

دیابت و چاقی : شایعترین اختلالات متابولیکی دنیا

دکتر محمد افخمی اردکانی^۱، دکتر هاجر صدقی^۲

چکیده

چاقی و دیابت از شایعترین اختلالات متابولیکی هستند. از قرن‌ها پیش می‌دانستند که افراد چاق با زندگی کم تحرک، بیشتر مستعد ابتلا به دیابت هستند. به تازگی نیز بسیاری از مطالعات آینده نگر ثابت کرده‌اند که چاقی و کم تحرکی بدنی عوامل خطرزایی برای دیابت قندی نوع II می‌باشند و کاهش وزن در کوتاه مدت، حساسیت به انسولین و ترشح انسولین را بهبود می‌بخشد. ۷۸٪ بیماران مبتلا به دیابت نوع II چاق هستند. دو مطالعه در بیماران سوئدی و چینی حاکی از آن بوده‌اند که تغییر در عادات غذایی و تمرینهای بدنی که موجب کاهش وزن گردد ممکن است شروع دیابت را به تأخیر بیندازد. چاقی با ایندکس توده بدنی (BMI) بیشتر از 30 kg/m^2 تعریف می‌شود. در حال حاضر ۱۵٪ مردم دنیا چاق هستند. اپیدمی چاقی ناشی از گسترش زندگی بدون تحرک و دسترسی آسان به غذا، در حال پیشرفت است در ایالات متحده ۹۷ میلیون نفر اضافه وزن دارند که ۲۲ درصد آنها بطور کلاسیک چاق هستند. عوامل ژنتیکی و محیطی از جمله عواملی هستند که در ایجاد چاقی نقش دارند. بطور کلی هر گاه میزان دریافت انرژی بیش از مصرف آن باشد موجب ایجاد چاقی می‌شود. چاقی باعث بروز بسیاری از بیماریها نظیر: فشار خون، دیابت ملیتوس، هیپرلیپیدمی، بیماریهای عروق کرونر، آپنه انسدادی هنگام خواب، بیماریهای ریوی، کیسه صفرا، استئوآرتریت و بعضی کانسرها (سینه، رحم، پروستات و کولون) می‌شود. چاقی یک بیماری مزمن است که در اغلب اوقات افراد عادی، پزشکان و متخصصان آنرا به عنوان یک بیماری تلقی نمی‌کنند در حالیکه یکی از فاکتورهای زمینه‌ای برای بسیاری از بیماریها بخصوص دیابت است و با وجود درمان طبی و جراحی، از سال ۱۹۵۰ تا کنون شیوع چاقی در حال افزایش است و نتایج درمان هم رضایت بخش نمی‌باشد. نیمی از افرادی که درمان کاهش وزن دارند، دوباره در طی یکسال چاق می‌شوند. هدف از درمان چاقی باید کاهش موربیدیتی باشد. افراد چاق باید شیوه زندگیشان را تغییر داده و بیشتر ورزش کنند و کالری کمتری دریافت نمایند. در بعضی موارد برای کاهش وزن نیاز به مصرف دارو است. داروهای سمپاتومیمتیک (فن ترمین، مازیندول، فیلپ پروپانولامین) - داروهای سرتونرژیک (فن فلورامین، دکس فن فلورامین، فلوکستین) و داروهای با اثرات نورآدرنرژیک و سرتونرژیک (سی بوترامین)، آگونیستهای $\beta-3$ آدرنرژیک و Orlistat از جمله داروهایی هستند که در درمان چاقی بکار برده می‌شود. اگر بیماران با هیچکدام از روشهای درمانی (ورزش - رژیم غذایی و درمان دارویی) بهبود نیابند و BMI بیشتر از 40 kg/m^2 داشته باشند جراحی بعنوان آخرین روش درمانی باید انجام شود.

واژه های کلیدی: دیابت، چاقی، بیماری متابولیک، درمان دارویی، لپتین

مقدمه

دیابت و چاقی از شایعترین اختلالات متابولیکی می‌باشند^(۱) هرگاه دریافت انرژی به صورت مزمن بیش از مصرف آن باشد چاقی بوجود می‌آید^(۲). در حال حاضر ۱۵٪

۱- استاد یار گروه بیماریهای داخلی، فوق تخصص غدد دوران ریژ و متابولسم

۲- پزشک عمومی

دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی شهید صدوقی یزد

که هر چند پیشگیری از چاقی مهم است اما کاهش وزن باید در حد متوسط صورت بگیرد و توسط خود فرد و به درستی کنترل شود^(۳،۹) در این مقاله مکانیسم های کنترل وزن بدن و پیشرفتهای جدید، مؤثر و بی خطر در درمان چاقی بررسی شده است.

تعریف چاقی

-- BMI بالاتر از 25 kg/m^2 نشانه اضافه وزن است.
 -- BMI عبارت است از وزن بر حسب کیلوگرم تقسیم بر مجذور قد بر حسب متر
 -- در انگلستان چاقی با $\text{BMI} > 30 \text{ kg/m}^2$ تعریف می شود.
 -- اندازه دور کمر بالای ۸۰ سانتیمتر در زنان و بالای ۹۴ سانتیمتر در مردان چاقی محسوب می گردد.

درجه بندی چاقی

- BMI از $25 - 29.9 \text{ kg/m}^2$ اضافه وزن
 - BMI از $30 - 34.9 \text{ kg/m}^2$ چاقی خفیف (Class I)
 - BMI از $35 - 39.9 \text{ kg/m}^2$ چاقی متوسط (Class II)
 - BMI بیشتر از 40 kg/m^2 چاقی شدید (Class III)

اپیدمی

بین سالهای ۱۹۸۰ تا ۱۹۹۵ شیوع چاقی در انگلستان از ۸ درصد به ۱۵ درصد افزایش یافته است^(۱۵) که شیوع آن در مردان ۱۳ درصد و در زنان ۱۶ درصد بوده است^(۱۶،۱۷) فقط در دهه گذشته شیوع چاقی در ایالات متحده آمریکا از ۱۲ درصد در سال ۱۹۹۱ به ۱۷/۹ درصد در سال ۱۹۹۸ رسیده است^(۱۷). در غرب اروپا، آفریقا و مکزیک شیوع چاقی در زنان حدود ۴۰٪ است و در جزایر اقیانوس آرام شیوع آن به بیش از ۸۰٪ رسیده است. شیوع چاقی بواسطه وضعیت اقتصادی اجتماعی تغییر می کند مطالعات انجام شده مشخص کرده اند که در کشورهای در حال توسعه و فقیر شیوع چاقی بخصوص در زنان بیشتر از

مردم دنیا چاق هستند اپیدمی چاقی به علت گسترش زندگی بدون تحرک و دسترسی آسان به غذاهای خوش طعم و با چربی بالا ایجاد شده است^(۳). در آمریکا ۹۷ میلیون نفر اضافه وزن دارند^(۴) که ۲۲٪ آنها بطور کلاسیک چاق هستند^(۵) سالانه ۴۶ میلیارد دلار صرف درمان بیماریهای ناشی از چاقی می شود^(۴). در سال ۲۰۰۰، در آمریکا ۳۳ میلیارد دلار صرف کاهش وزن شده است که فقط به میزان متوسطی نتیجه بخش بوده است^(۶) بطور کلی جامعه عربی از ۳۰ سال گذشته تا حال رو به چاقی رفته است و مردم به خوردن بیشتر و فعالیت کمتر عادت کرده اند^(۷). چاقی بعنوان یک بیماری مزمن موجب بوجود آمدن بسیاری از بیماریها نظیر: فشار خون بالا، دیابت ملیتوس، هیپرلیپیدمی، بیماریهای عروق کرونر، آپنه انسدادی هنگام خواب و بعضی کانسرها (پستان، رحم، پروستات و کولون) می شود^(۸،۱۱) و ریسک فاکتور مستقلی در افزایش مرگ و میر محسوب می گردد^(۱۱،۱۲). نحوی توزیع چربی در بدن در ایجاد عارضه مؤثر است. چاقی آندروئید (افزایش چربی در اطراف کمر و قسمت بالای بدن، شبیه سیب) بعلا افزایش چربی احشایی یکی از فاکتورهای اصلی در ایجاد بیماریهای کرونر قلب، دیابت غیر وابسته به انسولین و مرگ میر ناشی از آن می باشد ولی چاقی ژئوئید (تجمع چربی در ناحیه گلوئوتال و قسمتهای پایین بدن، شبیه گلابی) که بیشتر در زنان قبل از منوپوز ایجاد می شود عامل اصلی برای ایجاد بیماریهای قلبی عروقی نمی باشد^(۱۲،۱۴).

چاقی متوسط بخصوص چاقی شکمی، ریسک دیابت نوع II را تا ۱۰ برابر افزایش میدهد بافت چربی دو نقش مستعد کننده در ایجاد دیابت دارد. اولاً باعث افزایش نیاز به انسولین و ثانیاً افزایش مقاومت به انسولین می شود و در نتیجه سطح سرمی انسولین بالا رفته و حساسیت بافت چربی نسبت به انسولین بیشتر می شود. بنابراین غذا بیشتر به بافت چربی تبدیل می شود بعضاً مقاومت به انسولین، بعلا کاهش رسپتورهای انسولین است که ممکن است ناشی از نقص بعد از گیرنده باشد. کاهش وزن در بیماران چاق مبتلا به دیابت نوع II باعث بهبود کنترل قند و نیز بهبود مشکلات بالینی مثل هیپرتنشن یا هیپرلیپیدمی می شود^(۱۱،۱۴). مطالعات بهداشتی مشخص کرده اند

منوزیگوت را مشخص کرده است که بیان کننده آن است که ژن در ایجاد چاقی بیشتر از محیط تأثیر دارد. این مطالعات نقش اثر ژن در دوقلوهای منوزیگوت را بیشتر از دوقلوهای دی زیگوت نشان می دهد^(۳۳). در مطالعه ای که بر روی ۳۱۱ دوقلو صورت گرفته مشخص شده است که محیط دوران کودکی تأثیر بسیار کم و یا هیچ تأثیری در چاقی ندارد^(۲۴،۲۵).

برخی مطالعات نشان داده اند که درجه چاقی شخص بستگی به عادات فردی و خانوادگی، حضور تأثیرات ژنی در خانواده و اثرات محیط دارد^(۱).

فاکتور دیگری را که در بروز چاقی دخیل میدانند هورمونی به نام لپتین است^(۱۶،۳۵). در سالهای اخیر درک بیولوژی چاقی به دلیل شناسایی هورمون لپتین که از بافت آدیپوز ترشح می شود و رسپتورهای آن در هیپوتالاموس موجودند، سرعت افزایش یافته است. سطوح پلاسمايي این هورمون ارتباط با توده چربی بدن دارد که با غذا خوردن و گرسنگی^(۳۶)، انسولین، گلوکوکورتیکوئیدها و بسیاری عوامل دیگر تنظیم می گردد^(۳۷،۳۸). بنابراین نظریه ای که لپتین در تنظیم وزن بدن و سیری فرد نقش عمده ای دارد، تحکیم می گردد. شناخت مسیرهای بیوشیمیایی که باعث چاقی می شوند و بررسی های ژنتیکی منجر به این شد که راه های بی خطر و موثر درمان چاقی مطرح شوند. کلونی لپتین نخستین بار در سال ۱۹۹۴ انجام شد. لپتین، وزن بدن و تعادل انرژی را تنظیم می کند و در افراد چاق تمایل به غذا را کاهش خواهد داد^(۳۹،۴۱). غلظت های لپتین با چاقی افزایش و با از دست دادن وزن کاهش می یابد اما پاسخ افراد به لپتین در جهت کاهش وزن متفاوت می باشد^(۴۲،۵۱).

عوارض

افرادی که بر اساس استانداردهای آماری، چاقی خفیف دارند بدون علامتند و افرادی که چاقی شدید دارند، چاقی تهدیدی برای زندگیشان بشمار می رود^(۵۲،۵۳) جوانان چاق نسبت به بزرگسالان چاق مشکلات کمتری دارند چرا که عوارض چاقی مثل بیماریهای قلبی وابسته به سن هستند مرگ و میر با افزایش وزن بالا می رود^(۵۲) خطر بیماریهای عروق کرونر در BMI

کشورهای توسعه یافته است^(۱۸). شیوع بالای اضافه وزن و چاقی در کشور ما نیز گزارش شده است.

مطالعه ای که در سال ۱۳۷۹ در تهران انجام شد ۳٪ افراد چاقی شدید، ۵۲٪ دارای BMI بالاتر از حد طبیعی بودند و میانگین BMI در زنان بالاتر از مردان بوده است^(۱۹).

بعضی از مطالعات مشخص کرده اند که بیشترین میزان چاقی در سن بین ۱۸ تا ۲۹ سالگی رخ می دهد و در دو دهه گذشته نسبت بزرگسالان چاق به کودکان چاق ۵۰ درصد بوده که در حال حاضر ۳۰ درصد است^(۱۸).

بر اساس مطالعه انجام شده در استان یزد شیوع چاقی در دختران و پسران یزدی به ترتیب ۳/۴، ۴/۳ درصد گزارش شده است^(۲۰). در مطالعه قند و لیپید تهران مشاهده گردید که شیوع چاقی در فرزندان که فقط مادرشان چاق، فقط پدرشان چاق و یا هر دو والدین چاق بودند بترتیب ۲/۸، ۷/۱ و ۱۲/۵٪ بود. همچنین در این مطالعه مشخص شد که شیوع چاقی در نوجوانان دختر و پسر (۱۹-۱۱ ساله) به ترتیب ۱۲/۳، ۱۱/۹ درصد بود^(۲۱) این آمارها نشان می دهد همانند سایر کشورهای در حال توسعه اضافه وزن و چاقی کودکان و نوجوانان بویژه در شهرهای بزرگ ایران رو به افزایش و در حال نزدیک شدن به آمار کشورهای توسعه یافته است.

اتیولوژی

چاقی واکنشی پیچیده بین ژنتیک - فیزیولوژی، وضعیت اجتماعی - اقتصادی و فاکتورهای فرهنگی است^(۱۲) و بطور متوسط شیوع چاقی در آمریکائیهای با سطح تحصیلات پایین بیشتر از افراد با سطح تحصیلات بالا است. مطالعه دیگر نشان داده است که چاقی در پایین ترین طبقات اجتماعی - اقتصادی نسبت به بالاترین طبقات اقتصادی اجتماعی هفت برابر شایعتر است^(۲۲). چاقی ممکن است بر اثر دارو (مثل دوز بالای کورتیکوئیدها)، یا ثانویه به بعضی از بیماریهای نورواندوکراین مثل کوشینگ و سندرم تخمدان پلی کیستیک ایجاد شود^(۲۰). مطالعه ای که بر روی قلوهای منوزیگوت و دی زیگوت انجام شده در

در جوانان عامل خطری قوی برای پیشرفت فشار خون است. نحوه توزیع چربی بدن در خطر افزایش فشار خون تأثیر می‌گذارد چاقی مرکزی یا قسمت بالای بدن فشار خون را بیشتر از چاقی قسمتهای پایین بدن (گلوتهال وران) افزایش می‌دهد^(۱۴،۵۳،۷۰،۷۱) در بیماران چاق تجمع چربی شکمی و متعاقب آن آزاد شدن اسیدهای چرب به داخل ورید پورت باعث افزایش سنتز کبدی تری گلیسرید و مقاومت به انسولین و افزایش سطح سرمی انسولین می‌شود^(۵۸).

چاقی و بیماریهای قلبی عروقی: در مطالعات طولانی مدت فرامینگهام، افزایش ریسک بیماریهای قلبی عروقی، همراه با افزایش درجات چاقی محاسبه شده است. در مردان ۱۰٪ اضافه وزن باعث حدود ۲۰٪ افزایش بیماریهای عروق کرونر می‌شود^(۶۱) به ازای هر ۱۰٪ افزایش در وزن بدن، فشار خون سیستولیک ۶/۵ میلی متر جیوه، کلسترول پلازما ۱۲ mg/dl و قند خون ناشتا ۲۰ mg/dl افزایش پیدا می‌کند. چاقی اکتسابی در مردان بیشتر در تنه لوکالیزه است. درجه چاقی و هم نحوه توزیع چربی بطور مستقل، ریسک فاکتورهایی برای بیماریهای قلبی عروقی بشمار می‌آیند^(۱،۶۲) ساده ترین راه برای اندازه گیری چاقی شکمی اندازه گیری دور کمروتقسیم آن به اندازه دور هیپ است (WHR). ریسک بیماریهای عروق کرونر به طور مشخص در مردان با WHR بالای ۱ و در زنان با WHR بالای ۰/۸ افزایش می‌یابد^(۷۶). بعضی از گزارشها بیان کرده اند که هم چاقی تنه ای و هم چاقی شکمی باعث مقاومت به انسولین، هیپرانسولینمیا، مختل شدن تحمل گلوکز، دیابت، افزایش لیپیدهای پلاسمایی آتروژنیک و افزایش فشار خون می‌شوند^(۱).

مسلم است که افزایش چربی کل بدن بخصوص چربی احشایی باعث بروز اثرات زیان آور روی متابولیسم لیپوپروتئینها می‌شود سلولهای چربی انسان بصورت اختصاصی به HDL متصل می‌شوند. چربی احشایی شکم ذخیره اولیه ای برای تجمع راحت و سریع ذخیره انرژی متابولیسمی است در زنان ناحیه فمورال و گلوتهال اولین ناحیه ذخیره چربی در استرسهای زنانگی مثل حاملگی و شیردهی است این خصوصیت فانکشنال و آناتومیکال ناشی از عملکرد هورمونهای جنسی (SHBG)

بالای ۲۵ درصد دو برابر و در BMI بالای ۲۹ چهار برابر بیشتر می‌شود و اگر BMI به بالای ۳۵ برسد ریسک پیشرفت این بیماریها نسبت به افراد غیر چاق به ۴۰ برابر می‌رسد^(۵۳). بیماریهای ریوی بخصوص آپنه های هنگام خواب و آرتروز در افراد چاق شایعتر است^(۱۴،۵۳) افراد چاق هم چنین ریسک بالاتری در ابتلا به بسیاری از کانسرها دارند مثلاً میزان بروز کانسرهایی روده بزرگ و اندوتلیوم ۲ تا ۵ برابر بیشتر است. جراحی و بیهوشی برای این افراد خطر ناک است. چاقی، خطرات زایمان را افزایش می‌دهد^(۱۴) مشکلات ارتباطی و کاهش اعتماد به نفس نیز از دیگر عوارض چاقی است. مشخص شده است که بزرگسالانی که در کودکی چاق بوده اند نسبت به افرادی که در کودکی وزن ایده آل داشته اند تمایل کمتری برای کسب معاش، ازدواج و تحصیلات عالی دارند^(۵۴).

در مطالعه ای که سال ۱۳۷۷ در استان یزد صورت گرفت نشان داد که شیوع دیابت و IGT در افراد چاق بیشتر از افراد با وزن طبیعی است. ($P = 0.001$) شیوع دیابت در افراد چاق ۳/۹ درصد بیشتر از افراد طبیعی بود. که با $OR = 1/02$ خطر بیماری دیابت در افراد چاق ۱/۵۲ برابر افراد طبیعی می‌باشد^(۵۵).

چاقی و مورتلایتی: چاقی باعث افزایش ۲۵٪ مرگ ناشی از بیماریهای عروق کرونر، افزایش ۱۰٪ سکته مغزی، دو برابر شدن خطر دیابت، افزایش ۴۰ درصد بیماریهای کیسه صفرا می‌شود در مردان بین ۱۵ تا ۳۹ سال، آنهائیکه وزن نسبی بدنشان بین ۱۲۵٪ تا ۱۳۵٪ نرمال است، مورتلایتی به ۱۷۰٪ از مرگ و میر بین ۱۵ تا ۲۲ سال می‌رسد^(۱).

چاقی بدخیم واژه ای است که برای افراد با اضافه وزن بیش از ۶۰٪ تعریف می‌شود. با این درجه از چاقی موربیدیتی و مورتلایتی حداقل دو برابر می‌شود. بیماران با BMI مساوی ۲۷ یا بیشتر باید وزن خود را کم کنند در بیمارانی که دیابت، فشار خون، بیماری قلبی و دیگر ریسک فاکتورهای کاردیوواسکولار را دارند، در هر مرحله از چاقی باید وزن کاهش پیدا کند^(۵۶).

چاقی و فشارخون: فشار خون یک مشکل شایع در چاقی است^(۵۷) اضافه وزن در جوانان ۲۰ تا ۴۵ سال شیوع پرفشاری خون را تا ۶ برابر افراد با وزن نرمال افزایش می‌دهد افزایش وزن

ماه‌بانه احتمالاً وقتی شروع می‌شود که وزن بدن بحد مناسبی رسیده باشد^(۱،۶۶).

چاقی و بیماریهای کیسه صفرا: زنان چاق ۲۰ تا ۳۰ ساله نسبت به زنان طبیعی هم سن و سال خود، شش برابر بیشتر در معرض خطر پیشرفت بیماریهای کیسه صفرا قرار دارند. در سن ۶۰ سالگی نزدیک به ۱٪ زنان چاق مبتلا به بیماری کیسه صفرا می‌شوند. به ازای هر کیلوگرم چربی حدود ۲۰ mg/dl کلسترول ساخته می‌شود در افراد چاق، صفرا بیش از حد توسط کلسترول تغلیظ شده و تحرک کیسه صفرا نیز کمتر می‌شود. انفیلتراسیون چربی در کبد - استئاتوزیس با چاقی رابطه دارد. موارد فوق بطور کلی در تستهای عملکرد کبد اختلال ایجاد نمی‌کنند^(۱،۶۸،۶۹).

چاقی و بیماریهای ریوی: مشکلات متعددی در عملکرد ریه افراد چاق دیده می‌شود یکی از آنها سندرم Pickwickian یا سندرم چاقی هیپوونتیلیشن است که با خواب آلودگی و هیپوونتیلیشن منجر به کورپولمونال می‌شود در بیماران که چاقی کمتری دارند، کاهش یکسانی در حجم باقی مانده بازدمی و نیز کاهش حجم کلی ریه وجود دارد. هرچقدر که شخص بیشتر چاق می‌شود کار عضلات تنفسی بیشتر می‌شود بعلاوه عضلات تنفسی در افراد چاق طبیعی کار نمی‌کنند و یا عملکرد طبیعی ندارند^(۶۸،۶۹).

چاقی و آرتریت: رابطه مشخصی بین سطح اسید اوریک و وزن وجود دارد البته علت آن نامعلوم است در گروه سنی ۴۵ تا ۶۴ سال، هنگامی که وزن نسبی بیش از ۱۳٪ طبیعی بشود، بروز نقرس بطور مشخصی بالا می‌رود^(۶۵،۸۴). افزایش وزن، میزان تروما را به مفاصل تحت فشار بیشتر می‌کند و در سنین میانی در زنان موجب استئوآرتریت زانو می‌شود. این یک مشکل مکانیکی است و متابولیک نیست و کاهش وزن بطور مشخص استئوآرتریت را کاهش می‌دهد^(۱).

چاقی و بیماریهای روانی: افراد چاق در فعالیتهای روزمره خود دچار مشکلات عملکردی هستند. این مشکلات در خواب، تفریح، کار و ارتباطات اجتماعی مشاهده می‌شود^(۸۶) بیماران چاق بیشتر دچار تصادفات کشنده می‌شوند و در چاقی شدید، پریشانی فکر و بیکاری نیز دیده می‌شود. تبعیض نسبت به افراد

می‌باشد. در زنان چاق قبل از منوپوز بعلت افزایش WHR، افزایش پیشرونده ای در گلوکین پیوند شونده با هورمونهای جنسی و افزایش سطح تستوسترون آزاد ایجاد می‌شود. افزایش فعالیت آندروژنیک باعث افزایش سطح اسید چرب پلاسما شده و در نتیجه دینامیک انسولین غیرطبیعی می‌گردد^(۱،۶۳).

مشخص شده است که چاقی شکمی با افزایش اندازه و تعداد سلولهای چربی داخل شکمی همراه است هیپرتروفی سلولهای چربی داخل شکمی در قسمتهای بالای بدن باعث هیپرآندروژنسی می‌شود. این سلولهای چربی اسیدهای چرب را بطور مستقیم در گردش خون پورتال آزاد می‌کنند و با تداخل در کلیرانس انسولین در کبد اثرات متابولیکی مختلفی را ایجاد می‌نمایند. رابطه چربی شکمی با اختلالات متابولیک در چاقی زنرالیزه بیشتر دیده می‌شود. حتی چاقی خفیف یا متوسط باید درمان شوند. در مواردی که بافت چربی بیشتر در ناحیه شکم تجمع یافته باشد، برای تعیین خطر بیماریهای قلبی و عروقی پیشنهاد می‌شود که WHR اندازه گیری شود^(۱،۶۴).

چاقی و سرطان: افزایش وزن در مردان باعث افزایش میزان مرگ و میر ناشی از کانسره‌های کولورکتال و پروستات می‌شود. مردانی که وزنشان ۱۳٪ یا بیشتر از وزن طبیعی باشد، افزایش متوسط ۲/۵ برابر مرگ ناشی از کانسر پروستات در طی ۲۰ سال فالوآپ را نشان داده اند^(۱،۷۱). در زنان منوپوز، لوکالیزه شدن چربی در قسمت بالای تنه شیوع کانسر Breast را افزایش می‌دهد^(۷۸). در زنان دچار اضافه وزن میزان ابتلا به کانسر رحم و تخمدان بیشتر است. چاقی باعث افزایش استروژنسی استمیر سرویکس می‌شود. علت آن افزایش استروم به آندرواستروم است که بواسطه بافت چربی ایجاد می‌شود^(۱).

چاقی و بیماریهای اندوکراین: قاعدگی زنان چاق بخصوص آنهایی که چاقی قسمت بالای بدن دارند، نسبت به زنان با وزن طبیعی، نامنظم تر است. هم چنین میزان دیگر اختلالات قاعدگی نسبت به زنان با وزن طبیعی بیشتر می‌باشد زنان چاق در هنگام حاملگی بعلت افزایش میزان بروز توکسمی و هیپرتنشن دچار مشکل می‌شوند^(۶۶). شروع منارکه در دختران چاق نسبت به دختران نرمال در سنین پایین تر می‌افتد. چرا که پرئود

در روز و به تدریج بر مقدار آن اضافه کنند. برای شروع، قدم زدن بمدت ۳۰ دقیقه در روز، سه بار در هفته و سپس تا ۴۵ دقیقه ۵ روز در هفته افزایش دهند^(۷۷).

درمان تغذیه ای: عبارت است از دریافت غذاهای با کالری پایین که ۸۰۰ تا ۱۵۰۰ کیلوکالری انرژی را در روز تأمین کنند و یا دریافت غذاهای با کالری بسیار پایین که کمتر از ۸۰۰ کیلوکالری انرژی را در روز تأمین نمایند که معمولاً شامل مایعات غنی از پروتئین است ولی طبق مطالعات انجام شده یک رژیم با کالری خیلی پایین معمولاً با خستگی، dizziness، ریزش مو، نامنظم شدن قاعدگی، سنگ کیسه صفرا، آرتروز نقرسی و آریتمیهای قلبی همراه بوده و بسیاری از مردم قادر به تحمل و ادامه آن نیستند و بعد از مدتی این رژیم را قطع کرده و مجدداً اضافه وزن پیدا می کنند^(۷۸،۷۹). ترکیب غذایی ایده آل بنا سالم نامشخص است غذاهای مسهل کاهش دهنده وزن خطرناکند و از غذاهایی که شامل مقدار کمی پروتئین، اسیدهای چرب لازم و ضروری، ویتامینها و مواد آلی باشند موثرتر نیستند^(۸۳) بر اساس اطلاعات جدید، اثرات تغذیه روی موربیدیتی، مشخص شده است غذا همراه با ورزش منظم شدت خطرات بیماریهای قلبی عروقی (هیپرلیپیدمی) را کم می کند^(۸۴) شواهدی وجود دارد که نشان میدهند مصرف غذاهای با چربی کم باعث کاهش وزن در کوتاه مدت شده و در صورت ادامه یافتن، وزن را در حد متعارف باقی نگاه می دارد^(۸۵).

درمان دارویی: داروهای سمپاتومیمتیک دارای اثر شبیه آفتمتازین فن ترمین (Phentermine)، فن مترازین (Phenmetrazine) فن دی مترازین (Phendimetrazine)، دی اتیل پروپیل (Diethylpropion)، مازیندول (Mazindol)، فنیل پروپانولامین (Phenylpropanolamin) غلظت مغزی کاتکول آمین ها را افزایش می دهند و با اثر مستقیم روی رستورهای کاتکول آمین، فعالیت سیستم β آدرنرژیک (باعث کاهش اشتها یا افزایش مصرف انرژی می شود) را افزایش داده و فعالیت سیستم α آدرنرژیک (باعث افزایش اشتها یا کاهش مصرف انرژی می شود) را کاهش میدهند. مصرف این داروها در افرادی که بیماری قلبی عروقی دارند مناسب نیست^(۷۲،۷۳).

چاقی در اماکن آکادمی و کاری شایع است ناخشنودی از تصویر بدن باعث ایجاد اختلالات سایکولوژیک در افراد چاق می شود. این اختلالات سایکولوژیک نامشخص هستند. افراد چاق بیشتر از افراد عادی دچار اختلالات هیجانی می شوند. بعضی از مطالعات نشان داده اند که افراد چاق اضطراب و افسردگی کمتری نسبت به افراد با وزن طبیعی دارند^(۱،۶۹).

درمان

درمان مفید و طولانی مدت چاقی اینگونه است که بتوان حداقل ۵٪ کاهش وزن ایجاد کرد و این کاهش وزن حداقل به مدت یکسال حفظ شود^(۷۰،۷۱). هدف از درمان چاقی باید کاهش موربیدیتی باشد نه رسیدن به استانداردهای زیبایی. افراد چاق باید شیوه زندگی اشان را تغییر دهند، بیشتر ورزش کنند و کمتر کالری دریافت نمایند. بطور کلی نگهداشتن وزن در حد پایین از طریق ورزش و غذا، نیاز به درمان طبی را مرتفع می سازد این امر بیشتر در افراد با چاقی خفیف جواب می دهد^(۷۲). با وجود انجام درمان طبی و جراحی، از سال ۱۹۵۰ تا کنون شیوع چاقی در حال افزایش است و نتایج درمان هم کافی نیست^(۷۳) حدود ۲/۳ از افرادی که وزن کم می کنند دوباره در طی یکسال چاق می شوند تقریباً همه افرادی که وزن کم کرده اند در طی ۵ سال دوباره چاق می شوند^(۷۴).

روشهای کاهش وزن عبارتند از: فعالیت فیزیکی، رژیم غذایی، داروها و جراحی^(۷۵).

فعالیت فیزیکی: افزایش فعالیت فیزیکی نه تنها باعث افزایش مصرف انرژی می شود بلکه بالانس غذا را نیز ایجاد می کند و ورزش، اشتها به غذاهایی که کربوهیدرات بالا دارند را افزایش داده و اشتها به غذاهای چرب را کم می کند. برنامه های درمان چاقی اگر همراه با فعالیت فیزیکی باشند مفیدترند. انواع مختلف ورزش ممکن است اثرات مختلفی بگذارد و ورزش متناوب (با شدت بالا و کم) نسبت به ورزش مداومی که فعالیت از حد متوسط کمتر باشد میزان بیشتری وزن و چربی را کاهش می دهد^(۷۶،۷۷). ورزش بخش اصلی برنامه کاهش وزن است افراد با اضافه وزن باید ورزش را بتدریج شروع کنند ابتدا با یکبار

چربی (در حدود ۳۰٪) باعث کاهش وزن می شود (۹۱، ۹۰، ۶۴).
تحقیقات بالینی مشخص کرده اند که Orlistat در بیماران که بیماریهای ناشی از چاقی دارند، مثل دیابت و هیپرلیپدمی مفید است و بدون خطر بودن و اثر بخش بودن آن ثابت شده است (۹۲، ۹۰).
اثرات جانبی آن بعلت بلوک کردن جذب چربی، بیشتر گوارشی می باشد. Orlistat جذب ویتامینهای محلول در چربی را مهار می کند بنابراین باید همراه با آن ویتامینهای محلول در چربی نیز مصرف شود. Orlistat بعنوان یک داروی مفید در افراد با $BMI \geq 30$ و یا افراد با $BMI > 27$ دارای دیگر ریسک فاکتورها به همراه تغییر در روش زندگی مثل تغذیه و ورزش مفید است (۹۱).
مطالعات مشخص کرده اند که تجویز لپتین باعث کاهش وزن در بعضی از موشهای دچار کمبود لپتین می شود، ولی بیشتر افراد چاق کمبود این هورمون را ندارند بلکه نسبت به آن مقاوم هستند، تجویز لپتین ممکن است در ثابت نگاهداشتن کاهش وزن مفید باشد (۸۸، ۹۸) با توجه به نقش مرکزی نوروپپتید Y در تنظیم عادات غذایی، آنتاگونیست این نوروپپتید ممکن است باعث کاهش وزن شود (۸۹).
بقیه درمانها در جدول زیر آورده شده است. هر نوع تجویز دارو باید همراه با ورزش ورژیم غذایی باشد.

جدول ۱: داروهای کاهش دهنده وزن

نام دارو	مقدار مصرف دارو روزانه بر حسب mg	مضرات دارو
داروهای مؤثر Sibutramin Phentermine Mazindol Orlistat	۵-۲۰ ۱۵-۳۰ ۱-۳ ۱۲۰-۳۶۰	سردرد، خشکی دهان، آنورکسی، بیوست، insomnia، ریت، فارنزیت (۹۸)، افزایش متوسط فشار خون سیستولیک و دیاستولیک (۳-۱ میلی متر جیوه) - تغییرات نبض (۹۹، ۱۰۰ و ۱۰۱) بی خوابی - نوروژ - Euphoria - بیماری درجه ای قلب (۷۳ و ۱۰۱) بی خوابی - نوروژ افزایش فشار خون (بطور نادر) (۷۳، ۱۰۲ و ۱۰۳) ترشحات چربی از رکتوم (۹۳) - نفخ - دفع مدفوع اورژانسی در ۲۷٪ موارد - کاهش ویتامینهای محلول در چربی (۹۲، ۹۴، ۹۵ و ۹۶).
داروهای با اثرات نامشخص Diethylpropion Fluoxetine	- ۶۰	بی خوابی - نوروژ - euphoria - افزایش فشار خون ریوی (۱۰۳ و ۱۰۵) ترمور - فراموشی - اختلال خواب - تعریق - تشنگی - اضطراب - اسهال - تهوع (۱۰۵، ۱۰۶ و ۱۰۷)
داروهای غیر مؤثر یا مضر Fenfluramine Dexfenfluramine Phenylpropanolamin	۶۰ - ۱۲۰ ۳۰ -	افزایش فشار خون ریوی (۱۰۸) - آسیب به سیستم عصبی مرکزی - افسردگی - بیماریهای درجه قلبی (۸۶) افزایش فشار خون ریوی - آسیب به سیستم عصبی مرکزی - افسردگی - اختلال حافظه (۸۶). افزایش خطر سکنه مغزی خونریزی دهنده در سه روز اول مصرف (۷۳)

داروهای سرتونرژیک: فن فلورامین (Fenfluramin)، دکس فن فلورامین (Dexfenfluramine) و فلوکستین (Fluoxetine) با باز جذب سروتونین باعث مهار اشتها می شوند و در طی ۵ تا ۶ ماه کاهش وزن ایجاد می کنند. این داروها فشار خون را بالا نمی برند و متابولیک ریت را کاهش نمی دهند و معمولاً بخوبی تحمل می شوند. در یک مطالعه ترکیب فن ترمین و فن فلورامین بر روی ۱۲۱ فرد مورد بررسی قرار گرفت و کاهش وزن متوسطی حدود ۱۱ کیلوگرم را بعد از ۲ سال و ۹/۴ کیلوگرم را در طی ۳ سال ایجاد کرد. ولی پس از قطع مصرف دارو بلافاصله افزایش وزن رخ داد (۸۶).
بر اساس مطالعات جدید مشخص شده استفاده از فن فلورامین و فن ترمین باعث بیماریهای درجه قلبی می شود (۸۷).
سیبوترامین داروی جدیدی است که هم اثرات نورآدرنرژیک و هم اثرات سروتونرژیک را دارد (۸۸).
داروهای جدیدتر شامل آگنوسیتها β -۳ آدرنرژیک و دیگر داروهای افزایش دهنده مصرف انرژی (مثل افدرین) و یک داروی مهار کننده لیپاز (تترا هیدرولپستاتین) که هضم و جذب چربی های خورده شده را مهار می کنند می باشند (۸۸).
اورلیستات (Orlistat) اولین دارو در گروه مهار کننده لیپاز برای درمان چاقی است. Orlistat با کاهش و مهار جذب

شوند چرا که امکان انسداد و بهم خوردن بالانس الکترولیت ها وجود دارد (۷۲).

جراحی در آمریکا در حال افزایش است و از ۲۰ هزار جراحی در ۵ سال گذشته به ۴۰ هزار در سال ۲۰۰۰ رسیده است بیش از نیمی از آمریکاییها چاق هستند (BMI بین ۲۵ تا ۲۹) و ۱۸٪ آنها BMI بالای ۳۰ دارند (۱۱۵). حدود ۸۰٪ از کسانی که جراحی شده اند زن بوده اند که بیشتر جوان و در سنین میانه قرار داشتند. افرادی که جراحی می شوند بیشتر افراد چاقی هستند که عوارضی مثل دیابت، فشار خون، نقرس، آرتروز و هیپرکلسترولمی دارند (۱۱۴).

پروفسور John Baxter در دانشگاه ولز ۱۴ هزار عمل جراحی افراد چاق را بررسی نموده و مشخص کرد که در طی ۱۲ ماه پس از گاستروپلاستی و باندهای ورتیکال معده و بای پس معده بطور متوسط ۵۳٪ از کل وزن و ۷۲٪ از اضافه وزن کاهش می یابد و درصد مورتالیته جراحی ۰/۱۷ در صد بر آورد کرد (۱۱۵).

نتیجه گیری: باید چاقی را یک بیماری خطرناک محسوب کرد و برای درمان آن هر چه زودتر اقدام نمود. همچنین باید عواملی را که موجب چاقی می شوند از بین برد و به مردم آموزش های لازم در مورد چاقی و عوارض ناشی از آن و نیز چگونگی مبارزه با این معضل اجتماعی، بهداشتی را داد تا در آینده جامعه متحمل مخارج هنگفت برای درمان بیماریهای ناشی از چاقی نشود و جامعه ای سالم داشته باشیم.

درمان جراحی: جراحی باریاتریک (Bariatric) یا کاهش وزن معمولاً در افرادی که $BMI > 40$ یا آنهایی که BMI بین ۳۵ تا ۴۰ دارند و دچار عوارض شده اند انجام می شود (۷۲، ۱۱۲). جراحی شامل چندین تکنیک است یک روش Bypass معده است که در آن بین قسمت ابتدای معده و لوپ روده آناستوموز ایجاد شده و به این ترتیب کل معده از دور خارج می شود. روش دیگر گاسترو پلاستی است که در آن قسمتی از معده بواسطه قرار دادن قسمت ابتدایی معده در روی قسمت خروجی آن حذف می شود هر دو روش باعث کاهش ظرفیت و در نتیجه تخلیه زودتر معده می شوند (۱۱۳). هر چند که جراحی باعث کاهش وزن، در طی مدت ۳ الی ۶ ماه می شود و امکان برگشت چاقی مجدد هم کم می باشد، ولی ممکن است عوارضی چون: ترشح از قسمت جراحی شده معده، انسداد مجرای خروجی معده و یا عدم بهبود زخم، عفونت زخم، پنومونی و ترومبوآمبولی وریدی ایجاد شود (۷۸، ۸۱، ۸۲).

شنتهای ژنوژنال باعث کاهش وزن می شوند و ۱۰ سال بعد از جراحی، وزن حدود ۸۰٪ بیماران ۱۰٪ کمتر از وزن قبل از عمل است. روش دیگر جراحی کوچک کردن معده است. گاسترو پلاستی، همراه و یا بدون بای پس روده ای، می تواند کاهش وزن را در ابتدا ایجاد کند. و اثر این روش ناشی از افزایش احساس سیری و کاهش حجم معده است (۷۲). مصرف زیاد از حد مایعات یا غذاهای روزانه اثر جراحی را خنثی می کند. بیمارانیکه می خواهند گاستروپلاستی شوند باید بادقت پیگیری

References

- 1- Despres J.P, Lemieux I & et al. *Treatment of obesity : need to focus on high risk abdominally obese patients*. BMJ 2001;322:716 (24 March)
- 2- Simonds.M:Who's Fit?Equinox 1995;81:39-50.
- 3- Wilding J, Senior lecturer in medicine:Sinence, medicine, and the future : *Obesity treatment* . BMJ, 1000-315 : 997;1997 .
- 4- National Institutes of Health , National Heart, Lung and Blood Institute.1998.
- 5- North American Association for the study of Obesity. Obesity: a national epidemic of the new millennium.(1999).
- 6- Foreyt J, Goodrick K : The ultimate triumph of obesity . The Lancet . 1995 ;346:134-135 .
- 7- Stern .M . *Epidemiology of Obesity and Its Link to Heart Disease* . Metabolism 1995 ;44 (9 suppli 3): 1-3 .

- 8- Olefsky .J.M : Obesity . In: Harrison's Principles of Internal Medicine (13th edition) Isselbacher et al Chapter 73. McGraw-Hill, Inc . New York , 1994.
- 9- Deslypere .J.P : Obesity and Cancer. *Metabolism* 1995 ; 44 (9 Suppl 3): 24-27.
- 10- Pi – Sunyer. F. *Medical hazards of obesity*. *Ann Intern Med*;1993;119:655-660.10
- 11- Bray .G.A, Bouchard .C, James .W.P.T, eds. *Handbook of obesity*. New York : Marcel Dekker , 1998.11
- 12- WHO Consultation on Obesity . Preventing and manging the global epidemic. Geneva: World Health Organization, 1997:1-276.
- 13- Terry . R . B , Stefanick . M . L , Haskell . W . L , Wood . P . D. *Contributions of regional adipose tissue depots to plasma lipoprotein concentrations in overweight men and women : possible protective effects of thigh fat*. *Metabolism* 1991;40:733-740 [Medline].
- 14- Pouliot .M.C , Despres . J. P, Nadeau . A, Tremblay . A , Moorjani . S , Lupien . P . J, et al . *Associations between regiona body fat distribution , fasting plasma free fatty acid levels and glucose toleance in premenopausal women*. *Int J Obes* 1990;14:293-302 [Medline].
- 15- Jung RT. Obesity as a disease. *Br Med Bull* 1997;53:307-21.
- 16- National Instites of Health. Clinical Guidelines on the identification , evaluation, and treatment of overweight and obesity in adult : the Evidence Report. Bethesda, MD : US Department of Health and Human Services, 1998.
- 17- University of York , NHS Centre for Review and Dissemination. A systematic review of the interventions for the prevention and treatment of obesity ,and the maintenance of weight loss. York : NHS Center for Reviews and Dissemination , 1997.
- 18- Guillaume . M, Lapidus . L , Beckers . F, Lambert . A , Bjarntorp . P. *Cardiovascular risk factors in children from the Belgian Luxembourg Province: the Belgian Luxemborg Child study*. *Am J Epidemiol* 1996;144:867 - 80.
- ۱۹- لاریجانی. ب، قانعی. م و همکاران «بررسی وضعیت نمایه توده بدنی در یک جمعیت منتخب کشور ایران در سال ۱۳۷۹» ویزه نامه ششمین کنگره بین المللی غدد درون ریز ایران
- ۲۰- مظفری. ح، کشاورز. ع و همکاران «بررسی شیوع چاقی در دانش آموزان پایه ابتدایی و رابطه آن با چاقی والدین در شهر یزد در سال تحصیلی ۷۸-۷۷» پایان نامه کارشناسی ارشد، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد.
- ۲۱- عزیزی. ف و همکاران «گزارش مرحله اول طرح آینده تکراند و لیبید تهران، مرکز تحقیقات غدد درون ریز و متابولیسم ۱۳۷۹»
- 22- Mokdad . A, et al. *The spread of the obesity epidemic in United States*. *Journal of the American Medical Association*, (1999) ;282(16), 1519-1522.
- 23- Maes . H, Neale . M . C, Eaves . L . J. *Genetic and environmental factor in relative body weight and human obesity*. *Behav Genet* 1997;27:325-351 Medline.
- 24- Stunkard.A . J , Harris . J . R, Pedersen . N . L , Mcclearn. G . E. *The body mass index of twins who have been reared apart*. *N Engl J Med* 1990;322:1483-1487 [Abstract].
- 25- Sorensen .T.I.A , Stunkard .A.J. *Overview of adoption studies*. In: *Bouchard C, ed. The genetics of obesity*. Boca Raton, FL: CRC Press, 1994: 49-61.
- 26- Ang .Q , Bing . C , AL-Barazanji .K, Mossakowaska . D . E , Wang . X, et al. *Interctions between leptin and hypothalamic neuropeptide Y nerurones in the control of food intake and energy homeotasis in the rat*. *Diabetes* 1997;56:335-41.[Medline].
- 27- Zhang .Y, Proenca .R, Maffei .M, Barone .M, Leopold. L, Friedman .J.M. *Positonal cloning of the mouse obese gene and its human analogue*. *Nature* 1994 ; 372 : 425 - 432.
- 28- Kernndy.A,Pan.Q,& Garvey .T . *The metabolic significance of leptin in human: gender-based differences in relationship to adiposity, insulin sensitivity, and energy expenditure*. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1997;

- 82, 1293-1300 .
- 29- Ahima . R , Prabakaran . D , Mantzoros . C . S , QU. D , Lowell . B , Maratos -Flier . E , & Flier. J. S . *Role of leptin in the neuroendocrine response to fasting* .Nature.1996 ; 252 – 382 , 250
- 30-.Bennett . B . D , Solar . G. P, Yuan . J.Q, Mathias . J , Thomas . G.R, & Matthews .W. *A role for leptin and its cognate receptor in hematopoiesis* . Current Biology 1998; 67,1170-1180.
- 31-.Bennett . P.A , Lindel . K , Karlsson . C , Robinson . I . C . A . F, Carlsson . L.M.S , & Carlsson . B . *Differential expression and regulation of leptin receptor isoforms in the rat brain: effects of fasting and estrogen* . Neuroendocrinology 1998; 67,29-36.
- 32-.Clapham .J.C , Smith . S.A, Moore .G.B.C , Hughes . M . G , Azam . H , Scott . A , & Jung. R . T: *Plasma leptin concentrations and ob gene expression in subcutaneous adipose tissue are not regulated acutely by physiological hyperinsulinaemia in lean and obese humans* .International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders.1997;21,179-183.
- 33-.Conway.G.S & Jacobs .H.S: *Leptin A hormone of reproduction* . Human Reproduction 1997; 12: 633 - 635.
- 34-.Garcia-Mayor Rv, Andrade M,Rios M, & et al: *Serum leptin levels in normal children: relationship to Age, gender, body mass index, pituitary-gonadal hormones and pubertal stage* . Journal of clinical Endocrinology and Metabolism 1997; 82 , 2849-28551 .
- 35-.Herberband . J . T, Blum. W & Barth . N: *Leptin levels in patients with anorexia nervosa are reduced in the acute stage and elevated upon short-term weight restoration* . Molecular Psychiatry 1997;2, 330-334.
- 36-.Kiess. W , Englaro. P, Hanitsch . S , Rascher . W , Attanasio . A & Blum . W . F : *High leptin concentrations in serum of very obese children are further stimulated by dexamethasone* . Hormone and Metabolic Research 1996; 28 708-710
- 37-.Landt . M , Lawson . G. M , Helgeson .J.M, Davila-Roma . V.G , Ladenson . J.H , Jaffe . A. S & Hickner . R. C . *Prolonged exercise decreases serum leptin concentrations* . Metabolism 1997; 46,1109-1112
- 38-.Segal . K , Landt . M & Klen . S .*Relationship between insulin sensitivity and plasma leptin concentration in lent and obese men* .Diabetes 1996; 45,987-991.
- 39-.Caro . J , Sinha . M . K , Kolacynski . L. W , Zhang . P . L , Considine . R.V. *Leptin: the tale of an obesity gene* Diabetes 1996;45: 1455-62.
- 40-.Lee .G.H , Proenca . R , Montez .J.M et al. *Abnormal splicing of the leptin receptor in diabetic mice* . Nature 1996;379:632-35 .
- 41-.Zimmet . P, Hodge . A , Nicolson . M & et al: *Serum Leptin concentration, obesity, and insulin resistance in Western Samoans* . cross sectional study. BMJ 1996;313:965-969.
- 42- Caro . J.F, Sinha .M.K, Kolaczynski .J.W, Zhang .P.L & Considine .R.V . *Leptin : the tale of an obesity gene* . Diabetes 1996; 45, 1455-1462.
- 43- Shimabukuro . M , Koyama . K ,Chen . G et al. *Direct antidiabetic effect of leptin through triglyceride depletion of tissues* . Proc Natl Acad Sci usa 1997; 94: 4637-41.
- 44- Zhang .Y , Proenca . R , Mffei . M , Barone . M, Leopold . L, Friedman . J.M . *Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue* . Nature 1994.372:425-432.
- 45- Pelleymounter .M.A , Cullen .M.J, Baker .M.B, Hecht .R, Winters .D, Boone .T, Collins . *Effects of the obese Gene product on body Weight Regulation in ob/ob Mice* . Science 1995;540-543.
- 46- Halaas .J.L , Gajiwala .K.S , Maffei . M , Cohen .S.L , Chait . B , Rabinowitz . D . *Weight-Reducing Effects of the Plasma by the obese Gene* . Science 1995;269:543-546.
- 47- Campfield.L.A,Smith.F.J,GuisezY,Devos. R, Burn.P:*Recombinant Mouse OB Protein: Evidence for a Peripheral Signal Linking Adiposity and Central Neural Networks*.Science

- 1995;269:546-549.
- 48- Maffei . M , Halaas . J , Ravussin . E , Pratly .R .E , Lee . G. H , Zhang . Y , Fei . H , Kim . S , Lallone .R . *Leptin levels in human and rodent: Measurement of plasma leptin and ob RNA in obese and weight - reduced subject.* Nature MEDICINE. 1995;1(11):1155-1161.
- 49- Considine .R.V , Sinha .M.K , Heiman . M. L , Kriauciunas . A , Stephens .T.W , Nyce .M.R , Ohannesian .J.P . *Serum Immunoreactive-Leptin Concentrations in Normal-Weight and Obese Humans.* The New England Journal of Medicine. 1996; 334 (5) : 292 – 295 .
- 50- Chen .H , Charlat .O , Taraglia .L.A , Woolf .E.A , Weng . X , Ellis . S.J , Lakey .N.D . *Evidence That the Diabetes Gene Encodes the Leptin Receptor: Identification of a Mutation in the Leptin Receptor Gene in db/db Mice.* Cell 1996 ; 84:491-495.
- 51- Rohner-Jeanrenaud . F , Jeanrenaud . B . *Obesity, Leptin and the Brain.* The New England Journal of Medicine 1996; 334(5): 324-325.
52. Jeffery S , Daniel W: Eating disorders: *Obesity and Nervosa and Bulimia nervosa in wilson Foster.* Kronenberg williams textbook of Endocrinology 1998;1061-65.
- 53- Wing . R . *Behavioral treatment of severe obesity.* AM J Clin Nutr 1992;55:545-51S.
- 54- Alemzadeh . R . Medical callege of Wisconsin. *Childhood obesity causes Diabetes and other Health oroblems.*Disclaimer Notice 29June 2000.
- ۵۵- افخمی . م ، وحیدی . س و همکاران « بررسی شاخصهای اپیدمیولوژیک بیماری دیابت نوع بزرگسالان در گروه سنی ۳۰ سال و بالاتر در جامعه شهری استان یزد در سال ۷۷ ، مجله دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد ، سال ۹ ، شماره اول ، بهار ۱۳۸۰ ، ص ۲۷-۲۲ .
- 56- Vantitallie . T . B , Lew . E . *Assessment of morbidity and mortality risk in the overweight patient .* In: Treatment of the Seriously Obese Patient.New York,NY:Guilford Press;1992:3-32 .
- 57- National Institues of Health. Heart Healthy Handbook for Women.NIH Publication . 1998 ; 98 – 2720 , 23-24.
- 58- Lemieux . S , Prudhomme . D , Tremblay . A , Bouchard . C , Despres . J . P . *Anthropometric correlates to changes in visceral adipose tissue over 7 years in women .* Int J Obes Rrlat Metab Disord 1996;20 618-624[Medline.]
- 59- Kissebah .A.H , Freedman . D. S , Peiris . A.N . *Health risks of obesity.* Med Clin North Am 1989;73:111-138[Medline].
- 60- Pyorala . K , Laakso . M , Uusitupa . M . *Diabetes and atherosclerosis: an epidemiologic view.* Diabetes Metab Rev 1987;3: 463-524 [Medline.]
- 61- Poulriot . M.C , Despres .J.P , Nadeau .A , Moorjani .S et al . *Visceral obesity in men . Associations with glucose tolerance, plasma insulin, and Lipoprotein levels.* Diabetes 1992;41: 826-834 [Medline.]
- 62- Castelli .W.P. *Epidemiology of coronary heart disease: the Framingham study .* Am J Med 1984; 76:4-12 [Medline.]
- 63- Despres . J . P , Moorjani . S , Lupien . P . J , Trembly . A , Nadeau . A , Bouchard . C . *Regional distribution of body fat, plasma lipoproteins, and cardiovascular disease.* Arteriosclerosis 1990; 10 : 497 - 511 [Abstract.]
- 64- Han .T.S , Vanleer .E.M , Seidell .J.C , Lean .M.E. *Waist circumference action levels in the identification of cardiovascular rick factors: prevalence study in a radom sample.* BMJ 1995;311: 1401-1405
- 65- Baron .R.B. *Current Medical Diagnosis & Treatment , 38 th ed. Stamford,CT:Appleton & Lang, 1999;1184-1188.*
- 66- Baeten .J.M , Bukusi .E.A , Lambe . M . *Pregnancy complications and outcomes among overweight and obese nuiliparous women.* Am J Public Health 2001 Mar; 91 (3): 436-40
- 67- Koplan .J.P & Dietz .W.H. *Caloric imbalance and public health policy.* Journal of the American Medical Association.1999 ; 282(16),1579-1581.
- 68- Vaughan .R.W , Conahan .T.J. *Cardiopulmonary consequences of morbid obesity.* Life Sci 1980; 26: 2119-2127.

- 69- Block .A.J, Boysen .P.G, Wynne .J. W . *Sleep apnea, hypopnea and oxygen desaturation in normal subjects: a strong male predominance.* N Engl J Med 1979;300:513-517
- 70- National Heart , Lung, and Blood Institute. Clinical guidelines on the identification , evolution, and treatment of overweight and obesity in adult: the evidence report. *Obes Res.* 1998;6(suppl 2): 51s-210S.
- 71- Drew . A , Thomas . A , Wadden . P.H.D . *Treating the obese patient.* Copyright 1998 American Association. 1999;156-167.
- 72- Brownell .K.D, Fariburn .C.G, eds. *Eating disorders and obesity a comprehensive handbook.* New York Guilford Press, 1995.
- 73- Long-term pharmacotherapy in the management of obesity National Task Force on the Prevention and Treatment of obesity. *JAMA* 1996;276 1907-15.
- 74- Methods for voluntary weight loss and NIH Technology Assessment Conference Panel Consensus Development Conference, 30 March to 1 April, 1992. *Ann Intern Med* 1993;119 764-70.
- 75- Goldsmith C, MPA. Obesity: Epidemic of the 21 st century? 1999.
- 76- Tremblay. A , Buemann. B . *Exercise-training, macronutrient balance and body weight control .* Int J Obes Relat Metab Disord 1995;19 79-86.
- 77- Tremblay .A, Simoneau .J.A, Bouchard .C. *Impact of exercise intensity on body fatness and skeletal muscle metabolism .* Metabolism 1994;43 814-8.
- 78- Nutrition & School Feeding. Chapter 13 Nutrition. 1998.
- 79- National Livestock and Meat Board . Food Guide Pyramid. Chicago, III: National Livestock and Meat Board; 1993.
- 80- American Diabetes Association , Exchange Lists for Meal Planning. Chicago, 1995.
- 81- Lantigua RA, Amatruda JM, Biddle TL, Forbes GB, Lockwood DH. Cardiac arrhythmias with a liquid protein diet for the treatment of obesity. *N Engl J Med* 1980;303 735-8.
- 82- Sours HE, Frattali VP , Brand CD, et al. *Sudden death associated with very low calorie weight reduction regimens.* *Am J Clin Nutr* 1981;34 453-61.
- 83- Felig. P. Four questions about protein diets. *N Engl J Med* 1978;298 1025-6.
- 84- Frank .G.C, Berenson. G.S, Webber .L.S. *Dietary studies and the relationship of diet to cardiovascular disease risk factor variables in 10-year-old children the Bogalusa Heart Study.* *Am J Clin Nutr* 1978;31 328-40.
- 85- Sheppard. L, Kristal .A.R, Kushi .L.H. *Weight loss in women participating in a randomized trial of low-fat diets .* *Am J Clin Nutr* 1991;54 821-8.
- 86- Weintraub . M . *Long-term weight control study conclusions.* *Clin Pharmacol Ther* 1992;51 642-6.
- 87- Abenhaim. L , Moride . Y, Brenot . F et al. *Appetite-suppressant drugs and the risk of primary pulmonary hypertension.* *N Engl J Med* 1996;335 606-16.
- 88- Considine .R.V , Sinha . M.K , Heiman .M.L et al. *Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans.* *N Engl J Med* 1996;334 292-5.
- 89- Rosenbaum. M , Nicolson . M , Hirsch . J, et al. *Effects of gender, body composition, and menopause on plasma concentrations of leptin.* *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81 3424-7.
- 90- Jacqui .W . *Obesity drug endorsed by NICE.* *BMJ* 2001;322: 637(17 March).
- 91- Lucas .K.H, Kaplan-Machlis .B. *Orlistat- a novel weight loss therapy.* *Ann Pharmacother* 2001 Mar; 35 (3): 314-28.
- 92- National Institutes of Health, National Health, Lung and Blood Institute. Clinical guidelines on the identification, evaluation and treatment of overweight and obesity in adult. 1998.
- 93- Orlistat: no hurry . *Can Fam physician* 1999;45: 2331-2351 [Medline.]
- 94- Hauptman . J , Lucas . C, Boldrin . M.N, Collins .H , Segal .K.R . *Orlistat in the long -*

- term treatment of obesity in primary care settings.* Arch Fam Med 2000;9: 160-167 [Medline].
- 95- Lindgarde .F. *The effect of orlistat on body Weight and coronary heart disease risk profile in obese patients: the Swedish Multimorbidity Study .* J Int Med 2000; 248:245-254 [Medline].
- 96-Finer .N, James .W.P.T, Kopelman .P.G, Lean .M.E.J, Williams. G. *One-year treatment of obesity : a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre study of orlistat, agastrointestinal lipase inhibitor.* Int J Obes 2000;24:306-313.
- 97- Pele .R . *Caution when using oral contraceptive pill with Orlistat.* Isr Med Assoc J .2000; 2;712.
- 98- .Luqe . C. A , Rey . J. A . Sibutramine .A *serotonin-norepinephrine reuptake-inhibitor for the treatment of obesity.* Ann Pharmacother 1999; 33 , 978-968 .Medline.[
- 99- McMahon .F.G , Fujioka .K , Singh . B .N , et al . *Efficacy and safety of sibutramine in obese white and African American patients with hypertension: a 1-year, double-blind, placebo-controlled multicenter trial.* Arch Int Med 2000; 160: 2185-2191[Medline].
- 100- Rolls .B.J , Shide . D. J , Thowart .M.L, Uibrech .J.S. *Sibutramine reduces food intake in non-dieting women with obesity.* Obes Res. 1998;6:1-11.
- 101- Lean .M.E.J. *Sibutramin : a review of clinical efficacy.* Int J Obes. 1997;21(suppl 1):S30-S36.
- 102- Hagiwara . M , Tshida . A , Hyakkoku . M et al . *Delayed onset of pulmonary hypertension associated with an appetite suppressant, mazindol; a case report .* Jpn Circ 2000;64:218-22[Medline].[
- 103- Thmas . S.H , Butt .A.Y, Corris. P.A et al . *Appetite suppressants and primary pulmonary hypertension in the United Kingdom.* Br Heart J 1995; 74:660-663.
- 104- .Little .J.D, Romans .S.E. *Psychosis following readministration of diethylpropion: a possible role for kindling.* Int Clin Psychopharmacol 1993;8:67-70.
- 105- Goldstein.D.J, Rampey. A.H , Enas ,G,G et al. *Fluoxetine: arandomized clinical trial in the treatment of obesity.* Int J Obes 1994; 18:129-135.
- 106- Mulrow . C . D , Williams . J . W , Trivedi .M et al. *Treatment of depression –newer pharmacotherapies.* Psychopharmacol Bull 1998; 34: 409-795.
- 107- Poston .W.S , Foreyt. J.P. *Scientific and legal issues in fenfluramin /dexfenfluramin litogation.* J Texas M ED 200;96: 48-56.
- 108- Connolly. M . H , Crary. J . L ,Mcgoon. M . D et al. *Valvular heart disease associated with fenfluramine - phentermin.* N Engl J Med 1997; 337 : 581-588.
- 109- Gardin.J.M ,Schumacher. D, Constantine . G , et al . *Valvular abnormalities and cardiovascular status following exposure to dexfenfluramine and phentermine/fenfluramin .* JAMA 2000 ; 283 : 703-709.
- 110- Weissman .N.J, Tighe .J.F, Gottdiener .J.S, Gwynne. J.T. *An assessment of heart-valve abnormalities in obese patients taking dexfenfluramin , sustained-release dexfenfluramin, or placebo. Sustained relese dexfenfluramine study group.* N Engl J Med 1998; 339:725-732.
- 111- Horwitz .R.I , Brass .L.M , Kernan .W.N, Viscoli .C.M. *Phenylproanolamine and risk of hemorrhagic stroke:final report of the hemorrhagic strok project.* Accessed 2 Mar 2001.
- 112- Kral .J. *Surgical intervention of obesity .* In : Brownell KD, Fairburn C, eds. *Eating Disorders and Obesity : A Comprehensive Handbook .* New York , NY: Guilford Press; 1995:510-515.
- 113- Stunkard .A.J , Stinnet. J.L , Smoller . J. *Psychological and social aspects of the surgical treatment of obesity .* Am J Psychiatry. 1986;143-417-429.
- 114- *Obesity surgery grows in popularity in the US.* BMJ 2000;321:980(21 October).
- 115- John Baxter : *Obesity surgery- another unmet need.* BMJ 2000 ;321:523-524.