



# OBESITY

Dr. Kharazmkia

# Definition

**چاقی: تجمع مفرط چربی در بدن است که که یک اختلال متابولیکی و مزمن محسوب می شود.**

**یکی از معیار های توصیف اضافه وزن و چاقی BMI است.** BMI is calculated (weight (in kg) divided by height (in meters)squared. as

Table 36-1

BMI and Guidelines for Weight Classes

Weight Status	BMI <sup>a</sup>	Obesity Class
Underweight	<18.5	
Normal	≥18.5–25	
Overweight	≥25–30	
Obesity	≥30–35	I
	≥35–40	II
Extreme or severe obesity	≥40	III



# Definition

✓ از آنجایی که توزیع چربی در ناحیه ی شکمی عامل با بسیاری از عوارض متابولیک چاقی ارتباط دارد شاخص دیگری تحت عنوان اندازه ی دور کمر (WC یا waist circumference) مطرح شد.

✓ اندازه ی دور کمر زمانی مورد استفاده قرار می گیرد که شاخص توده بدنی بین ۲۵-۳۰ کیلوگرم بر مترمربع باشد و در BMI بالای ۳۰ عملاً ریسک چاقی به حدی بالاست که اندازه گیری دور کمر اهمیت خاصی ندارد.

WC بالای ۱۰۲cm یا ۴۰ اینچ در مردان و بالای ۸۸cm یا ۳۵

اینچ در زنان به طور مشخص ریسک بیماری های متابولیک ناشی از چاقی مانند دیابت، پرفشاری خون، دیس لیپیدمی و بیماری های قلبی عروقی را افزایش می دهد.



# Definition

✓ در فاکتور اندازه ی دور کمر علاوه بر اعداد ذکر شده در کتب مرجع، **نژاد** از اهمیت بالایی برخوردار است به طوری در نژاد ایرانی چه آقایان چه خانم ها، دور کمر بالای ۹۰cm چاق محسوب می شود.

✓ اندازه دور کمر: میانه ی فاصله ی بین **آخرین دنده و کمرست ایلیاک** در حالت **بازدم** اندازه ی دور کمر است.

✓ گذشته از **BMI** **بالا بودن اندازه دور کمر با افزایش مورتالیتی** مرتبط است.

فاکتور دیگر **نسبت کمر به باسن** (The waist-to-hip ratio)

**(WHtR))** است که توزیع منطقه ای چربی را نشان می



# Definition

✓ اگر این نسبت در **مردان بزرگتر از ۱** و در **زنان بزرگتر از ۰.۸** باشد نشان دهنده چربی شکمی بالاست.

✓ بعضی از منابع WHtR را پیش بینی مشکلات کاردیومتابولیک ناشی از چاقی از BMI و WC **دقیق تر** می دانند.

✓ WHtR و WC دو مقیاس مهم در افراد با **وزن طبیعی یا با اضافه وزن** هستند که به دلیل تجمع چربی در ناحیه ی شکمی در ریسک بالای مشکلات سلامتی قرار دارند.



# EPIDEMIOLOGY

- بر اساس WHO حدود ۱,۹ میلیارد نفر دچار اضافه وزن و ۶۰۰ میلیون نفر obese هستند.
- چاقی در بالغین به طور معمول نتیجه ی یک **اضافه وزن** مداوم است که از اواسط دهه ی ۲۰ سالگی شروع می شود و در ۴۰-۵۹ سالگی به اوج خود می رسد.
- چاقی شدید در **خانم ها شایع تر** است.
- در ادامه مشکلات سلامتی مرتبط با چاقی بر اساس ارگان هدف آورده شده است:

# EPIDEMIOLOGY

**Table 36-2**

## **Obesity-Related Health Conditions**

<b>Cardiovascular</b>	<b>Dermatologic</b>
Hypertension	Striae distensae (stretch marks)
Heart failure	Skin tags
Coronary artery disease	Acanthosis nigricans
Stroke	Intertrigo
<b>Pulmonary</b>	<b>Gastrointestinal</b>
Obstructive sleep apnea	Gallstones
Asthma	Gastroesophageal reflux disease (GERD)
<b>Metabolic</b>	<b>Psychological</b>
Dyslipidemias	Eating disorders
Diabetes mellitus	Depression
Hyperinsulinemia	Social stigma

# EPIDEMIOLOGY

<b>Cancer</b>	<b>Gynecologic and Obstetric Complications</b>
Esophageal	Gestational diabetes
Colon	Preeclampsia
Liver	Infertility
Prostate	<b>Musculoskeletal</b>
Uterine	Osteoarthritis
Breast	<b>Other</b>
Ovarian	Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD)
Gallbladder	Impotence
Kidney	
Cervix	



# ETIOLOGY AND PATHOPHYSIOLOGY

علت دقیق چاقی مشخص نیست و مخلوطی از عوامل مختلف ژنتیکی، محیطی، رفتاری و نوروهورمونال است:

- **ژنتیک:** تاثیر این عامل **هم در کودکی هم بزرگسالی** مشهود است. احتمال به ارث رسیدن چاقی بر اساس BMI ۷۶٪، برای اندازه ی دور کمر 70% و برای نسبت کمر به باسن ۶۰٪ است.
- **HYPOTHALAMUS DYSREGULATION:** هیپوتالاموس با کنترل کردن احساس سیری، گرسنگی و غذا خوردن به دنبال آن، **نقش کلیدی در تنظیم وزن** دارد. هیپوتالاموس بزرگترین مرکز تنظیم اشتها در مغز است که اطلاعاتی از رسپتور های محیطی (مثلا موجود در GI)، از لپتین که به وسیله ی سلول ها تولید می شود و از سیستم کاتکول آمین در مغز در یافت می کند. در بررسی اختلالات مربوط به هیپوتالاموس بیشتر محور های هیپوتالاموس-هیپوفیز-ادرنال، هیپوتالاموس-هیپوفیز-گناد ها و هیپوتالاموس-هیپوفیز-تیروئید مطرح است. همچنین تغییر در نوروترانسمیتر ها، نوروپپتید ها، اوپیوئید های اندوژن، هورمون رشد، انسولین و لپتین موثر است.

# ETIOLOGY AND PATHOPHYSIOLOGY

## • NEUROTRANSMITTER DYSREGULATION:

- **سروتونین:** اثر **مهاری بر اشتها** دارد و مسئول احساس رضایت ناشی از پری معده است. کاهش فعالیت سروتونین میتواند منجر به افزایش اشتها، افزایش حجم غذای مصرف شده و افزایش تمایل به کربوهیدرات شود. (در نتیجه دارو هایی که مهار کننده فعالیت پست سیناپتیک سروتونین هستند مثل **کلوزاپین، میرتازاپین و انتی سایکوتیک های اتیپیکال** باعث **افزایش اشتها** میشوند)
- **دوپامین:** افزایش فعالیت دوپامینرژیک باعث **کاهش اشتها** می شود. (به همین علت آگونیست های دوپامین، اپومورفین، لوودوپا و امفتامین ها فعالیت انورکسیک داشته و **انتاگونیست های رسپتور دوپامینی** مثل کلرپرومازین و کلوزاپین با **افزایش وزن** در ارتباطند)
- **نوراپی نفرین:** باعث **کاهش احساس گرسنگی** و مصرف غذا می شود.

# ETIOLOGY AND PATHOPHYSIOLOGY

## NEUROPEPTIDE AND LEPTIN DYSREGULATION •

**لپتین:** پروتئینی است که توسط ادیوسایت ها، ماهیچه های اسکلتی، سلول های اصلی معدو و.. تولید می شود و با اثر بر رسپتور های خود در هیپوتالاموس **در تنظیم توده چربی بدن** نقش دارد. حجم مصرفی غذا، سطوح گلوکز و انسولین خون را کاهش، فعالیت متابولیک را افزایش و حجم توده چربی بدن را با کاهش فعالیت نوروپپتید Y، کاهش می دهد.

وظیفه ی لپتین این است که با سیگنال به مغز **تمایل به خوردن را کاهش** دهد اما این اتفاق در افراد چاق **نمی افتد** (در این مورد یک فرضیه به نقص در سیستم ترنسپورت لپتین در BBB و عدم ورود موثر آن به مغز اشاره دارد و بر اساس فرضیه دیگر، افراد چاق به علت خوردن زیاد دچار دیس ریگولیشن در تنظیم لپتین می شوند و سطوح سرمی لپتین در آنها با خوردن افزایش پیدا نمی کند هم چنین در افراد چاق تولید لپتین در ماهیچه های اسکلتی کاهش می یابد)

لپتین و فراورده های leptin-like برای کاهش وزن تولید شده اند اما در بالین **مقاومت به آنها** مشاهده شده است.

# ETIOLOGY AND PATHOPHYSIOLOGY

## NEUROPEPTIDE AND LEPTIN DYSREGULATION •

سیستم های نوروهورمونال و نوروپپتیدی مختلفی در تنظیم اشتها نقش دارند.

Neuropeptide Y (NPY) and agouti-related peptide (AgRP) دو نوروپپتید محرک اشتها و POMC (pro-opiomelanocortin) مهارکننده ی ان است.

گرلین هورمونی است که قبل از غذا از معده ترشح شده و با تحریک NPY and AgRP باعث افزایش اشتها می شود. ارتباط منفی بین سطوح گرلین و BMI در افراد چاق وجود دارد، سطح گرلین در این افراد بالاست و حتی بعد از کاهش وزن نیز بالا می ماند.

آملین: یک هورمون پانکراتیک است که در پاسخ به خوردن آزاد شده و عملکرد انورکتیک دارد.

GLP\_1: از معده در پاسخ به خوردن غذا ترشح می شود و خوردن بیشتر غذا و ترشح گلوکاگون را مهار کرده و تخلیه معده را به تاخیر می اندازد.

کوله سیستوکینین: از روده ی کوچک در پاسخ به غذا به آزاد شده و خوردن بیشتر غذا را مهار می کند.

# Environmental Influences and Behavioral Factors

- **اثرات محیطی** خود را با سوق دادن سبک زندگی شخص به سمتی که تعادل انرژی اش به هم بخورد نشان می دهند. (غذا های با کالری بالا به اسانی و با قیمت پایین در دسترس عموم است)
- در یک مطالعه مشخص شد که عوامل محیطی باعث تغییر BMI در **کودکی** می شوند اما این تاثیر را در افراد بالغ **ندارند**، این موضوع نشان می دهد که **تاثیر عوامل ژنتیکی در بروز چاقی در افراد بالغ، بیشتر از عوامل محیطی است!**

# Medical Conditions and Medications

- سندروم های ژنتیکی می توانند دلیل اولیه (Prader–(primary) Willi, Bardet–Biedl, Cohen, Alström, and Froehlich syndromes، سایر دلایل اولیه می تواند شامل اختلالات مونوژنیک باشد مثل کمبود لپتین یا POMC.
- دلایل ثانویه چاقی می تواند شامل اختلالات نورولوژیک مثل صدمه به مغز یا تومور های مغزی و ... باشد. اختلالات اندوکراین از سایر دلایل ثانویه اند مثل سندروم تخمدان پلی کیستیک، سندروم کوشینگ و نقص یا کمبود هورمون رشد. هایپوتیروئیدیسم و افزایش سطوح TSH از دلایل ثانویه محسوب می شوند.

# Common Drugs and Their Effect on Weight

	Associated with Weight Loss	Associated with Minimal Weight Gain or Weight Neutral	Associated with Weight Gain
Antidepressants	Bupropion	Fluoxetine, imipramine	TCAs, MAOIs, paroxetine, fluvoxamine, venlafaxine, duloxetine, mirtazapine
Antipsychotics		Aripiprazole, quetiapine, ziprasidone	Clozapine, olanzapine, risperidone
Neurologic	Topiramate, zonisamide, felbamate	Lamotrigine	Valproic acid, gabapentin, pregabalin, carbamazepine, vigabatrin, lithium
Glucose-lowering	GLP-1 agonists, metformin, pramlintide, SGLT-2 inhibitors	DPP-4 inhibitors, $\alpha$ -glucosidase inhibitors	Insulin, sulfonylureas (especially glyburide), meglitinides, thiazolidinediones

# Common Drugs and Their Effect on Weight

	Associated with Weight Loss	Associated with Minimal Weight Gain or Weight Neutral	Associated with Weight Gain
Antihypertensives		ACEIs, ARBs, CCBs, doxazosin	$\beta$ -adrenergic blockers, (especially propranolol), $\alpha$ -adrenergic blockers (prazosin, terazosin)
Antifertility		Barrier methods, Oral contraceptives	Injectables (especially medroxyprogesterone)
Antihistamines		Second generation	First generation
Anti-inflammatory		NSAIDs, DMARDs	Corticosteroids



# Co-morbidities

تعریف **co-morbidity** به یکی از این دو صورت است:

(a) حضور یک یا چند اختلال یا بیماری علاوه بر بیماری اولیه

(b) اثر این اختلال ها یا بیماری افزوده

در واقع بیماری هایی هستند که چاقی می تواند ریسک ابتلا به آنها را افزایش داده یا یاسخ به درمان را برای آنها کاهش دهد.

در ادامه فهرست **co-morbidity** های چاقی آورده شده، توجه به آنها در درمان اهمیت دارد (به عنوان مثال افزایش فشار خون از عوارض داروی فنترمین است در نتیجه مصرف آن در افراد چاقی که مبتلا به هایپرتنشن هستند توصیه نمی شود)

# Co-morbidities

**Table 36-2**

## **Obesity-Related Health Conditions**

<b>Cardiovascular</b>	<b>Dermatologic</b>
Hypertension	Striae distensae (stretch marks)
Heart failure	Skin tags
Coronary artery disease	Acanthosis nigricans
Stroke	Intertrigo
<b>Pulmonary</b>	<b>Gastrointestinal</b>
Obstructive sleep apnea	Gallstones
Asthma	Gastroesophageal reflux disease (GERD)
<b>Metabolic</b>	<b>Psychological</b>
Dyslipidemias	Eating disorders
Diabetes mellitus	Depression
Hyperinsulinemia	Social stigma

# Co-morbidities

<b>Cancer</b>	<b>Gynecologic and Obstetric Complications</b>
Esophageal	Gestational diabetes
Colon	Preeclampsia
Liver	Infertility
Prostate	<b>Musculoskeletal</b>
Uterine	Osteoarthritis
Breast	<b>Other</b>
Ovarian	Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD)
Gallbladder	Impotence
Kidney	
Cervix	

# Medical Management

## Nonpharmacologic Therapy

تغییرات عمده در شیوه ی زندگی مثل رژیم با کالری محدود، افزایش فعالیت فیزیکی و اصلاح عادات رفتاری اساس این روش هستند.

### DIET

کالری مصرفی معادل  $1,200$  to  $1,500$  kcal/day برای زنان و  $1,500$  to  $1,800$  kcal/day برای مردانی خواهان کاهش وزن هستند پیشنهاد می شود، به طور جایگزین می توان کاهش  $500$  to  $750$  kcal/day را در نظر گرفت.

با توجه به تقاضای بالا انواع مختلفی از رژیم در دسترس است مثل

low-fat diets, higher protein diets, low carbohydrate diets, restricted carbohydrate diets, meal replacement and liquid diets, dietary pattern such as the Mediterranean diet.

فارغ از ماکرونوترینت های رژیم، محدودیت کالری مصرفی باعث کاهش وزن می شود.

# Medical Management

## EXERCISE

کودکان و بزرگسالان دچار اضافه وزن لازم است ۳۰ دقیقه فعالیت فیزیکی با شدت متوسط در روز داشته باشند. (روزانه چند دقیقه اضافه کنند تا به ۳۰ دقیقه برسند) ورزش با شدت متوسط (e.g., 4 kcal/g/week) می تواند متغیر های فیزیولوژیک را بهبود ببخشد.

## BEHAVIOR THERAPY

موثرترین نکته در تغییر شیوه ی زندگی، شرکت در مشاوره های فردی یا گروهی با حضور یک متخصص است.

به طور کلی استفاده از یک رژیم کم کالری و افزایش فعالیت فیزیکی به علاوه ی مشاوره ی یک متخصص موثر ترین روش برای کاهش وزن محسوب می شود.

# Medical Management

## Pharmacologic Therapy

- دارودرمانی **فقط** برای بیماران با  $BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$  بدون ریسک فاکتور و بیماران دارای مشکلات زمینه ای مرتبط با چاقی (مثل هایپرتنشین، دیس لیپیدمی، اپنه خواب و...) با  $BMI \geq 27 \text{ kg/m}^2$  در نظر گرفته می شود.
- دارودرمانی **نمی تواند** جایگزین روش های تغییر شیوه ی زندگی باشد بلکه در کنار آنها به کار برده می شود.
- امروزه دارو هایی که در مارکت به عنوان داروی ضد چاقی وجود دارند عمل خود را از طریق کاهش اشتها یا جذب غذا انجام می دهند.

# Medical Management

## SHORT-TERM THERAPY

درمان کوتاه مدت به عنوان کمتر از ۱۲ هفته در نظر گرفته می شود. از انجایی که چاقی یک وضعیت مزمن است درمان کوتاه مدت احتمال کمتری برای اثر گذاری بالینی دارد.

داروهای مورد تایید FDA برای درمان کوتاه مدت **phentermine, diethylpropion, phendimetrazine, and benzphetamine** هستند که همگی سمپاتومیمتیک هایی هستند که اشتها را کاهش می دهند.

از میان آنها **phentermine** بیشتر تجویز می شود و حتی به صورت off-label برای درمان long-term استفاده می شود. این دارو برای افراد بالای ۱۶ سال تاییدیه دارد و به صورت **18.75 to 37.5 mg** دو ساعت بعد از صبحانه یا ۱۸,۷۵ mg در دو دوز منقسم استفاده می شود.

# Medical Management

## SHORT-TERM THERAPY

دارو های این دسته دارای عوارض کاردیووسکولار مثل pulmonary hypertension هستند.  
\*بیخوابی و خشکی دهان شایع ترین عوارض فنترمین هستند.

از انجایی که احتمال سو مصرف دارو های این دسته وجود دارد (Phentermine and Diethylpropion) schedule IV drug و schedule III drugs (phendimetrazine, and benzphetamine)، باید مصرف آنها کنترل شود و همین موضوع استفاده از آنها را محدود تر می کند.  
Diethylpropion, phendimetrazine, and benzphetamine کمتر تجویز می شوند اما مکانیسم و عوارض جانبی مشابه با فنترمین دارند.



# Medical Management

## LONG-TERM THERAPY

**Table 36-4**

### Medications for the Treatment of Obesity

Generic Name	Trade Name	Dosing
Orlistat	Xenical	120 mg PO TID
	Alli	60 mg PO TID
Phentermine/topiramate	Qsymia	3.75/23 mg PO QAM $\times$ 14 days; then 7.5/46 mg QAM for 12 weeks then evaluate weight loss, if less than 3%, dose may be titrated to 11.25/69 mg QAM $\times$ 14 days then 15/92 mg QAM
Lorcaserin	Belviq	10 mg PO BID
Naltrexone/bupropion	Contrave	8/90 mg PO QAM $\times$ 1 week then 8/90 mg BID $\times$ 1 week then 16/180 mg QAM and 8/90 mg QPM then 16/180 mg BID
Liraglutide	Saxenda	0.6 mg SC daily $\times$ 1 week increase dose by 0.6 mg weekly until therapeutic dose of 3 mg daily
Phentermine hydrochloride <sup>a</sup>	Adipex-P	TID; 30–37.5 mg QAM

# Medical Management

## Orlistat (Xenical, Alli)

- Orlistat دارای تاییدیه FDA برای درمان طولانی مدت چاقی در کنار روش های تغییر سبک زندگی است.
- Orlistat 120 mg با نام تجاری xenical وجود دارد.
- Alli 60 mg نام برندی از اورلیستات است که می تواند به صورت OTC استفاده شود.

## مکانیسم:

- مهار جذب چربی از طریق مهار فعالیت لیپاز پانکراس و معده در GI. این انزیم نقش مهمی در هضم چربی ها (خصوصاً تری گلیسرید ها) دارد. در نتیجه تری گلیسرید ها هیدرولیز نمی شوند و حدود ۳۰٪ از چربی مصرفی در مدفوع دفع می شود.

# Medical Management

- Orlistat فاقد هر گونه اثر سیستمیک و اثر بر CNS داشته است.
- این دارو اثر درمانی خود را در معده و روده ی کوچک انجام می دهد و اثرات آن ۲۴ تا ۴۸ ساعت بعد از مصرف دیده می شوند.
- مصرف همزمان اورلیستات و تغییر سبک زندگی باعث کاهش ۳۷٪ ریسک ابتلا به دیابت تیپ ۲ در افراد چاق با ریسک بالا می شود، این دارو همچنین اثرات مثبتی بر پرفشاری خون و فاکتور های متابولیک مثل چربی سرم در حالت ناشتا و CRP دارد.

## عوارض جانبی:

- شایع ترین عارضه ی آن، عارضه ی گوارشی است (کرامپ، نفخ، مدفوع چرب و ...) اما شایع ترین عارضه ی غیر مرتبط با GI آن، سر درد است که در ۶٪ افراد دیده شده است.
- عوارض جانبی معمولا در ابتدای درمان خود را نشان داده و ۱ تا ۴ هفته طول می کشند. (در موارد نادر تا ۶ ماه هم به طول می انجامند)

# Medical Management

- Orlistat جذب ویتامین های محلول در چربی (A, D, E, and K) را کاهش می دهد در نتیجه توصیه به مصرف مکمل ومولتی ویتامین حاوی این ویتامین ها می شود. این مکمل ها باید به فاصله ی **حداقل ۲ ساعته قبل یا بعد** از اورلیستات مصرف شوند (مثلا قبل از خواب).
- کاهش جذب ویتامین K می تواند باعث تقویت اثرات خونریزی دهنده ی وارفارین شود.
- کاهش جذب ویتامین D می تواند باعث بیماری های متابولیک استخوانی شود. (مکمل درمانی با دز های بالاتری از ویتامین D ممکن است لازم شود)
- Orlistat باعث **کاهش** جذب دارو های محلول در چربی مانند **amiodarone, cyclosporine, lamotrigine, and valproic acid** می شود.
- در زنان باردار، در کلستاز و سندروم سوجذب مزمن منع مصرف دارد.

# Medical Management

## Phentermine/Topiramate ER (Qsymia)

- دارای تاییدیه FDA برای درمان طولانی مدت چاقی به همراه تغییر سبک زندگی.
- فنترمین یک محرک سمپاتومیمتیک است که از طریق افزایش نوراپی نفرین در CNS، **اشتها را سرکوب می کند.**
- توپیرامات یک داروی ضد صرع نسل دوم است که آگونیست  $\gamma$ -aminobutyric acid (GABAA) و انتاگونیست رسپتور glutamate (NMDA) است. در واقع مکانیسمی که با آن باعث کاهش وزن می شود مشخص نیست و ممکن است در نتیجه ی تاثیر مستقیم آن بر بافت چربی باشد.
- درمان با دز phentermine 3.75 mg/topiramate 23 mg به صورت روزانه به مدت ۱۴ روز شروع می شود و سپس به شکل phentermine 7.5 mg/topiramate 46 mg افزایش می یابد.

# Medical Management

- در صورتی که بعد از ۱۲ هفته از مصرف دز **نگهدارنده**، ۳٪ یا بیشتر کاهش وزن مشاهده نشد، دارو یا باید قطع شود یا دز به صورت **phentermine 15 mg/topiramate 92 mg daily** افزایش پیدا کند. مجدداً اگر بعد از ۱۲ هفته ۵٪ یا بیشتر کاهش وزن رخ نداد دارو باید **قطع شود**.
- با دز ۱۵/۹۲ باعث بهبود عوارض کاردیومتابولیک شده و با دز  $\leq ۷,۵/۴۶$  باعث کاهش پیشرفت دیابت تیپ ۲ می شود.
- توپیرامات باعث **شکاف کام** در نوزاد می شود بنابراین در هنگام مصرف این دارو باید از بارداری جلوگیری شود و در صورت رخ دادن بارداری دارو فورا قطع شود.
- منع مصرف: **pregnancy** and in patients with **glaucoma**, **hyperthyroidism**, MAOI use within the past **14 days**, and hypersensitivity to sympathomimetic amine.

# Medical Management

## Lorcaserin (Belviq)

- برای درمان طولانی مدت چاقی به همراه روش های تغییر سبک زندگی تاییدیه دارد.
- اگونیست انتخابی رسپتور (5-HT<sub>2C</sub>) است. تحریک این رسپتور باعث القای احساس رضایت می شود.
- به صورت قرص های **10 mg** وجود دارد و دو بار در روز تجویز می شود، در صورتی که بعد از ۱۲ هفته از مصرف دز **نگهدارنده**،  $\leq 5\%$  کاهش وزن مشاهده نشد دارو باید قطع شود.
- باعث بهبود پروفایل لیپیدی و پارامترهای گلیسمیک مثل گلوکز و HbA<sub>1c</sub> می شود.

### عوارض جانبی:

- در افراد غیر دیابتی: headache, dizziness, fatigue, nausea, dry mouth, and constipation

# Medical Management

- در افراد **دیابتی**: hypoglycemia, headache, back pain, cough, and fatigue
- عوارض نادر: priapism, hyperprolactinemia, cognitive impairment, hallucinations, and dissociation
- آگونیست های **غیر** انتخابی سروتونین (fenfluramine and dexfenfluramine) در بازار وجود داشتند که به علت valvulopathy (اختلالات دریچه های قلب) جمع اوری شدند اما لورکاسرین چنین عارضه ای ندارد.
- با توجه به فعالیت سروتونرژیک لورکاسرین توصیه می شود که از مصرف ان همراه باید سایر دارو های سروتونرژیک (SSRIs, SNRIs, MAOIs, and triptans) اجتناب شود.
- لورکاسرین **مهار کننده ی** CYP 2D6 است. دکسترومتورفان هم توسط این سیتوکروم متابولیزه می شود و اثرات سروتونرژیک هم دارد و باید به تداخل این دو توجه شود.
- در بارداری منع مصرف دارد.



# Medical Management

## Naltrexone/Bupropion (Contrave)

- مانند دارو های قبلی برای استفاده به همراه تغییر سبک زندگی تاییدیه دارد.
- بوپروپیون یک داروی ضد افسردگی است که باعث مهار بازجذب نوراپی نفرین و دوپامین می شود، زمانی که برای درمان افسردگی و ترک سیگار به کار می رود کاهش وزن (در نتیجه ی کاهش اشتها) عارضه ی جانبی آن است.
- نالتراکسون یک انتاگونیست رسپتور اوپیوئیدی است که باعث افزایش اثر مهاری بر اشتها می شود.
- Naltrexone/bupropion به صورت قرص های 8/90 mg وجود دارد. درمان به صورت یک قرص هر روز صبح شروع می شود و در طول ۴ هفته به دو قرص دو بار در روز (۴ قرص در روز) با مجموع دز 32/360 mg تیترا می شود.
- اگر بعد از ۱۲ هفته از درمان با دز نگهدارنده  $\leq 5\%$  کاهش وزن دیده نشد، درمان باید قطع شود.

# Medical Management

- naltrexone/bupropion باعث بهبود پارامتر های کاردیومتابولیک از جمله کاهش HbA1c می شود.

## عوارض جانبی:

- شایع ترین عوارض جانبی عبارتند از: nausea, constipation, headache, vomiting, dizziness, insomnia, dry mouth, and diarrhea
- **Contrave** دارای **black box warning** برای افکار و رفتار های مربوط به خودکشی است.
- افزایش مختصر در فشار خون در فاز ۳ کلینیکال دیده شده بنابراین در طول درمان این فاکتور باید مانیتور شود.
- بوپروپیون مهارکننده ی انزیم CYP 2D6 است بنابراین باید در مصرف همزمان naltrexone /bupropion با دارو های متابولیزه شونده با این انزیم باید احتیاط شود.

# Medical Management

موارد منع مصرف:

- بارداری همراه با فشار خون کنترل نشده
- تشنج
- anorexia nervosa or bulimia
- قطع ناگهانی الکل، بنزودیازپین ها، باربیتورات ها و دارو های ضد صرع
- مصرف مزمن اپیوئید ها
- مصرف MAOIs ها در ۱۴ روز گذشته
- بیمارانی که در حال مصرف دارو های حاوی bupropion هستند.

# Medical Management

## Liraglutide (Saxenda)

- یک داروی تزریقی است که برای استفاده به همراه روش های تغییر سبک زندگی تاییدیه دارد.
- در صورت مصرف برای چاقی، دوز آن تیتتر می شود تا به 3 mg در روز برسد.
- با نام تجاری **Victoza** با دز 1.8 mg در روز برای درمان دیابت تیپ ۲ وجود دارد.

### مکانیسم:

- آگونیست رسپتور GLP-1 است و باعث افزایش احساس رضایت و در نتیجه کاهش مصرف غذا می شود.
- اگر بعد از ۱۶ هفته از **شروع** درمان،  $\leq 4\%$  کاهش وزن مشاهده نشد، دارو باید قطع شود.
- باعث بهبود فاکتور های HbA1c، گلوکز ناشتا و انسولین ناشتا می شود.

# Medical Management

## عوارض جانبی:

- nausea, **hypoglycemia**, diarrhea, constipation, vomiting, headache, decrease appetite, dyspepsia, fatigue, dizziness, abdominal pain, and increased lipase
- برای جلوگیری از عوارض جانبی گوارشی، با دز 0.6 mg daily شروع می شود و در مدت حدود ۵ هفته به دز موثر 3 mg daily می رسد.
- باعث افزایش ریسک کارسینومای مدولاری تیروئید و پانکراتیت حاد می شود.

## منع مصرف:

- بارداری
- حساسیت به لیراگلویتاید یا هر کدام از اجزا فرمولاسیون
- سابقه ی شخصی یا خانوادگی medullary thyroid carcinoma
- سابقه ی شخصی یا خانوادگی multiple endocrine neoplasia syndrome type2

# Investigational Agents

نتایج تعدادی از دارو هایی که در مرحله ی تحقیقاتی برای درمان چاقی هستند امید بخش بوده است:

- **bupropion/zonisamide ER**: مانند دارو ی naltrexone/bupropion این ترکیب هم با مکانیسم دو گانه عمل می کند؛ بوپروپیون باعث **کاهش اشتها** از طریق تحریک نورون های pro-opiomelanocortin در هیپوتالاموس می شود و زونی سامید هم با مهار نورون های محرک اشتها، اثر سیرژیسم با بوپروپیون دارد. شایع ترین عوارض جانبی آن سردرد، تهوع و بیخوابی است.
- **Cetilistat**: یک مهار کننده ی انزیم لیپاز است و **عملکرد مشابه orlistat** دارد اما پروفایل عوارض جانبی آن قابل تحمل تر است. با دز **120 mg 3 times daily** تاثیر مناسبی در بیماران دیابتی داشته است. شایع ترین عارضه جانبی آن عوارض خفیف تا متوسط گوارشی است.

# Investigational Agents

- **Tesofensine**: مهارکننده ی باز جذب نوراپی نفرین، سروتونین و دوپامین است. در ابتدا برای بیماری نوردژنراتیو طراحی شد اما بعد مشاهده شد که باعث کاهش وزن در بیماران پارکینسون و الزایمز که مبتلا به چاقی هم بودند، شد. در استفاده ی همراه با محدودیت کالری، به صورت وابسته به دوز باعث کاهش ۱۰,۶٪ از وزن اولیه بعد از ۲۴ هفته شده است. عوارض شایع آن: nausea, constipation, diarrhea, insomnia, and dry mouth
- **Tauroursodeoxycholic acid**: از طریق افزایش حساسیت به لپتین (که اشتها را مهار می کند) عمل می کند.
- ✓ انتخاب دارو برای کاهش وزن بیشتر از همه به شرایط بیمار، دارو هایی که مصرف می کند، بیماری های زمینه ای و ... او بستگی دارد به عنوان مثال در بیمار چاقی که پرفشاری خون دارد نباید phentermine/topiramate and naltrexone/bupropion تجویز شود. همچنین اگر بیماری بوپروپیون مصرف می کند، نمیتوان naltrexone/bupropion و لورکاسرین (به علت احتمال سندروم سروتونین) برای او تجویز کرد.

# Dietary Supplements for weight loss

Supplement	Proposed Mechanism	Clinical Data	Adverse Effects and Safety Concerns
Chitosan	A cellulose-type polysaccharide, reported to bind dietary fat and prevent absorption	Meta-analysis (14 trials) demonstrated average placebo-subtracted weight loss of 1.7 kg; average weight loss 0.8 kg in trials lasting longer than 4 weeks	GI effects common (constipation, diarrhea, flatulence, bloating, nausea, heartburn) Avoid in patients with a shellfish allergy
Caffeine	Increased thermogenesis by inhibiting the breakdown of cAMP	Several clinical trials demonstrate short-term weight loss when used in combination with ephedra (no longer available)	Common adverse effects: insomnia, irritability, tachycardia, anxiety
Green tea	Polyphenols and caffeine act synergistically to decrease fat absorption, reduce lipogenesis, and cause thermogenesis	Several clinical trials demonstrate potential weight loss of up to 2 kg	See caffeine Reports of hepatotoxicity



# Dietary Supplements for weight loss

Supplement	Proposed Mechanism	Clinical Data	Adverse Effects and Safety Concerns
Guarana (Brazilian cocoa, Paullinia cupana)	See caffeine (seed contains 2.5%–7% caffeine)	See caffeine	See caffeine
Yerba mata (Yerba mate, <i>Ilex paraguariensis</i> )	See caffeine	See caffeine	See caffeine Hot drinks may increase risk of esophageal cancer
Citrus aurantium (bitter orange, Seville orange, sour orange)	Contains synephrine (structurally similar to epinephrine)	No evidence of efficacy when used alone; limited data suggest minimal weight loss when used in combination with caffeine and Saint-John's-wort (less than 1 kg weight loss)	Cardiovascular effects (increase heart rate, blood pressure) Reports of angina, increased QT interval, seizures, and ischemic colitis Potential drug interactions because of inhibition of intestinal CYP 3A4

# Dietary Supplements for weight loss

Supplement	Proposed Mechanism	Clinical Data	Adverse Effects and Safety Concerns
Hydroxycitric acid (garcinia, Garcinia cambogia)	Theorized to inhibit production of lipids	No evidence of weight loss	Reports of hepatotoxicity, rhabdomyolysis (avoid with statins) May inhibit platelet aggregation
Glucomannan (Konjac)	Fibrous polysaccharide may work similar to fiber (promote/prolong satiety)	Limited data suggest minimal weight loss (1–2kg)	GI adverse effects (nausea, bloating, flatulence)
Hoodia	Unknown, reported to be an appetite suppressant	No clinical trials to support use	unknown

# Herbal medicine

دارو های کاهش وزن با پایه ی گیاهی در ایران:

**Carvil**: متشکل از عصاره های کرفس ، انیسون، زیره سبز و ترشک است.

- در صورت داشتن **اضافه وزن** تا ۱۰ کیلوگرم روزی ۳ مرتبه ۱ تا ۲ قرص نیم ساعت قبل از غذا میل نمایید.

- **اضافه وزن بیش از ۱۰ کیلوگرم** روزی ۳ مرتبه ۳ قرص نیم ساعت قبل از غذا میل شود.

- در افرادی که **ناراحتی کلیوی** دارند **منع مصرف** دارد.

**Slim Quick**: دارای عصاره های کرفس، شوید و چای سبز است.

- **روزی سه بار هر بار ۱ قرص روکش دار** اسلیم کوئیک نیم ساعت قبل از صرف غذا با کمی آب میل شود. با توجه به میزان وزن بدن می توان مقدار مصرف دارو را به **روزی ۳ بار هر بار ۲ قرص** افزایش داد.

# Herbal medicine

- افرادی که از داروهای کاهش دهنده فشار خون استفاده می نمایند باید این دارو را **با احتیاط** مصرف کنند.
- **قرص چای سبز:** روزانه ۱ تا ۲ قرص بعد از غذا با ۱ لیوان آب میل شود.  
کاربرد ها:
- محافظت در برابر بیماری های قلبی و تصلب الشرائین، سرطان های کولون و دستگاه گوارش
- کاهش دهنده وزن
- **قطره خوراکی لیموترش:** ۳ بار در روز، هر بار ۱۵ قطره خوراکی باریج همراه با مقداری مایعات بعد از غذا مصرف شود.
- **قرص سرکه سیب:** بزرگسالان روزانه ۱ عدد ترجیحا همراه با غذا مصرف شود.

# Medical Devices for Obesity Treatment

❖ نکته ای که باید به آن دقت شود این است که کاهش وزن حاصل شده از طریق دارو های ضد چاقی، بعد از قطع دارو **باقی نمی ماند** و **افزایش مجدد وزن بسیار محتمل است** ( به دلیل اینکه مکتئیسیم های پاتوفیزیولوژیکی که باعث کاهش وزن می شوند دچار تغییر دائمی نشده و به حالت اولیه بر می گردند)

## vBloc Maestro

- دستگاهی قابل شارژ است که توسط FDA برای افرادی که **(BMI  $\geq 40$  or  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup>)** همراه با یک کوموربیدیتی داشته و در پنج سال اخیر حداقل در یک برنامه ی کاهش وزن با نظارت یک متخصص شکست خورده اند، تایید شده است.
- دستگاه به وسیله ی **جراحی** در معده قرار داده می شود و پالس های الکتریکی برای مهار عصب واگ از خوی منتشر می کند.
- شایع ترین عوارض جانبی: heartburn, dyspepsia, and abdominal pain

# Surgery

- جراحی برای افرادی که از چاقی شدید ( $BMI \geq 40$  or  $\geq 35$ ) همراه با یک Co-morbidity رنج می برند و به تغییرات شیوه ی زندگی (همراه یا بدون استفاده از دارو) پاسخ **نداده اند**، یک گزینه ی مناسب است.
  - برای افرادی که چاقی بسیار شدید دارند (بیش از دو برابر وزن نرمال)، **موثرترین روش**، **جراحی** برای کاهش حجم معده است.
  - **Bariatric surgical procedures**: یا **سطح جذب** را در GI کاهش می دهد که باعث سو جذب می شود یا **حجم معده** را کاهش می دهد، در نتیجه فرد با خوردن غذای کمتری احساس سیری می کند.
- سایر متود ها:
- gastric banding
  - vertical banded gastroplasty


# Surgery

- Roux-en-Y gastric bypass
  - and biliopancreatic diversion
- اثر گذاری همه ی این متود ها اثبات شده است اما میزان کاهش وزن و پذیرش بیمار در انها متفاوت است.
- **Gastric bypass** در مقایسه با پروسه ی گاستروپلاستی باعث **کاهش وزن بیشتری** می شوند.
  - همچنین روش های **لاپاروسکوپی** در مقایسه با جراحی باز، بیشتر ترجیح داده می شوند چون مشلات بعدی و زمان بستری در بیمارستان کمتری دارند.
  - مرگ و میر **bariatric surgery**، از 0.3% to 1.9% متغیر است.
  - بعضی از عوارض **bariatric surgery**: nausea, stomach ulceration, stenosis, **anemia**, and cholelithiasis

# Surgery

- بعد از جراحی نیز باید به حجم و زمان خوردن غذا و همینطور محتوای آن توجه شود، خصوصا بلافاصله بعد از جراحی.
- باید به بیماران اطلاع داده شود که بعد از جراحی نمی توانند شیوه قبلی را تغذیه خود داشته باشند و اصلاح سبک زندگی برای حفظ کاهش وزن باید صورت بگیرد.
- بعد از جراحی دارو و مواد مغذی لازم باید به میزان کافی به بدن برسد.
- دارو های **nonsteroidal anti-inflammatory drugs, salicylates, and bisphosphonates** می توانند باعث **زخم گوارشی** شوند.
- همچنین دارو های **delayed release or extended release** ممکن است به دلیل کاهش حجم معده به خوبی قبل جذب نشوند.
- ممکن است مجبور شویم از اشکال دارویی مایع یا سایر راه های دارو رسانی برای دادن دارو به بیمار استفاده کنیم.
- فرمولاسیون های **ترانس درمال** بعد جراحی باید با دقت دوز شوند زیرا **تغییراتی در میزان سطح بدن** اتفاق می افتد.





Thank you  
The end