

دانستنی‌هایی درباره چاقی و داروهای ضد چاقی

دکتر مرتضی ثمینی

استاد فارماکولوژی

سایر آنتاگونیست‌های سروتونین، سولفونیل اوره‌ها و . . . باشد.

۳- چاقی به عنوان یک مشکل جهانی: در سال‌های اخیر در کشورهای مختلف، چاقی در حال افزایش بوده و تبدیل به یک مشکل جهانی و تهدید کننده‌ای برای سلامتی انسان‌ها شده است. بیماری‌های همزمان با چاقی (Comorbidities) مثل دیابت شیرین نوع ۲ (Typ 2 DM)، هیپرلیپمی، بیماری‌های عروق مغزی، بیماری کبدی (کبد چرب غیرالکلی)، بیماری‌های ریوی (آپنه انسدادی شبانه، آسم برونشیال)، سرطان (پروستات، سینه، کولون)، ناراحتی‌های پوستی (Intertrigo) و غیره

۱- چاقی (obesity) نتیجه زیادی چربی در بدن است که با $BMI \geq 30$ تعریف می‌شود. چاقی نتیجه وجود یک عدم تعادل بین انرژی دریافتی (مقدار غذای خورده شده و به ویژه غذای چرب) و انرژی مصرفی (میزان تحرک) است.

۲- علل ثانویه چاقی می‌تواند به موارد مختلف و متعدد مثل بیماری‌های Eating (مانند Bulimia)، بیماری هیپوتالامیک، هیپوتیروئیدیسم، کمبود لپتین، زمینه‌های ارثی، بیماری‌های متابولیکی مثل سندروم کوشینگ و علل دیگر مربوط باشد. در ضمن، علت چاقی می‌تواند مربوط به مصرف بعضی از داروها مثل فنوتیازین‌ها، سیپروهپتادین یا

شده و پس از ورود به خون و عبور از سد خونی مغزی، با تأثیر روی گیرنده‌های خود در مرکز تنظیم اشتها در هیپوتالاموس، اشتها را افزایش یا کاهش می‌دهند. هیپوتالاموس حاوی هسته‌های مختلف مثل ARC یا هسته کمانی، PVN یا هسته پاراونتریکولار، VMN (هسته و نترومدیال)، DMN یا هسته دورسومدیال و LHA یا ناحیه هیپوتالامیک لاترال (شکل ۲) است. به موجب فرضیه *dual center*، هیپوتالاموس و نترومدیال به عنوان مرکز سیری (*satiety center*) و هیپوتالاموس لاترال مرکز *eating* یا *feeding* نامیده می‌شود. امروزه فرضیه *dual center* با مسیرهای عصبی مختلف و مجزا جایگزین شده که در یک شبکه عصبی بفرنج با هم ارتباط پیدا کرده و ناقل‌های عصبی افزایش دهنده اشتها (*orexigenic*) و کاهش دهنده اشتها (*anorexigenic*) آزاد کرده و میزان غذا خوردن (*food intake*) و مصرف انرژی را تنظیم می‌کنند. به عنوان مثال، اعصابی که POMC آزاد می‌کنند باعث مهار اشتها شده ولی اعصابی که NPY و AgRP آزاد می‌کنند، اشتها را افزایش می‌دهند. AgRP (*agouti - relate peptide*) به عنوان کوترانسیمتر (ناقل همراه) همراه NPY (نوروپپتید Y) در اعصاب NPY - آدرژیک ساخته و آزاد می‌شود و یکی از قوی‌ترین و طولانی‌اثرترین محرک‌های اشتها است.

۸ - هیپوتالاموس هم‌چنین با قشر مغز (دخیل در *taste aversion*) و مسیرهای *reward* مثل آمیگدالا و نوکلئوس آکیومبئس (شکل ۲) ارتباط دارد که جنبه‌های *reward* غذا خوردن را واسطه‌گری می‌کند و همگی *food intake* را تحت تأثیر قرار می‌دهند.

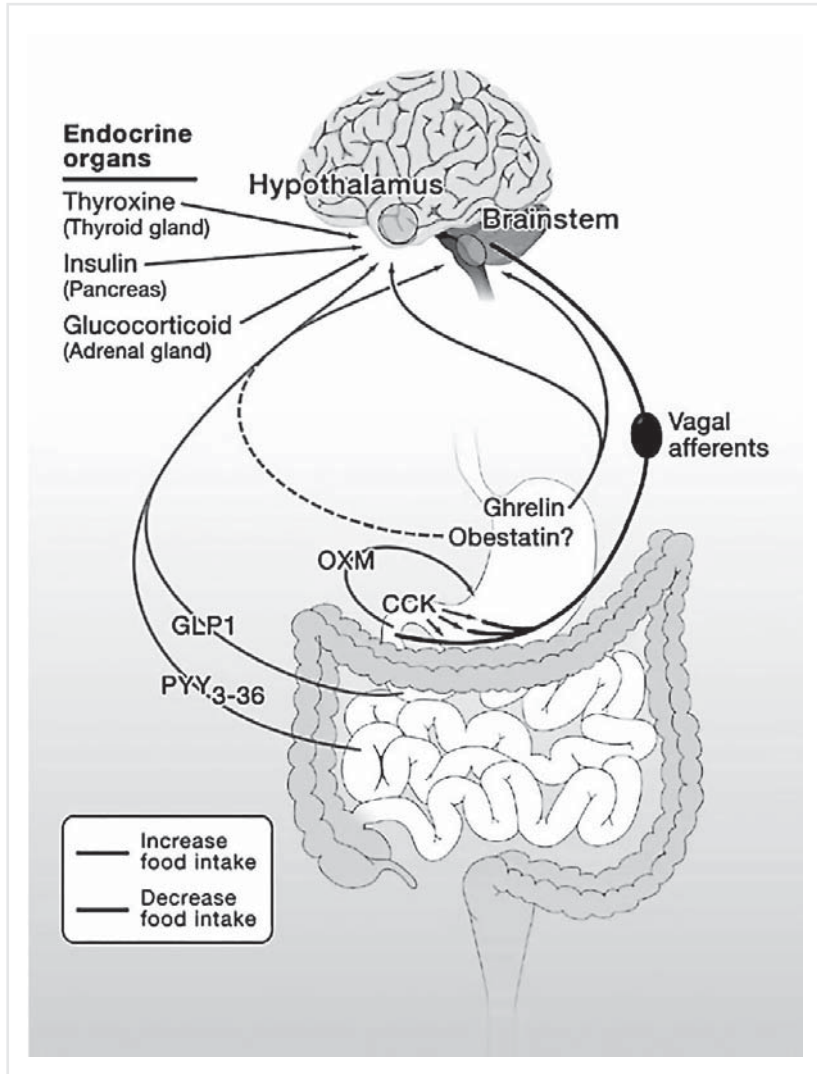
شایع هستند. در ضمن، افزایش تعداد افراد چاق در جوامع، مشکلات اقتصادی برای جوامع در پی دارد.

۴ - برای درمان چاقی مدیریت تغذیه (از لحاظ میزان غذا و نوع غذا) و تحرک فیزیکی مهم هستند ولی وقتی این گونه تغییرات در *lifestyle* در طولانی مدت چندان موفق نباشند و شخص چاقی مرضی (*morbid obesity*) داشته باشد، استفاده از داروهای ضدچاقی (*anti-obesity*) سودمند واقع می‌شود. در صورت اقدام به استفاده از داروهای ضدچاقی نیز باید تغییرات یاد شده در روش زندگی همچنان ادامه داشته باشد. توضیح این که بهترین روش تغییر در *lifestyle*، کاهش دادن مقدار غذای خورده شده و افزایش تحرک است و نباید هرگز از *starvation* استفاده شود.

۵ - اشتها (*appetite*) توسط عوامل مختلف گوارشی و مرکزی و سیستم اندوکرین تنظیم می‌شود (شکل ۱). بعضی از عوامل گوارشی مثل گره لین (*Ghrelin*) باعث افزایش اشتها و در مقابل بعضی از آن‌ها مثل کوله سیستوکینین (*CCK*)، پپتید YY (*PYY*)، پپتید شبه گلوکاگون (*GLP-1*) و *OXM* (*Oxyntomodulin*) باعث کاهش اشتها می‌شوند. از عوامل مرکزی تنظیم‌کننده اشتها می‌توان به آمین‌ها، POMC و NPY اشاره نمود.

۶ - *Anorexigenic* و *Orexigenic*: به عوامل افزایش دهنده اشتها *Orexigenic* و به عوامل کاهش دهنده اشتها *Anorexigenic* اطلاق می‌شود.

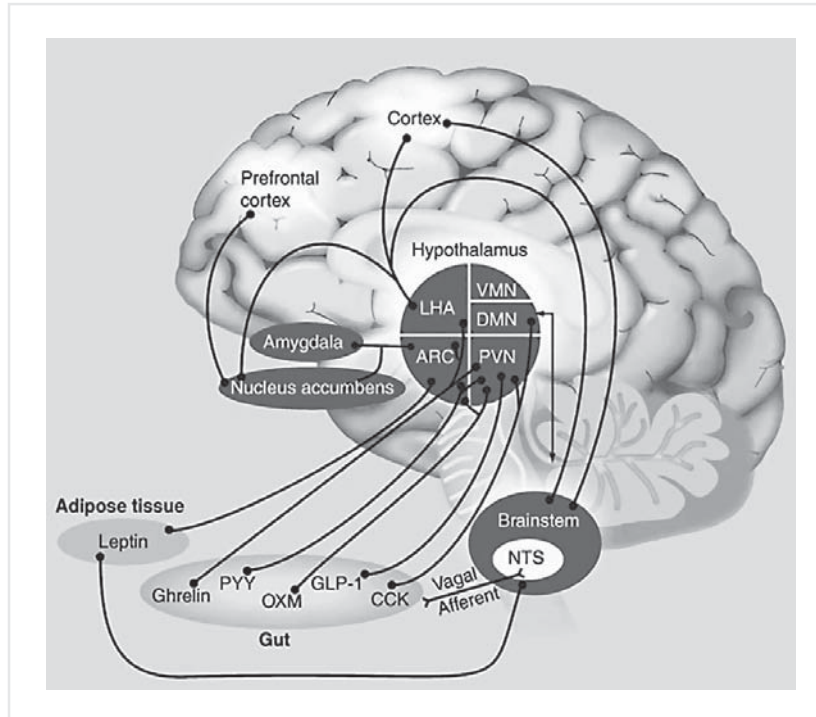
۷ - دستگاه گوارش عضو آندوکرین: دستگاه گوارش بزرگترین عضو آندوکرین بدن است که با تولید هورمون‌های یاد شده، اشتها را تنظیم می‌کند. با مصرف غذا، این هورمون‌ها سنتز و آزاد



شکل ۱ - ارتباط اعضای آندوکرین و دستگاه گوارش با هیپوتالاموس

۹ - هدف گیری داروهای ضدچاقی روی سیستم‌های آمینرژیک در هیپوتالاموس: با توجه به نقش هیپوتالاموس در کنترل اشتها، داروهای ضدچاقی هدف‌های مختلفی را در هیپوتالاموس نشانه گیری می‌کنند که عمدتاً شامل سیستم‌های آمینرژیک یعنی مسیرهای سروتونرژیک، آدرنرژیک

۹ - هدف گیری داروهای ضدچاقی روی سیستم‌های آمینرژیک در هیپوتالاموس: با توجه به نقش هیپوتالاموس در کنترل اشتها، داروهای



شکل ۲ - رابطه بین brainstem، هیپوتالاموس و کورتکس و مسیرهای reward در کنترل اشتها. (NTS=Nucleus tractus solitarius)

داروهایی مثل دی نیتروفنل و تیروکسین می‌تواند انجام گیرد ولی به‌علت ایجاد اثرات جانبی، این روش برای درمان چاقی توصیه نمی‌شود. عوارض جانبی دی نیتروفنل شامل کاتاراکت، نوروپاتی، احساس گرما و عوارض جانبی تیروکسین هیپرتیروییدی، تپش قلب، اضطراب، بیخوابی و اسهال هستند.

۱۲ - داروهای ضدچاقی که سیستم سروتونرژیک را هدف قرار می‌دهند: فن فلورامین یک مهارکننده انتخابی برداشت مجدد (Reuptake) سروتونینی است که سال‌ها به‌عنوان داروی

و دوپامینرژیک می‌باشند.

۱۰ - هدف دیگر داروهای ضدچاقی در هیپوتالاموس سیستم آندوکانابینویدارژیک است. اعصاب این سیستم به‌عنوان ناقل، دلتا - ۹ - تتراهیدروکانابینول (Δ^9 -THC) آزاد کرده و با تحریک گیرنده کانابینویدی CB1 ایجاد گرسنگی و انگیزه برای خوردن می‌کنند. بنابراین، بلاک کردن آن‌ها توسط آنتاگونیست این گیرنده‌ها باعث کاهش غذا خوردن و کاهش وزن می‌شود.

۱۱ - هدف دیگر برای درمان چاقی، افزایش متابولیسم بازال (مصرف انرژی) است که با

ضدچاقی مصرف می‌شود ولی به علت داشتن عوارض جانبی مثل آسیب زدن به دریچه‌های قلبی (heart valves) و هیپرتانسیون ریوی کنار گذاشته شده است (withdrawn).

سروتونین در مرکز سیری از طریق سه زیرنوع گیرنده سروتونین اعمال نقش می‌کند. گیرنده 5HT_{2C} که روی اعصاب POMC - ارژیک قرار دارند و تحریک آن‌ها باعث آزاد شدن POMC و در نتیجه مهار اشتها می‌شود. گیرنده 5HT_{1b} که روی غشای اعصابی هستند که NPY - AgRP آزاد می‌کنند و تحریک آن‌ها باعث هیپرپالاریزاسیون این اعصاب شده و فعالیت آن‌ها را کاهش می‌دهند. بالاخره گیرنده 5HT₃ که با تحریک این گیرنده‌ها نیز باعث کاهش غذا خوردن (Food intake) می‌شود. دارویی به نام **لورکاسرین** (lorcaserin) آگونیست اختصاصی گیرنده‌های 5HT_{2C} است ولی روی سایر زیر نوع‌های گیرنده سروتونین اثری ندارد و به این جهت عوارض جانبی قلبی مثل فن فلورامین نداشته و در سال ۲۰۱۲ توسط FDA آمریکا به‌عنوان داروی ضدچاقی تایید شده است. از عوارض جانبی این دارو می‌توان به سردرد، سرگیجه و تهوع اشاره نمود. برای اثبات نقش گیرنده‌های 5HT_{2C} در کاهش اشتها، اقدام به تولید موش‌های Receptor knockout شده و مشاهده کرده اند که این نوع موش‌ها هیپرفاژیک (زیادی بخور) بوده و دچار چاقی می‌شوند. لورکاسرین (Belviq®) به‌صورت قرص‌های ۱۰ میلی‌گرمی عرضه شده است.

۱۳ - داروهای ضدچاقی که سیستم آدرنرژیک را هدف قرار می‌دهند: فنترمین (Phentermine) با افزایش آزاد شدن نورآدرنالین از انتهای اعصاب

آدرنرژیک عمل می‌کند. تحریک گیرنده‌های α_1 و α_2 در هیپوتالاموس، باعث کاهش اشتها می‌شود. نشان داده شده که ایجاد آسیب در اعصاب آدرنرژیک مغز باعث چاقی می‌شود. فنترمین در حال حاضر تنها داروی شبه آمفتامین است که برای درمان چاقی مصرف می‌شود و برای اجتناب از ایجاد اثرات قلبی عروقی آن، توصیه به مصرف آن در مدت کمتر از ۱۲ هفته شده است، زیرا سالم بودن آن در طولانی مدت مورد مطالعه قرار نگرفته است. امروزه فنترمین در دو فرآورده ضدچاقی ترکیبی که مورد تأیید FDA آمریکا هستند، وجود دارد. یکی از این فرآورده‌ها با نام برند Qsymia یا Onexa است که هر کپسول extended release آن حاوی ۳/۷۵ میلی‌گرم فنترمین و ۲۳ میلی‌گرم توپی رامیت است. توپی رامیت یک داروی ضدصرع با سه خاصیت بلاک‌کننده کانال سدیم، بلاک‌کننده گیرنده NMDA و افزایش دهنده مقدار GABA در مغز است که یکی از اثرات جانبی آن کاهش وزن است. برند دوم حاوی فنترمین، Fen Phen® است که به مدت کمتر از ۱۲ هفته از آن استفاده می‌شود. از عوارض جانبی فنترمین می‌توان به سردرد، بی‌خوابی، تحریک پذیری، تپش قلب و افزایش فشار خون اشاره نمود. **سیبوترامین** (Sibutramine) یک مهارکننده برداشت مجدد سروتونین، نورآدرنالین و دوپامین است که به‌صورت کپسول‌های ۱۰ میلی‌گرمی با نام برند Meridia عرضه می‌شد ولی در سال ۲۰۱۰ به‌علت ایجاد عوارض قلبی - عروقی کنار گذاشته شد.

۱۴ - داروهای ضدچاقی که سیستم دوپامینرژیک را هدف قرار می‌دهند: نمونه

خصوصیت می‌باشد. این دارو هنوز به‌عنوان داروی ضدچاقی تایید نشده است.

۱۵ - داروهای ضدچاقی که سیستم آندوکائابینوئید را هدف قرار می‌دهند: ریمونابانت (Rimonabant) آنتاگونیست گیرنده کائابینوئید (CB1) است و با بلاک کردن این گیرنده باعث خنثی شدن اثر تحریکی آندوکائابینوئیدها روی اشتها شده و بنابراین باعث کاهش اشتها و کم شدن وزن می‌شود. این دارو در سال ۲۰۰۶ در بریتانیا به‌عنوان داروی ضدچاقی تایید شد ولی با توجه به ایجاد مشکلات سایکیاتریک (روانی) مثل اضطراب، افسردگی و افزایش میل به خودکشی در سال ۲۰۰۸ کنار گذاشته شده و به بررسی سایر آنتاگونیست‌های گیرنده CB1 مثل تارانابانت نیز خاتمه داده شد. از اثرات جانبی دیگر ریمونابانت، ایجاد تهوع، اسهال، آرتراژی و سرگیجه هستند.

۱۶ - کاهش دهنده‌های محیطی عمل‌کننده اشتها برعکس داروهای بحث شده، هپپوتالاموس را هدف قرار نمی‌دهند بلکه اثر آن‌ها محیطی است (Peripherally acting anoretics). این داروها شامل **اورلیستات (Orlistat)**، **ستیلی استات (Cetilistat)** و **ال - کارنیتین (L-Carnitine)** هستند. اورلیستات یک مهارکننده لیپاز (Lipase inhibitor) است که در سال ۱۹۹۸ توسط US FDA برای درمان چاقی تایید شده و با نام Xenical وارد بازار مصرف شده است. این دارو با مهار لیپاز پانکراس، باعث کاهش جذب چربی از دستگاه گوارش می‌شود. میزان کاهش وزن با این دارو حدود ۳ کیلوگرم در ۱۲ ماه است. اورلیستات اثرات سودمند دیگر مثل کاهش دادن مقدار LDL،

این داروها بوپروپیون (Bupropion) است که مهارکننده برداشت مجدد دوپامین و نورآدرنالین است. این دارو، داروی ضدافسردگی نامتعارفی است که باعث کاهش اشتها و کاهش وزن نیز می‌شود. خوردن غذا باعث آزاد شدن دوپامین در مرکز سیری می‌شود. دوپامین با تحریک گیرنده تحریکی D1 باعث لذت بردن از مصرف غذا شده و با تحریک گیرنده مهاری D2 باعث کاهش مصرف غذا می‌شود و به این علت است که آنتاگونیست‌های گیرنده D2 باعث افزایش وزن بیمار می‌شوند. اخیراً فرآورده ضدچاقی جدید مرکب از بوپروپیون و نالتروکسون عرضه شده است. این فرآورده در آمریکا از سال ۲۰۱۴ با نام برند Contrave و از سال ۲۰۱۵ در بریتانیا با نام برند Mysimba مصرف می‌شود. لازم به یادآوری است که اوپیوئیدهای آندوژن و آگزوژن باعث افزایش میل به غذا خوردن می‌شوند، زیرا گیرنده‌های پیش سیناپسی «مو» مورفین را که روی اعصاب POMC - ارژیک قرار دارند مانع آزاد شدن POMC (مهارکننده اشتها) شده و در نتیجه، باعث افزایش feeding می‌شوند. بنابراین، نالتروکسون می‌تواند با بلاک کردن این گیرنده‌های پیش سیناپسی، اثر مهاری اوپیوئیدهای آندروژن را خنثی کرده و باعث افزایش آزاد شدن POMC و نهایتاً کاهش اشتها می‌شود. نالتروکسون و بوپروپیون موجود در این فرآورده ایجاد اثر سینرژیک می‌کند. **تنسوفساین (Tensofesine)** داروی مهارکننده برداشت مجدد سروتونین، نورآدرنالین و دوپامین است و به‌عنوان داروی ضدچاقی در حال بررسی است. از عوارض آن خشکی دهان، تهوع و ایجاد حالت عصبانیت و

باید با احتیاط مصرف شود. امروزه L - کارنیتین در ترکیب بعضی از مکمل‌ها (Supplements) که برای کاهش اشتها و درمان چاقی مصرف می‌شود، اضافه می‌شود. به‌عنوان مثال، مکملی به نام Phen 375، همراه کاپسازین (برای ایجاد fat burning) و کافئین (برای افزایش سوخت و ساز و ایجاد احساس سیری) و مواد دیگر، حاوی L - کارنیتین نیز می‌باشد.

۱۸ - داروهای دیگر که احتمالاً بتوانند به‌عنوان ضدچاقی مطرح باشند شامل آگونیست‌های گیرنده 1 - GLP مثل لیراگلوتامید و یا مهارکننده‌های دی‌پپتیدیل پپتیداز (DPP - 4) مثل سیتاگلی پتین می‌باشند. توضیح این که این داروها، داروهای مؤثر در دیابت نوع ۲ هستند. پس از غذا خوردن در دستگاه گوارش 1 - GLP تولید شده و نقش آن تحریک سیری و کاهش اشتها است.

۱۹ - چاقی ناشی از کمبود لپتین (Leptin deficiency): لپتین یک هورمون سیری است که توسط بافت چربی (سلول‌های آدیپوسیت در بافت آدیپوز) ساخته می‌شود و با مهار گرسنگی کمک به تنظیم تعادل انرژی می‌کند. لپتین موقع غذا خوردن وارد خون شده و از سد خونی مغزی گذشته و با تحریک گیرنده‌های خود در مرکز سیری در هیپوتالاموس باعث کاهش غذا خوردن (Feeding) می‌شود. در بعضی از افراد کمبود لپتین باعث چاقی می‌شود و بنابراین، درمان با لپتین یا آگونیست‌های گیرنده‌های آن می‌تواند روش دیگری برای درمان چاقی باشد. امروزه Pegylated leptins برای استفاده به‌عنوان داروی ضدچاقی در حال تولید و بررسی هستند.

کاهش دادن فشار خون و اصلاح گلیسمی دارد. اثرات جانبی اورلیستات محدود به عوارض گوارش مثل نفخ، اسهال و سوء هاضمه است. بعضی از بیماران اثرات جانبی دارو را تحمل نمی‌کنند. اورلیستات برای مصرف طولانی مدت تایید شده است. ستیل استات نیز داروی مهارکننده لیپاز است که با نام برند Celislim به‌صورت کپسول ۶۰ میلی‌گرمی ساخته شده و در فاز ۳ مطالعات بالینی در حال بررسی است. اورلیستات بسته به میزان چربی در غذا، با هر وعده غذا ۶۰ تا ۱۲۰ میلی‌گرم مصرف می‌شود. داروهای مهارکننده لیپاز جذب ویتامین‌های محلول در چربی را کاهش می‌دهند.

۱۷ - L - کارنیتین یک ماده طبیعی است که در بدن از اسیدهای آمینه لیزین و متیونین سنتز می‌شود و در متابولیسم چربی‌ها در بدن دخیل است. نقش مهم آن، انتقال اسیدهای چرب با زنجیر بلند به میتوکندری سلول‌ها است که در آن جا پس از بتا - اکسیداسیون تبدیل به استیل کوانزیم A شده و برای تولید انرژی وارد سیکل کربن شود. L - کارنیتین در ضمن اثر آنتی‌اکسیدانی داشته و در فرآورده‌های antiaging اضافه می‌شود. امروزه از L - کارنیتین برای کاهش وزن در افراد چاق استفاده می‌شود، زیرا کمک به سوختن چربی‌های بدن می‌کند. این دارو می‌تواند با دوز ۲۵۰ تا ۲۰۰۰ میلی‌گرم در روز مصرف شود. قرص‌های آن باید نیم ساعت قبل از غذای کم کاربوهدرات مصرف شده و همزمان اقدام به ورزش‌های آئروبیک شود. طول مدت درمان با این دارو ۱۲ هفته است. L - کارنیتین گاهی می‌تواند ایجاد تهوع و استفراغ کند. در افراد مبتلا به حملات تشنجی

منابع

1. Adan AHR. Mechanisms underlying current and future anti - obesity drugs. *Trend Neurosci* 2013; 35: 133-140.
2. Ahima RS. Antwi DA. Brain regulation of appetite and satiety. *Endocrinol Metab Clin* 2008; 37: 811-823.
3. Perry B. Wang Y. Appetite regulation and weight: the role of gut hormones. *Nutr Diabetes* 2012; 2 (1): e26 - e33.
4. Rodgers AJ. Tschop MH. Wilding PH. Anti - obesity drugs: Post, Present and future. *Dis models Mechanisms* 2012; 5: 621-626.
5. Woods SC. Alessio DD. Central control of body weight and appetite. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93 (11 Suppl1): S37 - S50.
6. Yung Choung BM. Tsang Cheung T. Samaranayake NR. Safty of antiobesity drugs. *Ther Adv Drug Saf* 2013; 4 (4): 171-181.

۲۰- اثر انسولین بر اشتها: اثر انسولین مثل لپتین است. انسولین از سد خونی مغزی عبور کرده و به‌عنوان یک پپتید ایجادکننده سیری عمل می‌کند. انسولین در هیپوتالاموس سیستم POMC را تحریک و سیستم AgRP - NPY را مهار کرده و در مجموع اشتها را مهار می‌کند.

