلیل این امر سازگاری‌های هورمونی، متابولیکی و عصبی متعدد مرتبط با چاقی است که به افزایش وزن کمک می‌کنند. در حال حاضر گزینه‌های دارویی کمی برای درمان چاقی در دسترس هستند (۱).

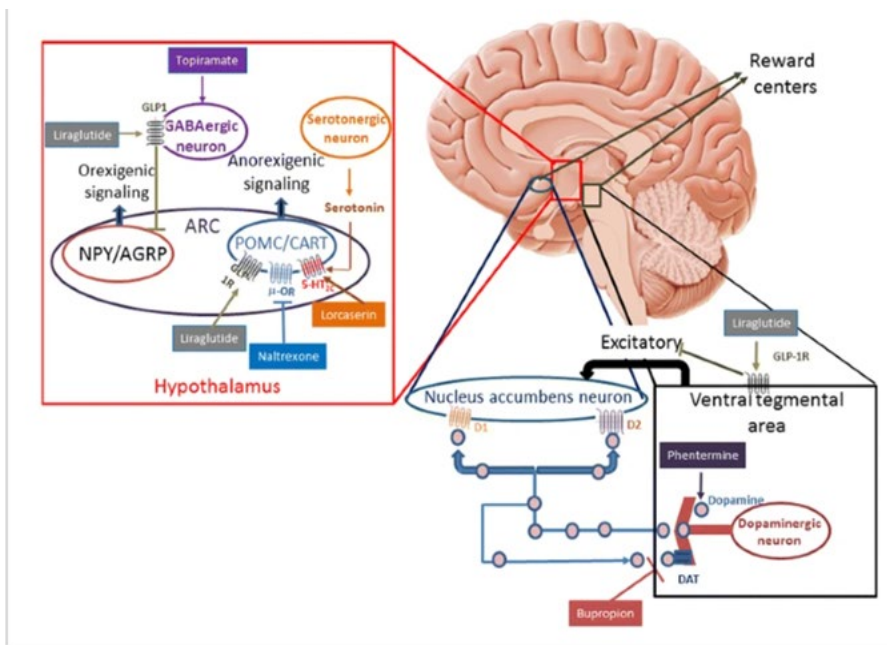


شکل ۱- بیماری‌های ایجاد شده مرتبط با چاقی

گیرنده سروتونین-2C و داروی ترکیبی نالترکسون/ بوپروپیون (نام تجاری Contrave) که از طریق سیستم ملانو کورتین هیپوتالاموس عمل می‌کند، هر دو برای کاهش مصرف غذا پیشنهاد شده‌اند و تایید FDA را دارند (شکل ۲، ۳).

آنالوگ‌های هورمون اینکرتین، پپتید ۱ شبه گلوکاگون (GLP-1)، اخیراً به‌عنوان کاهنده وزن معرفی شده‌اند. این آنالوگ‌ها به‌عنوان دارو برای درمان دیابت نوع ۲ استفاده می‌شوند. همچنین، نتایج کارآزمایی‌های بالینی بارها توانایی آن‌ها را در القای کاهش وزن نشان داده‌اند. در ۲۳ دسامبر ۲۰۱۴، FDA لیراگلتاید (نام تجاری Saxenda) را برای درمان چاقی مزمن برای بزرگسالانی با شاخص توده بدنی (BMI) بالاتر از ۳۰ و BMI بالاتر از ۲۷ و حداقل دارای یک بیماری همراه مرتبط با وزن مانند

داروهای سرکوب‌کننده اشتها، مانند فنترمین، در ابتدا توسط سازمان غذا و داروی آمریکا (FDA) در دهه ۱۹۵۰ برای استفاده کوتاه مدت برای کاهش وزن تایید شد. ترکیب فنترمین و توپیرامات (با نام Osymia) توسط FDA برای استفاده طولانی‌مدت مورد تایید قرار گرفت و نشان داد که باعث کاهش تقریباً ۱۰ درصدی وزن بدن و همچنین بهبود در سطوح گلوکز، فشار خون و کلسترول می‌شود. اورلیستات (نام تجاری Xenical) توسط FDA در سال ۱۹۹۹ به‌عنوان یک درمان با اثر طولانی‌مدت برای کاهش وزن تایید شد که از طریق تداخل در عمل لیپاز پانکراس، جذب چربی رژیم غذایی را کاهش می‌دهد و در حال حاضر، تنها داروهای چاقی که در اروپا تایید شده، داروی لور کاسرسین (نام تجاری Belviq) است، که آگونیست انتخابی



شکل ۲- مکانیسم عمل داروهای ضد چاقی

اینکرتین طبقه‌بندی می‌شود، زیرا باعث کاهش سطح گلوکز خون با افزایش ترشح مقدار انسولین از سلول‌های بتای پانکراس پس از خوردن غذا می‌شوند. هم‌چنین در کنترل گلوکز خون موثر هستند، زیرا ترشح گلوکاگون را سرکوب می‌کند و در نتیجه، تخلیه معده را کند می‌کنند (۵).

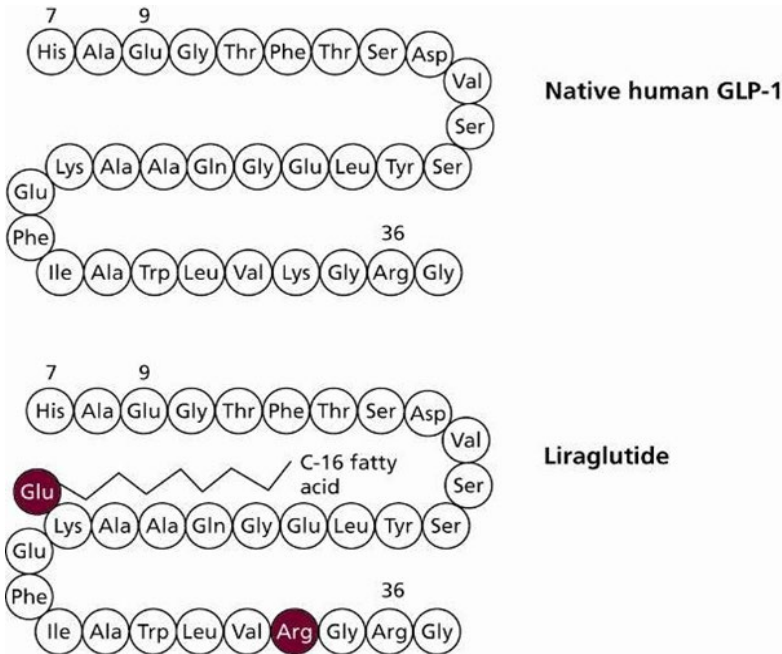
### لیراگلویتاید

لیراگلویتاید یک آگونیست گیرنده پپتید-۱ مشابه گلوکاگون انسانی (GLP-1) با ۹۷ درصد همولوژی توالی اسید آمینه با GLP-1 انسانی درون‌زا (۷-۳۷) است. در لیراگلویتاید نو ترکیب آرژنین به جای

فشار خون بالا، دیابت نوع ۲ یا کلسترول بالا تایید کرد. لیراگلویتاید در میان داروهای تایید شده بیشترین میزان کاهش وزن (حدود ۵ درصد) در یک سال را دارا می‌باشد و نسبت به آن‌ها عوارض دارویی کمتری دارد (۴).

### Glucagon-Like Peptide 1 (GLP-1)

GLP-1 از سلول‌های غدد درون‌ریز L در مخاط دیستال روده، در پاسخ به وجود مواد مغذی در مجرای روده بدن ترشح می‌شود. نیمه عمر GLP-1 به دلیل تجزیه سریع توسط آنزیم دی‌پپتیدیل پپتیداز-IV (DPP-IV) کمتر از ۲ دقیقه است. GLP-1 به‌عنوان یک هورمون



شکل ۳- ساختار انسانی اسید آمینه GLP-1 و لیراگلوتاید.

### مکانیسم عمل در تشریح انسولین

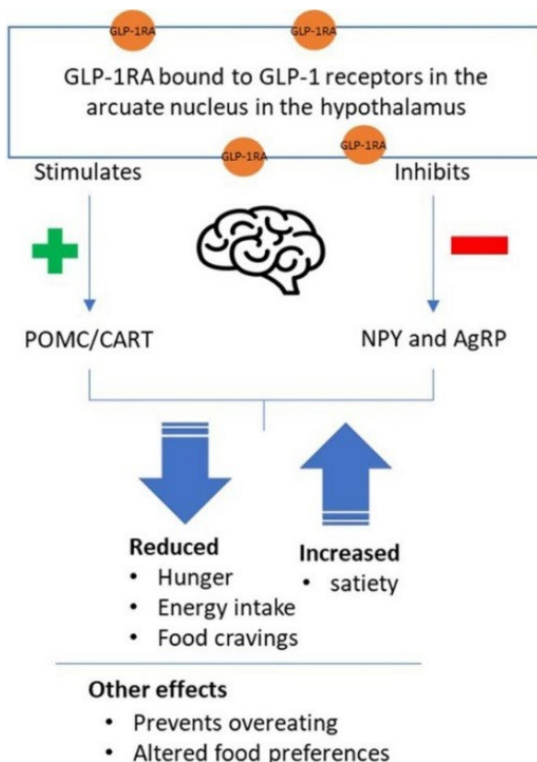
لیراگلوتاید گیرنده GLP-1 را فعال می‌کند. گیرنده‌های GLP-1 توسط سلول‌های  $\beta$ ، سلول‌های سیستم عصبی محیطی و مرکزی، قلب و عروق، کلیه، ریه و مخاط دستگاه گوارش بیان می‌شوند (شکل ۴). گیرنده GLP-1، عضوی از خانواده گیرنده‌های گلوکاگون از GPCRها (GPCRهای کلاس B) می‌باشد. یک گیرنده سطح سلولی متصل به غشاء که توسط پروتئین G تحریک کننده، GS، در سلول‌های بتای پانکراس به آدنیلیل سیکلاز جفت می‌شود. لیراگلوتاید AMP حلقوی داخل سلولی (cAMP) را افزایش

لیزین در موقعیت ۳۴ جایگزین شده و C-16 اسید چرب (اسید پالمیتیک) متصل به اسید گلوتامیک روی باقیمانده لیزین در موقعیت ۲۶ پیش‌ساز پپتید قرار می‌گیرد. جایگزینی اسید آمینه و افزودن یک اسید چرب زنجیره‌ای به آن اجازه می‌دهد به پروتئین‌های در گردش پلاسما مانند آلبومین متصل شود، بنابراین، جذب آن کند شده و در برابر تخریب آنزیمی DPP-4 مقاوم است و نیمه عمر بالاتری نسبت به GLP-1 انسانی درون‌زا (7-37) دارد. فرمول مولکولی لیراگلوتاید  $C_{172}H_{265}N_{43}O_{51}$  و وزن مولکولی آن ۲/۳۷۵۱ دالتون است (فرمول ساختاری شکل ۳) (۶).

### مکانیسم عمل در کاهش وزن

در سیستم مرکزی، لیراگلویتید با عمل روی گیرنده GLP-1 در هیپوتالاموس، مستقیماً رونویسی نورون‌های تنظیم‌کننده مربوط به POMC، کوکایین و آمفتامین را تحریک می‌کند که سرکوب‌کننده اشتها هستند و به‌طور غیرمستقیم با مهار نورون‌های پروتئینی مرتبط با نوروپپتید  $\gamma$ -agouti - که اشتها را افزایش می‌دهند، منجر به تحریک کاهش وزن می‌گردد (شکل ۴) (۸).

می‌دهد که منجر به ترشح انسولین در حضور غلظت گلوکز بالا می‌شود. این ترشح انسولین با کاهش غلظت گلوکز خون و نزدیک شدن به اوگلیسمی کاهش می‌یابد. لیراگلویتید همچنین ترشح گلوکاگون را به روشی وابسته به گلوکز کاهش می‌دهد. مکانیسم کاهش گلوکز خون نیز شامل تأخیر در تخلیه معده است. فعال‌سازی گیرنده GLP-1 همچنین سیگنال‌دهی را از طریق PKC و PI3K آغاز می‌کند و فعالیت چندین کانال یونی را تغییر می‌دهد (۷).



شکل ۴- مکانیسم عمل لیراگلویتید در کاهش وزن

## فارماکو کنتیک لیراگلو تاید

این دارو به صورت زیرجلدی تزریق می‌شود. بیشترین غلظت پلاسمایی آن بعد از ۱۲-۸ ساعت رخ می‌دهد و نیمه عمر آن ۱۴-۱۲ ساعت می‌باشد. میانگین حجم توزیع ظاهری پس از تجویز زیر جلدی  $0.6/13$  تقریباً لیتراست. لیراگلو تاید به‌طور گسترده به پروتئین پلازما متصل می‌شود (بیش از ۹۸ درصد). جنسیت، نژاد و سن روی دوز مصرفی دارو تأثیر ندارد. تنظیم مقدار مصرف در افرادی که مشکلات کلیوی و کبدی دارند نیاز نمی‌باشد (۹).

## بارداری و شیردهی

لیراگلو تاید در گروه C قرار دارد و اطلاعات دقیقی در مورد میزان ترشح آن در شیر مادر موجود نمی‌باشد. توصیه می‌شود که دارو در این دوران مصرف نشود.

## منع مصرف

گیرنده GLP-1 توسط سلول‌های تیروئید C بیان می‌شود. اگرچه ارتباط بالینی ثابتی با کارسینوم مدولاری تیروئید وجود ندارد، آگونیست‌های GLP-1 نباید به این بیماران داده شود (۱۱).

## عوارض جانبی

بیشترین عارضه‌ای که با تجویز این دارو مشاهده می‌شود عوارض گوارشی می‌باشد که در دوزهای درمانی جهت دیابت (۰/۶، ۱/۲، ۱/۸) کمتر دیده می‌شود. اما در دوزهای بالاتر که جهت کاهش وزن می‌باشد (۳ میلی‌گرم) این عوارض شامل تهوع، استفراغ، اسهال و یبوست شدیدتر می‌باشد اما به مرور زمان کاهش می‌یابد مکانیسم آن از طریق فعال‌سازی عصبی نورون‌های خاص CNS می‌باشد. بروز عوارض دیگر مثل افزایش فشار خون، سرگیجه، سردرد در درصد کمتری از افراد مشاهده می‌شود (۱۰).

## دلایل کاهش مصرف لیراگلو تاید

به دلیل مصرف دارو در یک حالت وابسته به دوز (نیاز به تیتراسیون دارو) هزینه بالای دارو و نحوه مصرف آن که به صورت تزریقی می‌باشد بیمار را برای انتخاب و مصرف دارو در طولانی مدت دچار تردید می‌کند (۱۲).

## نتیجه‌گیری

شیوع فزاینده چاقی باعث ایجاد مجموعه‌ای از سایر بیماری‌های زمینه‌ای دارای عوارض مرگ و میر می‌شود. از این رو، این بیماری مزمن قابل پیشگیری به یک نگرانی بهداشت جهانی تبدیل شده است. در حال حاضر، چهار داروی ضد چاقی برای استفاده طولانی مدت در دسترس است. اثر کاهش وزن بالقوه این چهار داروی ضد چاقی را می‌توان به صورت زیر طبقه‌بندی کرد:

phentermine/ topiramate CR > liraglutide

3.0 mg > naltrexone ER/bupropion ER > orlistat  
با توجه به عوارض دارویی کمتر لیراگلو تاید و کاهش وزن بیشتر نسبت به سایر داروها،

## تداخلات دارویی

لیراگلو تاید ممکن است فارماکو کنتیک داروهایی را که نیاز به جذب سریع دستگاه گوارش دارند مانند داروهای ضد بارداری خوراکی و آنتی‌بیوتیک‌ها را تغییر دهد. همچنین با داروهای سولفونیل اوره باعث افزایش میزان هیپوگلیسمی در مقایسه با درمان سولفونیل اوره به تنهایی می‌شود.

درصد) یا سطح گلوکز پلازما ناشتا از ۵/۵ میلی‌مول در لیتر تا ۹/۶ میلی‌مول در لیتر. ۳. افرادی که در معرض فشار خون بالا، دیس لیپیدی و خطر بالای بیماری قلبی-عروقی هستند با توجه به این که چاقی یک بیماری مزمن در نظر گرفته می‌شود مدت زمان درمان با این دارو ۲ سال مدنظر قرار می‌گیرد و طبق توصیه FDA در افرادی که بعد از ۱۶ هفته مصرف کاهش وزن در حدود ۴ درصد صورت نگرفته باشد، دارو باید قطع شود (۲، ۱۳).

لیراگلویتاید به‌عنوان گزینه‌ای برای مدیریت اضافه وزن و چاقی در کنار کاهش کالری با رژیم غذایی و افزایش فعالیت بدنی در بزرگسالان و کودکان بالای ۱۲ سال در موارد زیر توصیه می‌شود: ۱. افراد دارای شاخص توده بدنی (BMI) حداقل ۳۰ کیلوگرم بر متر مربع

۲. افرادی که هیپرگلیسمی غیر دیابتی دارند [سطح هموگلوبین A1c از ۴۲ میلی‌مول در مول تا ۴۷ میلی‌مول در مول (۰/۶ تا ۴/۶)

## منابع:

- Lin CH, Shao L, Zhang YM, Tu YJ, Zhang Y, Tomlinson B. An evaluation of liraglutide including its efficacy and safety for the treatment of obesity. *Expert Opin Pharmacother* 2020; 21 (3): 275-285.
- Son JW, Kim S. Comprehensive review of current and upcoming anti-obesity drugs. *Diab Metab J* 2020; 44 (6): 802-818.
- Mancini MC, De Melo ME. The burden of obesity in the current world and the new treatments available: focus on liraglutide 3.0 mg. *Diabetol Metab Synd* 2017; 9 (1): 1-14.
- Tchang BG, Aras M, Kumar RB, Aronne LJ. Pharmacologic treatment of overweight and obesity in adults. *Endotext* [Internet]; 2021.
- Paternoster S, Falasca M. Dissecting the physiology and pathophysiology of glucagon-like peptide-1. *Front Endocrinol* 2018; 9: 584.
- Sjöholm Å. Liraglutide therapy for type 2 diabetes: overcoming unmet needs. *Pharmaceuticals* 2010; 3 (3): 764-781.
- Kalra S, Das AK, Sahay RK, Baruah MP, Tiwaskar M, Das S. Consensus recommendations on GLP1- RA use in the management of type 2 diabetes mellitus: South Asian Task Force. *Diabetes Therapy* 2019; 10 (5): 1645-1717.
- Katsurada K, Yada T. Neural effects of gut-and brain-derived glucagon-like peptide-1 and its receptor agonist. *J Diabet Invest* 2016; 7: 64-69.
- Ingwersen SH, Khurana M, Madabushi R, Watson E, Jonker DM, Thi TDL. Dosing rationale for liraglutide in type 2 diabetes mellitus: a pharmacometric assessment. *J of Clin Pharmacol* 2012; 52 (12): 1815-1823.
- Damholt B, Golor G, Wierich W, Pedersen P, Ekblom M, Zdravkovic M. An open-label, parallel group study investigating the effects of age and gender on the pharmacokinetics of the once-daily glucagon-like peptide-1 analogue liraglutide. *J of Clin Pharmacol* 2006; 46 (6): 635-641.
- Ryan GJ, Foster KT, Jobe LJ. Review of the therapeutic uses of liraglutide. *Clin Therap* 2011; 33 (7): 793-811.
- Mehta A, Marso SP, Neeland I. Liraglutide for weight management: a critical review of the evidence. *Obes Sci & Pract* 2017; 3 (1): 3-14.
- Bensignor MO, Bomberg EM, Bramante CT, Divyalasya T, Hale PM, Ramesh CK. Effect of liraglutide treatment on body mass index and weight parameters in children and adolescents with type 2 diabetes: Post hoc analysis of the ellipse trial. *Pediatr Obes* 2020:e12778.