

مروری بر چاقی و درمان‌های موثر آن

دکتر محمدرضا جوادی^۱، دکتر مرتضی نبیانی^۲، دکتر مژگان مشایخی^۳، دکتر محمد سلدوزیان^۲

۱. گروه داروسازی بالینی دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی تهران
۲. دستیار گروه داروسازی بالینی دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی تهران
۳. داروساز مرکز دارو پزشکی ۱۳ آبان

اصلی‌ترین شاخص برای ارزیابی وزن و چاقی است که برابر با وزن بر حسب کیلوگرم تقسیم بر مجذور قد بر حسب متر می‌باشد. البته شاخص دور کمر و چربی شکمی نیز باید مدنظر قرار گیرند. جدول (۱) طبقه‌بندی افراد را بر اساس BMI نشان می‌دهد.

جدول ۱ - طبقه‌بندی افراد براساس BMI	
تقسیم‌بندی اضافه وزن و چاقی بر اساس BMI	
BMI	طبقه‌بندی
≤ 18.5	کم وزن
18.5 - 24.9	طبیعی
25 - 29.9	اضافه وزن
30 - 34.9	چاقی درجه ۱
35 - 39.9	چاقی درجه ۲
$40 \leq$	چاقی درجه ۳

شیوع چاقی^۱ در سالیان اخیر و به‌خصوص در کشورهای در حال توسعه، افزایش چشمگیری یافته است. چاقی از آن جهت اهمیت دارد که می‌تواند سبب بیماری‌های قلبی، دیابت، فشار خون بالا و عوارض بسیار دیگر گردد. برخلاف گذشته که تصور می‌شد افراد چاق، افراد سالم و قوی‌تری هستند. امروزه ثابت شده است که این افراد نه تنها قوی نیستند بلکه بیشتر بیمار شده و عمر کوتاه‌تری نیز دارند.

۱ - تعریف چاقی و اضافه وزن

در واقع، چاقی وضعیتی است که در آن ذخایر چربی در بدن افزایش یافته و به حدی برسد که به سلامت فرد آسیب برساند. همچنین طبق تعریف اضافه وزن شرایطی است که در آن وزن فرد از مقدار استاندارد آن براساس قد تجاوز نماید. شاخص توده بدنی یا (Body Mass Index (BMI

ممکن است منجر به افزایش وزن شوند.

۳ - توجهات کلی در درمان چاقی

در کنار رژیم غذایی کاهش وزن، ورزش و تغییرات رفتاری، دارودرمانی می‌تواند به‌عنوان یکی از راه‌کارهای کاهش وزن برای افراد دارای اضافه وزن و چاقی به‌کار برده شود. نقش دارودرمانی برای افراد چاق بسیار مورد بحث است، چرا که در خصوص میزان اثربخشی و ایمنی داروها تردیدهایی وجود دارد و مشاهده شده که با ادامه یافتن مصرف داروها روند کاهش وزن تسریع نمی‌گردد، به‌علاوه

۲ - اپیدمیولوژی و دلایل عمده بروز چاقی

چاقی یک بیماری مزمن^۲ می‌باشد که شیوع آن در جهان در حال افزایش است. اطلاعات مختلف حاکی از آن است که تقریباً دو سوم افراد بررسی شده در ایالات متحده آمریکا از چاقی رنج می‌برند. دلایل عمده مطرح شده برای بروز چاقی در جدول (۲) گنجانده شده‌اند.

داروهایی که در ارتباط با بروز چاقی در مصرف‌کنندگان بوده‌اند، در جدول (۳) آورده شده‌اند. همان‌طور که قابل مشاهده می‌باشد، داروها از دسته‌های دارویی متفاوت و در کاربردهای مختلف

جدول ۲ - علل عمده بروز چاقی در افراد

عوامل اجتماعی و شخصیتی	دلایل مرتبط با داروها یا درمان
وضعیت اقتصادی - اجتماعی نژاد عوامل روانی مصرف مواد غذایی محدود سندروم مصرف غذای شبانه پرخوری روانی	داروهایی که منجر به افزایش وزن می‌شوند جراحی هیپوتالاموس
سبک زندگی بدون حرکت	چاقی ناشی از تغذیه روش‌های تغذیه نوزاد چاقی پیش‌رونده هیپریلاستیک تعدد مصرف غذا رژیم‌های غذایی پرچرب پرخوری
افزایش سن عدم تحرک اجباری (پس از عمل جراحی)	چاقی‌های با علل نورو اندوکراین
چاقی ژنتیکی (بدشکل‌کننده)	چاقی هیپوتالامیک هیپوتیروئیدیسم اختلال‌های خلقی فصلی سندروم کوشینگ سندروم تخمدان پلی‌کیستیک هیپوگنادیسم کمبود هورمون رشد پسودو هیپوپاراتیروئیدی
دیگر علل	
وزن پایین در هنگام تولد	

جدول ۳ - داروهای مرتبط با عوارض افزایش وزن در بیماران
گلوکوکورتیکوئیدها (پردنیزولون)
داروهای مورد استفاده در درمان دیابت (انسولین، سولفونیل اوره‌ها، تiazولیدین دیون‌ها، مگلیتینیدها)
داروهای آنتی‌سایکوتیک نسل اول (تیوریدازون)
داروهای آنتی‌سایکوتیک نسل دوم (ریسپریدون، الانزاپین، کلوزاپین، کوتیپاین)
داروهای اعصاب و تثبیت‌کننده خلق (کاربامازپین، گاباپنتین، لیتیم و پروتات)
آنتی‌هیستامین‌ها (به‌خصوص سیپروهیتادین)
داروهای ضدافسردگی (پاروکستین، سیتالوپرام، آمی‌تریپتیلین، نورتریپتیلین، ایمی‌پرامین، میرتازاپین)
داروهای هورمونی (به‌خصوص پروژستین‌ها مانند مدروکسی‌پروژسترون)
مسددهای بتا (به‌خصوص پروپرانولول)
مسددهای آلفا (به‌خصوص ترازوسین)

شرایط همراه از جمله دیابت، اختلال چربی خون، فشارخون و بیماری‌های قلبی می‌باشد.

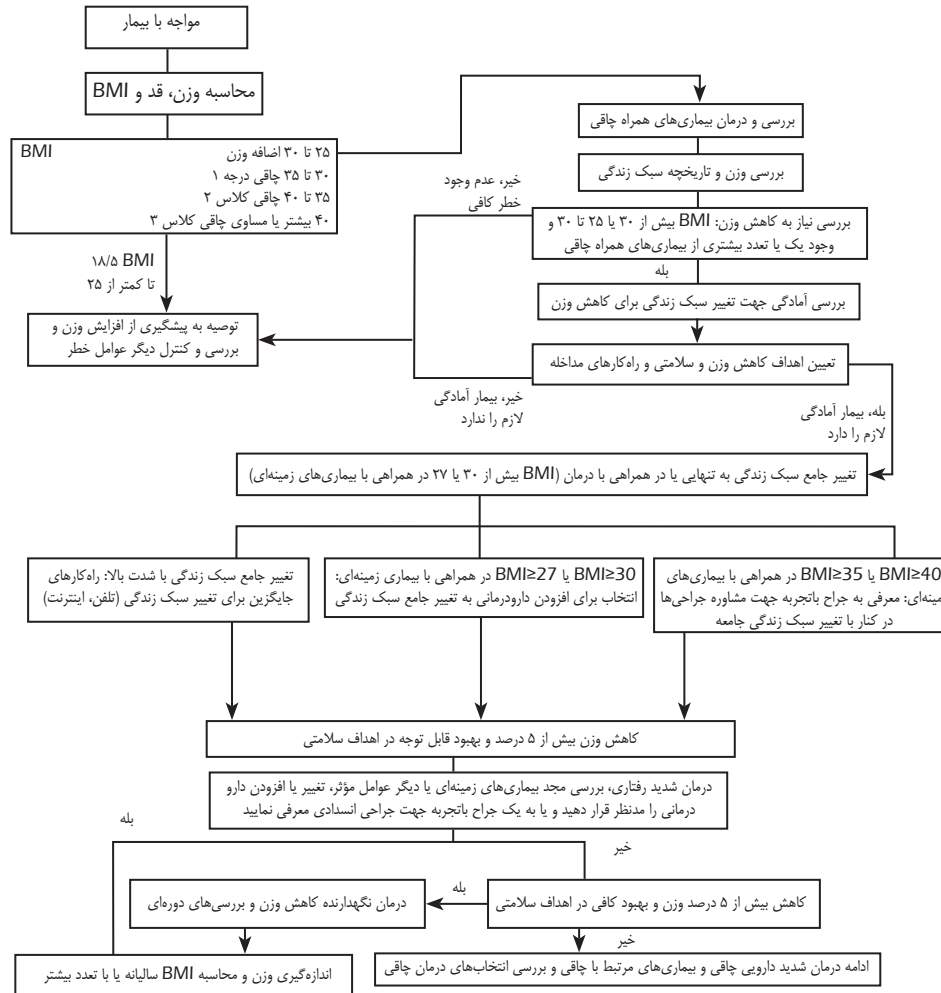
۴ - رویکرد بالینی به بیمار دچار چاقی

رویکرد بالینی و نحوه مدیریت بیماران دچار چاقی به‌صورت کلی در الگوریتم (۱) قابل مشاهده می‌باشد.

۵ - اهداف درمان و تعریف پاسخ به آن

متخصصان و بیماران باید درک واقعی و درستی از کاهش وزن و اهداف دارودرمانی داشته باشند. هدف از دارودرمانی همانند سایر درمان‌ها باید واقع‌بینانه باشد و یک فرد بسیار چاق نباید انتظار داشته باشد با چند ماه دارودرمانی به وزن ایده‌آل برسد. هدف ایده‌آل بازگرداندن وزن فرد به وزن

با قطع مصرف داروها اکثر بیماران به وزن قبلی خود باز می‌گردند. داروهای ضدچاقی در کنار ورزش و رژیم غذایی برای بزرگسالان چاق با نمایه توده بدنی بالا ($BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$) که نتوانسته‌اند از طریق ورزش و رژیم غذایی به اهداف کاهش وزن مطلوب دست یابند، مفید می‌باشند. به‌علاوه در بیماران دارای BMI با محدوده ۲۷ تا ۲۹/۹، مبتلا به بیماری‌های همراه با چاقی نظیر دیابت، اختلال چربی خون، فشارخون بالا یا بیماری‌های قلبی - عروقی و یا افرادی که جراحی بای‌پس انجام داده‌اند نیز دارودرمانی قابل توصیه است. مصرف دارو در افراد دچار اضافه وزن تنها پس از بررسی‌های دقیق پیرامون فواید و مضرات مصرف داروها توصیه می‌شود. اولین گام، ارزیابی



الگوریتم ۱ - رویکرد بالینی و مدیریت کلی بیماران دچار چاقی

کیلوگرم (۱ پوند در هر هفته) باشد. کاهش بیشتر از ۵ درصد وزن اولیه طی ۳-۶ ماه و حفظ آن می‌تواند به‌عنوان یک درمان مؤثر تلقی شود. در بیماران در معرض خطر، کاهش وزن به میزان ۱۰-۵ درصد، خطر ابتلا به دیابت و بیماری‌های قلبی - عروقی را

طبیعی است، اما این امر در غالب موارد میسر نیست. موفقیت در دستیابی به کاهش وزن می‌تواند از طریق میزان وزن کاهش یافته و بهبود خطر عوامل مرتبط با آن‌ها سنجیده شود. کاهش وزن با استفاده از دارودرمانی طی ماه اول باید بیشتر از ۲

به طور معناداری کاهش می دهد. بهبود خطر عوامل پس از کاهش وزن، معیار مهمی برای تعیین ادامه مصرف دارو محسوب می گردد. کاهش وزن ۱۵-۱۰ درصد با استفاده از دارودرمانی و مداخله های رفتاری نتیجه مطلوبی به شمار رفته و کاهش وزن بیشتر از ۱۵ درصد، پاسخی عالی در نظر گرفته می شود.

۶- دارو درمانی برای درمان چاقی

دارودرمانی چاقی را درمان نمی کند، بنابراین، به افراد مصرف کننده این داروها باید این نکته را خاطرنشان کرد که پس از دست یابی به اهداف درمانی و قطع مصرف داروها، کاهش وزن متوقف می گردد و افزایش وزن مجدداً آغاز می گردد. داروهای زیادی برای این کاربرد استفاده می شوند. برای بیمارانی که علاوه بر اضافه وزن به بیماری های مزمن نیز مبتلا هستند، توصیه می گردد که یک راهکار مناسب جهت کنترل این بیماری ها اتخاذ نموده و از داروهایی استفاده کنند که علاوه بر مؤثر بودن بر کنترل بیماری های مزمن، به کاهش وزن آنها نیز کمک نماید. ممکن است برخی از داروها عوارضی داشته باشند که منجر به کاهش فواید آنها شود. در افراد دچار اضافه وزن مبتلا به دیابت، افسردگی، اختلال های رفتاری یا بیماری های قلبی - عروقی، انتخاب داروی مناسب که به کاهش وزن آنها کمک می کند، بسیار با اهمیت است. در برخی موارد اگر پاسخ بیمار به این درمان با توجه به معیارهای ذکر شده، مناسب باشد و بیمار به ادامه مصرف آن تمایل داشته باشد، می توان ادامه مصرف آن را توصیه نمود. داروهای اصلی تأیید شده در درمان چاقی در ادامه مورد بحث قرار گرفته اند.

۱- ۶- داروهای تعدیل کننده هضم چربی ها

■ اورلیستات^۳

این دارو موجب تغییر هضم و جذب چربی از طریق مهار آنزیم لیپاز پانکراس می گردد، بنابراین، هیدرولیز چربی به طور کامل انجام نشده و دفع چربی مدفوعی افزایش می یابد. جذب این دارو در بدن کمتر از ۱ درصد می باشد. در افراد طبیعی که ۳۰ درصد از کالری روزانه آنها از طریق چربی ها تأمین می شود، اورلیستات باعث افزایش دفع چربی مدفوعی وابسته به مقدار مصرف می شود. به گونه ای که حداکثر ۳۰ درصد از چربی خورده شده، هضم و جذب نمی شود. این دارو به طور موفقی توانسته است کاهش وزن به میزان ۳ تا ۶ کیلوگرم را در یک بازه زمانی ۱۲ ماهه در مقایسه با دارونما کاهش دهد. اثرهای سودمند دیگر این دارو در بیماران ممکن است شامل مواردی از قبیل بهبود فشارخون و بهبود پروفایل چربی بیماران باشد. اثر این دارو در کاهش میزان چربی های مضر در بیماران فارغ از اثرهای این دارو روی وزن بیمار می باشد. این دارو با مقادیر مصرف ۶۰ تا ۱۲۰ میلی گرم ۳ بار در روز برای بیماران قابل تجویز می باشد. اورلیستات برای درمان درازمدت چاقی مناسب می باشد اما حداکثر مدت مشاهده نتایج درمان با اورلیستات، ۴ سال است. در رابطه با تنظیم مقدار مصرف این دارو در نارسایی کلیوی یا کبدی، سازنده دارو اطلاعاتی را فراهم نکرده است.

✧ تداخل های عمده و عوارض جانبی

این دارو تأثیری در جذب سایر داروهای مصرفی بیمار مانند دیگوکسین، وارفارین و کاپتوپریل ندارد، اما می تواند منجر به کاهش میزان ویتامین های محلول

C2 می‌باشد که باعث کاهش اشتها می‌شود. در سال ۲۰۱۲ سازمان غذا و داروی ایالات متحده (FDA) لراکسرین را علاوه بر رژیم غذایی کم کالری و ورزش برای بیماران مبتلا به چاقی ($BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$) و یا اضافه وزن ($BMI \geq 27 \text{ kg/m}^2$)، همراه با یک بیماری مرتبط با چاقی مانند دیابت نوع ۲، پرفشاری خون، کلسترول بالا یا آپنه در خواب، تأیید کرد. به نظر می‌رسد لراکسرین اثربخشی برابر با اورلیستات داشته باشد ولی اثربخشی آن از فن‌ترمین - توپیرامات به میزان کمی کمتر گزارش شده است. این دارو با مقدار مصرف ۱۰ میلی‌گرم دو بار در روز برای بیماران قابل تجویز است و در بیماران دچار نارسایی کلیوی خفیف با کلیترانس کراتینین بین ۵۰ تا ۸۰ ml/min و در بیماران دچار نارسایی کبدی خفیف تا متوسط با child pugh score ۵ تا ۹ نیازی به تنظیم مقدار مصرف آن وجود ندارد اما در بیماران با کلیترانس کراتینین کمتر از ۳۰ ml/min نباید مورد استفاده قرار گیرد. این دارو در بارداری منع مصرف مطلق دارد.

❖ تداخل‌های و عوارض جانبی

در بیمارانی که سایر داروها مانند مهارکننده‌های بازجذب انتخابی سروتونین^۶، مهارکننده‌های بازجذب انتخابی سروتونین و نوراپی‌نفرین^۷، بوپروپیون، داروهای ضدافسردگی سه حلقه‌ای^۸ و مهارکننده‌های منوآمین‌اکسیداز^۹ را دریافت می‌کنند، به دلیل احتمال بروز عوارضی مانند سندروم سروتونین، بهتر است داروی لراکسرین مورد استفاده قرار نگیرد. این دارو یک مهارکننده CYP2D6 می‌باشد و ممکن است با داروهای متابولیزه شونده از این طریق واجد تداخل باشد.

در چربی شود، بنابراین، در بیماران مصرف‌کننده وارفارین به دلیل کاهش میزان ویتامین K ممکن است نیاز به کاهش مقدار مصرف داروی وارفارین باشد. اریستات ممکن است به صورت معنی‌داری غلظت داروی سیکلوسپورین را کاهش دهد.

بارزترین عارضه جانبی داروی اریستات ممکن است شامل عوارض گوارشی از قبیل سدهای نابه‌جای داخل شکمی و دل‌پیچه، ایجاد لکه‌های چربی در لباس زیر و نفخ در هنگام دفع باشد. میزان جذب ویتامین‌های A و E و بتاکاروتن‌ها ممکن است به صورت خفیف کاهش پیدا کنند. بنابراین، می‌توان توصیه کرد که بیماران در حین درمان با این دارو از مکمل‌های مولتی‌ویتامین استفاده نمایند. آسیب کبدی شدید با استفاده از اریستات گزارش شده اما رابطه علت و معلولی بین استفاده از این دارو و بروز آسیب کبدی اثبات نشده است، با این حال باید بیماران در این زمینه هشدارهای لازم را دریافت نموده و در صورت بروز علائم با پزشک خود مشورت نمایند. آسیب کلیوی ناشی از کلسیم‌گزالات^۴ نیز در استفاده‌کنندگان از اریستات گزارش شده است، سندروم‌های سو جذب ایجاد شده توسط اریستات می‌توانند به عنوان عامل خطری برای این عارضه باشند.

۲ - ۶ - آگونیسست‌های سروتونین

■ لراکسرین^۵

سروتونین به عنوان یک میانجی عصبی مهم در تنظیم مصرف غذا توسط بیماران مطرح می‌باشد. بنابراین، آگونیسست‌های گیرنده سروتونین یکی از موارد دارویی مناسب برای کاهش وزن می‌باشند. لراکسرین یک آگونیسست گیرنده سروتونینی

عوارض جانبی ناشی از داروی لِرکاسرین به صورت کلی خفیف بوده‌اند و ممکن است شامل سردرد، عفونت‌های مجاری تنفسی فوقانی، بی‌حالی و حالت تهوع باشد. در بیماران دچار دیابت نوع دو کاهش وزن ایجاد شده با داروی لِرکاسرین ممکن است خطر بروز هیپوگلیسمی را افزایش دهد، بنابراین، بهتر است بیمار از این نظر ارزیابی شده و در صورت نیاز مقدار مصرف داروهای آنتی دیابت برای ایشان تعدیل گردد.

۳- ۶ - داروهای سمپاتومیمیتیک

■ فن ترمین - توپیرامات^{۱۰}

این ترکیب دارویی از طریق ایجاد سیری زودرس موجب کاهش دریافت غذا می‌شود. داروهای این دسته تنها برای درمان کوتاه مدت (۱۲ هفته) چاقی تأیید شده‌اند. بهتر است استفاده از داروهای این دسته به دلیل عوارض جانبی محتمل با آن‌ها و احتمال سوء استفاده، در برخی از موارد، حتی‌الامکان محدود گردد. استفاده از این دارو در کسانی که مشکل‌های قلبی - عروقی دارند، توصیه نمی‌شود و بهتر است در خانم‌های یائسه و مردانی که اختلال‌های قلبی - عروقی ندارند و نمی‌توانند اریستات و لِرکاسرین را تحمل کنند، مورد استفاده قرار گیرد. داروهای این دسته در بیماران دچار بیمارهای پر فشاری خون، هیپرتیروییدیسم، اختلال‌های عروق قلبی یا بیماران واجد سابقه سوء استفاده از داروها واجد منع مصرف می‌باشند اثربخشی این داروها در مطالعه‌های به اثبات رسیده و میزان کاهش وزن با این داروها از ۱ تا ۱۰ کیلوگرم متغیر گزارش گردیده است. نحوه مقدار مصرف این فرآورده دارویی در الگوریتم (۲) قابل

مشاهده می‌باشد. استفاده از این دارو در نارسایی کبدی و کلیوی شدید توصیه نمی‌شود.

❖ عوارض جانبی و تداخل‌ها

تمامی داروهای این دسته در کبد به متابولیت‌های غیرفعال تبدیل می‌شوند و به صورت عمده از طریق کلیه دفع می‌گردند. عمده عوارض جانبی این داروها ممکن است شامل افزایش فشارخون و ضربان قلب، بی‌خوابی، خشکی دهان، یبوست و بی‌قراری باشد.

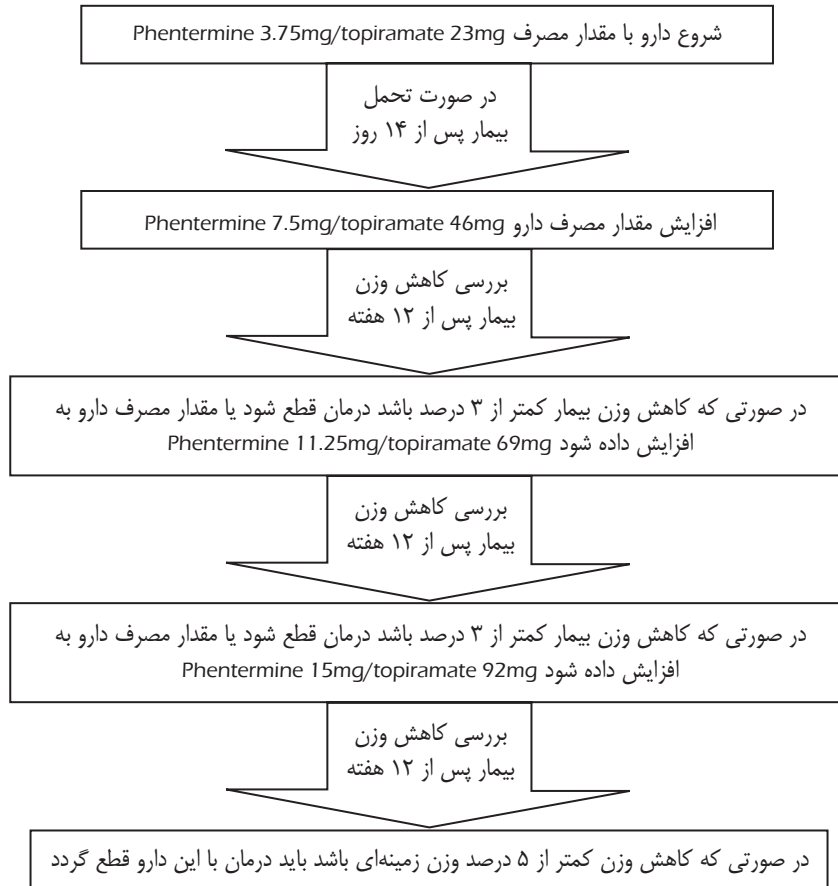
۴ - ۶ - داروهای ضد افسردگی

■ بوپروپیون - نالترکسون^{۱۱}

این ترکیب دارویی به‌عنوان خط اول توصیه نمی‌شود ولی برای مصرف طولانی مدت در درمان چاقی در سال ۲۰۱۴ از FDA تأییدیه گرفته است. پیشنهاد می‌شود این دارو در افرادی مورد استفاده قرار گیرد که سیگاری و چاق هستند و قصد ترک سیگار را نیز دارند. خطر این ترکیب برای بیماران دچار مشکل‌های قلبی - عروقی ارزیابی نشده است و توصیه می‌شود در صورت عدم تحمل و پاسخ به داروهای قبلی در این افراد استفاده شود. اثربخشی این ترکیب دارویی مشابه با داروی لِرکاسرین بوده است. این دارو در افراد بزرگسال با مقدار مصرف naltrexone 8 mg/bupropion 90 mg یک بار در روز شروع می‌شود و در صورت تحمل بیمار به صورت هفتگی مقدار مصرف آن تا ۲ قرص دو بار در روز قابل افزایش است. استفاده از این دارو در نارسایی کلیوی شدید توصیه نمی‌شود.

❖ عوارض جانبی و تداخل‌ها

متابولیسم این دارو کبدی بوده و عمدتاً از طریق CYP2D6 انجام می‌گیرد و از عمده‌ترین تداخل‌های این دارو می‌توان به تداخل آن با



الگوریتم ۲ - نحوه مقدار مصرف داروی فنترمین / تویپیرامات

بالایی مورد استفاده قرار گیرند چرا که ممکن است این خطر را افزایش دهند. در برخی موارد عوارض قلبی - عروقی و کبدی جدی با دارو گزارش شده است. این دارو برای قطع مصرف سیگار تأییدیه ندارد و در بیمارانی که تنها به این منظور از این دارو استفاده می‌نمودند، عوارض روانی - عصبی جدی با آن گزارش شده است. داروی بوپروپیون ممکن

داروهای مهارکننده انتخابی بازجذب سروتونین، ضدافسردگی‌های سه حلقه‌ای و مهارکننده‌های آنزیم منوآمین‌اکسیداز اشاره کرد.

عمده‌ترین عوارض این دارو شامل سردرد، اختلال‌های خواب، حالت تهوع، بیبوست و استفراغ بوده است. این داروها در افرادی که احتمال خودکشی در آنها وجود دارند باید با احتیاط بسیار

است خطر بروز تشنج را در بیماران افزایش دهد.
۵- ۶- داروهای مورد استفاده در درمان دیابت
متفورمین^{۱۲}

متفورمین می‌تواند باعث کاهش وزن با مکانیسم ناشناخته گردد، اما به دلیل این که کاهش وزنی که توسط متفورمین ایجاد می‌شود کمتر از ۵ درصد وزن زمینه‌ای می‌باشد، نمی‌توان از آن به عنوان داروی ضد چاقی نام برد. استفاده از متفورمین در درمان چاقی مورد تأیید FDA نمی‌باشد و فقط در مواردی می‌توان از آن بهره برد که بیماری‌های زمینه‌ای دیگر مانند دیابت تیپ ۲ و تخمدان پلی کیستیک^{۱۳} که متفورمین در درمان آن‌ها کاربرد دارد، همراه با چاقی در فرد وجود داشته باشد. استفاده از متفورمین تنها برای درمان چاقی در افراد توصیه نمی‌شود.

۷- جراحی

جراحی‌های چاقی نیز باید برای افرادی که $BMI \geq 240$ دارند و نتوانسته‌اند با استفاده رژیم غذایی ورزش و دارودرمانی به کاهش وزن ایده‌آل خود دست پیدا کنند، انجام گردد. افراد دارای BMI بالاتر از ۳۵ و مبتلا به بیماری‌های همراه (فشارخون، عدم تحمل به گلوکز^{۱۴}، دیابت، اختلال چربی خون، قطع تنفس شبانه^{۱۵}) که رژیم غذایی ورزش و دارودرمانی برای درمان آن‌ها مؤثر نبوده است، نیز کاندید جراحی در نظر گرفته می‌شوند.

زیرنویس

1. Obesity
2. Chronic disease
3. Orlistat
4. Calcium oxalate
5. Lorcaserin
6. SSRIs
7. SNRIs
8. TCA
9. MAO i
10. Phentermine and topiramate
11. Bupropion and naltrexone
12. Metformin
13. PCOS
14. Glucose intolerance
15. Nocturnal apnea

منابع

1. Bray GA. Ryan DH. Medical therapy for the patient with obesity. *Circulation* 2012; 125(13):1695-703.
2. Foster GD. Wadden TA. Vogt RA. Brewer G. What is a reasonable weight loss? Patients' expectations and evaluations of obesity treatment outcomes. *J Consult ClinPsychol* 1997;65(1):79-85.
3. George A Bray. Obesity in adults: Drug therapy. In: UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate.F Xavier Pi-Sunyer (accessed on July 10, 2017).
4. George A Bray. Obesity in adults: Etiology and natural history. In: UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate.F Xavier Pi-Sunyer (accessed on July 10, 2017).
5. George A Bray, Leigh Perreault, Obesity in adults: Prevalence, screening, and evaluation In: UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate.F Xavier Pi-Sunyer (accessed on July 9, 2017).