

درمان دارویی در نوجوانان چاق

زینت سالم^۱، محسن رضاییان^۲

تاریخ دریافت مقاله:

تاریخ پذیرش مقاله:

۱. مربی پزشکی اجتماعی، مرکز تحقیقات محیط کار، دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان

۲. دانشیار پزشکی اجتماعی، مرکز تحقیقات محیط کار، دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان

چکیده

زمینه و هدف: در نوجوانان شدیداً چاق، درمان‌های رفتاری و تغذیه‌ای موفقیت چندانی ندارد از همین رو استفاده از داروها در درمان کودکان و نوجوانان شدیداً چاق از رویکردهای جدید می‌باشند. هدف از این مطالعه بررسی مداخلات دارویی انجام شده در درمان کودکان چاق بود.

مواد و روش کار: برای دستیابی به مقالات مربوط به این مطالعه کلمات چاقی، نوجوانی، درمان و داروهای ضد چاقی در سایت‌های PubMed، کتابخانه دیجیتال پزشکی ایران، Iran Medex، SID، Magiran جستجو شد و کلیه مقالات چاپ شده به زبان‌های انگلیسی و فارسی که قابل دسترسی بودند در سال‌های ۲۰۱۰-۲۰۰۰ وارد مطالعه شدند. مقالاتی که در آن‌ها مداخلات در درمان عوارض خوردن، دیابت نوع II یا چاقی ناشی از سندرم‌های ثانویه دیگر انجام شده بودند، حذف گردیدند.

یافته‌ها: ۱۲ مقاله به صورت کارآزمایی‌های بالینی کوتاه‌مدت و یا با پیگیری‌های طولانی‌مدت یافت شد. در این مطالعات اثرات مثبت سیبوترامین در بعضی مطالعات نشان داده شد، هر چند که بعضی عوارض جانبی نیز گزارش کردند. در مورد داروی اورلیستات کاهش وزن معنی‌دار گزارش شده بود اما عوارض گوارشی نیز مشاهده گردیده بود. هیچ یک از مطالعات بیشتر از یکسال بیماران را پیگیری نکرده بودند. در مورد متفورمین احتیاج به مطالعات بیشتر احساس می‌گردد.

بحث و نتیجه‌گیری: FDA فقط دو داروی سیبوترامین و اورلیستات را تصویب نموده است که اثرات جانبی طولانی‌مدت و ایمن بودن آن‌ها هنوز ناشناخته است اما به نظر می‌رسد داروهای اورلیستات برای کودکان ۱۲ سال و بالاتر و سیبوترامین برای سنین ۱۶ سال و بالاتر کاربرد داشته باشد.

کلیدواژه‌ها: چاقی، نوجوانی، درمان، مداخله و داروهای ضد چاقی

مقدمه

در ۴۳/۷۶ درصد کودکان ۱۴-۱۲ ساله دارای اضافه وزن سندرم متابولیک مشاهده شد.^۱ در بررسی انجام شده در ایران ۳/۹ درصد دختران نوجوان چاق دارای سندرم متابولیک بودند.^۱ اثرات روانی چاقی افسردگی، ضربه‌های احساسی، بدنامی (Stigmatization) و تبعیض (Discrimination) می‌باشد.^۲ با توجه به شیوع فزاینده چاقی، عوارض، مشکل بودن و ناموفق بودن درمان‌های رفتاری و تغذیه‌ای، استفاده از رویکردهای جدید دارویی در سال‌های اخیر پیشنهاد شده است. این مطالعه برای بررسی مداخلات دارویی انجام شده در درمان نوجوانان شدیداً چاق از سال ۲۰۱۰-۲۰۰۰ طراحی گردید.

روش کار

با جستجو در سایت‌های PubMed، کتابخانه دیجیتال پزشکی ایران Iran Medex، Magiran و SID کلیه مقالات چاپ شده در این زمینه با روش مداخله‌ای، مروری و کارآزمایی‌های بالینی در سال‌های ۲۰۱۰-۲۰۰۰ وارد مطالعه شدند. برای دستیابی و ارزیابی عمیق منابع اطلاعاتی از کلیدواژه‌های چاقی، نوجوانی، درمان و داروهای ضد چاقی در سایت‌های فارسی و واژه‌های انگلیسی Obesity, Adolescent, Treatment, Interventional, Anti obesity drug در این سایت‌ها جستجو گردید. از ۱۰۰ مقاله به دست آمده حدود ۱۲ مقاله به صورت کارآزمایی‌های بالینی کوتاه مدت و یا با پیگیری‌های طولانی مدت بودند (۶ مقاله مربوط به سیبوترامین، سه مقاله مربوط به اورلیستات و سه مقاله مربوط به متفورمین). مقالات با زبان انگلیسی و فارسی در این مطالعه وارد شدند. در مورد دارو درمانی هیچ مقاله فارسی یافت نشد. مطالعاتی که مداخلات در درمان عوارض خوردن، دیابت نوع دو یا چاقی ناشی از سندرم‌های ثانویه دیگر انجام شده بودند، حذف گردیدند.

چاقی به وزن بالاتر از وزن مطلوب یا وزن سلامتی اطلاق می‌شود که به علت تجمع بیش از حد چربی در بدن ایجاد می‌شود. اضافه وزن و چاقی کودکان بیشتر در مناطق شهری مشاهده می‌شود.^۱ بروز چاقی ممکن است در هر سنی روی دهد اما شیوع آن در کودکان و افراد جوان به شدت در حال افزایش است.^۲ شایع‌ترین نتایج چاقی عوارضی از قبیل خطر بیماری‌های زودرس و افزایش مرگ و میر در دوران بعدی زندگی، می‌باشد.^۳ کودکان چاق در خطر بالای پیشرفت سندرم متابولیک، دیابت نوع دو و بیماری‌های قلبی عروقی هستند.^۴ علاوه بر آن عوارضی از قبیل فشارخون، اختلالات لیپیدی، هیپرتروفی بطن چپ، آترواسکلروز،^۵ آپنه، سنگ کیسه صفرا^۶ و بیماری کبد چرب غیر الکلی را نیز شامل می‌شود.^۵ هم چنین ایزوله شدن اجتماعی یکی دیگر از عوارض شایع چاقی محسوب می‌شود. اضافه وزن قبل از سن ۸ سالگی باعث می‌شود که BMI فرد در دوره بزرگسالی در حد بیماری و برابر ۴۱ قرار گیرد، اما در افرادی که چاقی آنان در دوره بزرگسالی شروع می‌شود، میزان BMI برابر ۳۵ خواهد بود.^۶ نتایج یک بررسی روی کودکان نشان داد که بیشتر از ۶۰ درصد کودکان دارای اضافه وزن، حداقل یک فاکتور خطر برای بیماری قلبی عروقی نظیر افزایش فشارخون یا اختلال لیپیدمیک یا اختلال در انسولین سرم را دارا هستند و ۲۵ درصد دو عامل خطر یا بیشتر را دارا بودند.^۷ در مطالعه‌ای که در سال ۸۷ در یکی از شهرهای جنوب شرق ایران انجام شد ۶/۴ درصد کودکان دارای چاقی شکمی و ۱۱/۸ درصد دارای پرفشاری خون سیستولیک بودند.^۸ Ann Jessup^۸ نشان داد که در میان کودکان ۸-۱۱ ساله دارای اضافه وزن، ۶/۵ درصد آنان سه فاکتور خطر یا بیشتر سندرم متابولیک را دارا هستند.

شیوع چاقی

تا سال ۲۰۱۰ تقریباً ۴۱ درصد کودکان در مناطق مدیترانه شرقی، ۳۸ درصد در منطقه اروپایی، ۲۷ درصد در منطقه پاسیفیک غربی و ۲۲ درصد در منطقه جنوب شرقی آفریقا چاق بودند.^۱ در حال حاضر ۱۵۵ میلیون کودک دارای اضافه وزن و ۴۵ میلیون کودک چاق در جهان در حال زندگی می‌باشد این مشکل منحصر به آمریکا نبوده و در مناطق آسیایی نیز وجود دارد.^{۱۱} در بررسی Eduardo ۲۱/۲ درصد کودکان و نوجوانان ۱۱-۲۴ سال مکزیکی چاق گزارش شدند.^{۱۲} در بررسی‌های انجام شده در ایران سوتغذیه از نظر کمبودها و بیش تغذیه‌های مطالعه شده اما در دهه اخیر چاقی بیشتر از کم وزنی گزارش شده است در دو مطالعه انجام شده در جنوب شرق ایران شیوع چاقی در کودکان ۲۱/۱ درصد و در نوجوانان ۱۳/۶ درصد بود.^{۱۳،۱۴}

ارزیابی اولیه در تشخیص چاقی برای درمان

برای درمان، تشخیص اولیه، درجه و نوع چاقی مهم است. بنابراین ابزار اندازه‌گیری برای تشخیص و درجه‌بندی چاقی و موارد پرخطر آن که برای غربالگری کاربرد دارد. اندازه‌گیری‌های تن‌سنجی با استفاده از اندازه‌گیری قد و وزن می‌باشد.

برای تعیین میزان و توزیع چربی بدن از اندازه‌گیری دور کمر استفاده می‌شود. جدیدترین معیار تن‌سنجی در کودکان استفاده از نمودارهای نمایه توده بدن است که در سال ۲۰۰۰ میلادی توسط مرکز کنترل و پیشگیری بیماری‌ها (CDC (Centers for Disease Control ارائه شده است. در پانل کارشناسان کمیته درمان چاقی برای کودکان ۱۸-۲ سال تقسیم‌بندی جدیدی ارائه شده است و BMI بیشتر و مساوی ۸۵ به‌عنوان اضافه وزن و BMI بیشتر و مساوی ۹۵ به‌عنوان چاقی، تعریف شده است و صدک بیشتر و مساوی ۹۹ به‌عنوان مرز تشخیص چاقی شدید توصیه می‌شود.^۵

اندازه‌گیری دور کمر برای تعیین کودکانی است که در پروفایل خطر بیماری قلبی-عروقی قرار دارند.^{۱۵} در جداول ارائه شده توسط فدراسیون بین‌المللی دیابت صدک مساوی یا بیشتر از ۹۰ بر حسب سن و جنس به‌عنوان چاقی شکمی محسوب می‌شود.^۴ دسترسی به این اطلاعات در زمینه‌های بالینی پیشرفت‌هایی را برای مطالعات بعدی فراهم می‌کند.^{۱۶}

اندازه‌گیری پارامترهای بیوشیمیایی

استفاده از پارامترهای آزمایشگاهی مقرون به صرفه نیست، ولی برای تایید اندازه‌گیری‌های تن‌سنجی قابل استفاده می‌باشند. پارامترهای آزمایشگاهی شامل قند ناشتا، کلسترول توتال، LDL، HDL، TG، نسبت کلسترول توتال به HDL کلسترول، آنزیم‌های کبدی و آنالیز اداری می‌باشد. در مرحله اول به‌ویژه با چاقی مرکزی اندازه‌گیری قند و چربی لازم است در مرحله دوم آزمایش مربوط به، آنزیم‌های کبدی و کلیوی بایستی انجام شوند.^{۱۵}

ارزیابی عوارض روانی و افسردگی

۶۰-۲۰ درصد افراد چاق مبتلا به افسردگی می‌باشند. در غربالگری افراد چاق این عارضه در مرحله دوم بررسی قرار می‌گیرد. در این بیماران

مصرف داروهای ضدافسردگی باعث اجتناب از مصرف بعضی از درمان‌های فارماکولوژیک مربوط به داروهای کاهش وزن می‌شود.^{۱۵}

اهداف کاهش وزن

تامین رشد و تکامل طبیعی کودک همراه با کاهش همزمان در چربی و وزن بدن از مهمترین اهداف است. برای بیشتر کودکان کنترل و نگهداری وزن از اهداف اولیه محسوب می‌شود. برای این هدف شروع کاهش وزن حدود ۴۵۰ گرم به‌ازای هر ماه از اهداف اولیه می‌باشد. اهداف طولانی مدت درمان، این است که BMI کودک زیر صدک ۸۵ برای سن و جنس برسد. هیپرلیپیدمی، هیپرانسولینمی، آکانتوزیس نیگرکانس و فشارخون بایستی ارزیابی شود.^۷

درمان چاقی در کودکان و نوجوانان

درمان چاقی مشکل و پرهزینه است.^۴ تحقیقات جدید دیدگاه‌های نوینی را براساس تنظیم فیزیولوژیک بدن تعیین نموده‌اند، با این وجود درمان چاقی در کودکان ناموفق بوده است.^۳ یک رویکرد جامع رفتاری مؤثرترین درمان است. اما بیشتر مطالعات میانگین کاهش وزن را فقط ۴-۱ کیلوگرم گزارش کرده‌اند. هر چند شرکت کنندگان در انتهای درمان، چاق باقی می‌مانند.^{۱۷} کودکان از نظر بیولوژیکی، رفتاری، اجتماعی و مرحله رشدی و تکامل بیولوژیکی سن، با بزرگسالان متفاوت هستند.^۵ اختلاف درمان کودکان چاق با بالغین در ارتباط با شرایط خاص فیزیولوژی کودکان، رشد، بلوغ، تکامل، توزیع چربی، عوارض همراه با چاقی، اثرات جانبی داروها، فاکتورهای روانی، تکامل ادراکی، فاکتورهای تحریکی و انگیزش، تصور آنان از وضعیت بدن، ظرفیت آنان در توجه کوتاه مدت، فقدان علاقه به بهداشت، پذیرش رفتارهای مخاطره‌آمیز و اثرات محیطی (کنترل خانواده، مدرسه، محیط صرف غذا، گروه‌های در حال تغییر، تاثیر تبلیغات، دسترسی به فرصت‌ها و فعالیت‌های نشستی) می‌باشد.

مطالعات انجام شده در زمینه دارو درمانی در نوجوانان چاق

در مورد مصرف داروهای کاهش وزن برای کودکان قبل از سن بلوغ اطلاعات کافی در دسترس نیست و استفاده از داروها در این گروه با کارآزمایی‌های بالینی نظارت شده باید انجام شود.^{۱۵} دو داروی سیبوترامین و اورلیستات بر دریافت انرژی، اشتها و تغییر در مصرف انرژی و جذب مواد مغذی تاثیر دارند.^{۱۸} اورلیستات با عدم جذب چربی موجب اختلالات گوارشی شامل استئاتوره، نفخ کرامپ و بی‌اختیاری دفع می‌شود. سیبوترامین یک بلوکه‌کننده باز جذب مونوآمین است که سیگنال‌های آدرنرژیک سروتونرژیک و دوپامینرژیک را در مغز زیاد و اشتها را مهار می‌کند اثرات جانبی این دارو افزایش فشارخون و ضربان قلب است.^۵ در حال حاضر داروهای دیگری به غیر از اورلیستات و سیبوترامین نیز وجود دارند که با مکانیزم عمل آن‌ها شناخته شده نیست یا هنوز در فاز تحقیقات بالینی می‌باشند و در دهه‌های آینده ممکن است قابل دسترسی باشند.^{۱۹} کار گروه پانل درمان چاقی سؤالات مهمی را هنوز بدون جواب گذاشته است که به شرح زیر می‌باشند.

۱- کدام بیماران از نظر سن، سطح BMI، حضور عوارض همراه بهترین

سیبوترامین ثابت باقی ماند. تغییر در درصد چربی بدن بین دو گروه تفاوتی نداشت.^{۲۱} Cozza و همکاران اثر سیبوترامین را روی سیری بررسی کردند. زیرا این ماده برخلاف مواد آنورکتیک (ضد اشتها) دریافت غذا را با تحریک مرکز سیری کاهش می‌دهد. در این بررسی که به روش دوسوکور، تصادفی شده روی نوجوانان انجام شد، تاثیر ۱۰ میلی‌گرم سیبوترامین با دارونما مقایسه گردید. اما این دارو روی سیری اثری نداشت.^{۲۲} Godoy کفایت و بی‌خطر بودن سیبوترامین را در نوجوانان چاق بررسی نمود. وی در یک کارآزمایی بالینی ۶۰ نوجوان سن ۱۷-۱۴ سال را به مدت ۶ ماه تحت درمان قرار داد. در شش ماه اول نمونه‌ها دارونما را همراه با رژیم کم کالری دریافت نموده و برای آنان افزایش فعالیت با یک برنامه منظم ورزشی نیز توصیه شد. در شش ماه دوم نمونه‌ها به دو گروه دریافت‌کننده سیبوترامین و دارونما تقسیم شدند. گروه سیبوترامین $10/3 \pm 6/6$ کیلوگرم و گروه دارونما $2/5 \pm 2/4$ کیلوگرم وزن از دست دادند. میانگین BMI در گروه سیبوترامین به‌طور معنی‌داری کاهش یافت هیچ عارضه‌ی جانبی از نظر اکوکاردیوگرافی، فشارخون، ضربان قلب در گروه مورد مشاهده نشد.^{۲۳}

Rober و همکاران در یک کارآزمایی بالینی رفتاردرمانی همراه با سیبوترامین را در درمان نوجوانان چاق بعد از سن بلوغ ۱۷-۱۳ سال بررسی نمودند. در شش ماه اول در گروه تجربی کاهشی در وزن و شاخص توده بدن ایجاد شد به ترتیب $7/8$ کیلوگرم و $8/5$ درصد در حالی که در گروه شاهد $3/2$ کیلوگرم در وزن و 4 درصد در BMI کاهش مشاهده شد. احساس سیری در گروه تجربی کاهش معنی‌داری نشان داد. از ماه هفتم تا دوازدهم در گروه دریافت‌کننده سیبوترامین $0/8$ کیلوگرم افزایش وزن مشاهده شد. این محققین عقیده دارند داروهای کاهنده وزن بایستی فقط به‌طور تجربی در نوجوانان و کودکان استفاده شوند.^{۱۷} Budd و همکاران در یک کارآزمایی بالینی ۳۴ پسر و دختر آفریقایی ساکن در آمریکا و ۴۵ قفقازی با سن ۱۷-۱۳ سال را به دو گروه رفتاردرمانی بر پایه خانواده همراه با سیبوترامین و دارونما تحت درمان قرار دادند. در ماه ششم درصد تغییر در BMI و کاهش وزن به‌طور معنی‌داری در گروه کنترل قفقازی بیشتر بود. در حالی که در آفریقایی‌ها بین گروه تجربی و گروه شاهد اختلاف آماری معنی‌داری مشاهده نشد اما بدون در نظر گرفتن گروه درمانی آن‌هایی که بیشتر از 5 درصد BMI اولیه را از دست داده بودند دور کمر آنان به‌طور معنی‌داری کاهش یافت. در گروه تجربی قفقازی‌ها سیبوترامین توانست کاهش معنی‌داری در تری‌گلیسرید، لیپوپروتئین با دانسیته بالا، گلوکز، انسولین و میزان مقاومت به انسولین و در آفریقایی‌ها فقط کاهش معنی‌داری در تری‌گلیسرید، انسولین و مقاومت به انسولین ایجاد کند. داروی سیبوترامین همراه با رفتاردرمانی توانست تغییرات مفیدی را در فاکتورهای خطر بیماری قلبی و بیماری متابولیکی نوجوانان ایجاد کند، اگرچه اثرات طولانی‌مدت این دارو، پذیرش آن، بی‌خطر بودن و اثر آن روی کاهش خطر بیماری قلبی و متابولیک حیاتی است اما با مطالعات بیشتر به یک اجماع کلی رسید.^{۲۴} هم‌چنین کار گروه پانل درمان چاقی مطالعات انجام شده را در مورد سیبوترامین بررسی نمود. مطالعات کنترل شده

کاندید مداخلات دارویی هستند؟^{۲۵} آیا مداخلات دارویی برای نوجوانان فقط باید محدود باشد؟^۳ چه مداخله رفتاری همراه با دارودرمانی بهترین روش می‌باشد تا بیشترین تاثیر را داشته باشد؟^۴ از نظر مداخله درمانی، بین سایر داروها و دارونماها چه نوع مقایسه‌ای مناسبتر خواهد بود؟^۵ برای بهترین ارزیابی در مورد کفایت و بی‌خطر بودن مداخله دارویی مدت مناسب چه زمانی خواهد بود؟^۶ چه مدارک کافی بایستی وجود داشته باشد تا بتوان درمان دارویی توصیه شده را در اعمال کلینیکی مورد استفاده قرار داد؟^۵

با توجه به سوالات فوق پانل درمان چاقی چند توصیه مهم را به شرح زیر پیشنهاد نموده است.

- برای کودکان با سن ۶-۲ سال که BMI بیشتر از صدک ۹۵ را بدون هیچ عارضه پزشکی مربوط به وزن دارند، نگهداری وزن توصیه می‌شود.
- در کودکان ۶-۲ سال با اضافه وزن همراه با عوارض یا کودکان با سن بیشتر با BMI بالاتر از صدک ۹۵ بدون عارضه پزشکی مربوط به چاقی، بایستی کاهش وزن منظور گردد.
- در کودکانی که اضافه وزن همراه با عوارض دارند از جمله پسودوتومر سریری (Pseudotumor cerebri)، آپنه هنگام خواب، مشکلات استخوانی، دیابت نوع ۲ و فشارخون بایستی به‌طور اورژانسی درمان برای کاهش وزن انجام شود.
- علاوه بر این در کودکان با عوارض سایکولوژیک (روانی)، اجتماعی، وجود خطر بیشتر برای بیماری‌های مرتبط به چاقی در آینده، کودکان دارای سابقه خانوادگی چاقی، دیابت نوع دو، بیماری قلبی-عروقی در خانواده با نسبت اول یا دوم نیز احتیاج به درمان دارویی وجود دارد.^۷
- به استناد نظر Dietz مصرف داروهای کاهنده وزن در نوجوانان فقط براساس تجربه بالینی می‌تواند استفاده شود به‌طوری‌که نظر Rober نیز با این تئوری موافق است. این داروها صرفاً به‌عنوان یک ماده ضمیمه همراه با تعدیل رفتاری، خانواده درمانی و افزایش فعالیت (تغییرات سبک زندگی) بایستی استفاده گردند. این دو محقق نیز پیشنهاد نمودند که استفاده از دو داروی سیبوترامین و اورلیستات برای نوجوانان شدیداً چاق (تقریباً ۴ درصد کودکان و نوجوانان) استفاده شود.^{۱۷،۱۸} Godo و همکاران بیان داشته‌اند که استراتژی درمان چاقی در جهان پیشرفت کرده است. وقتی که تغییرات سبک زندگی موثر نمی‌باشد، دارودرمانی در نوجوانان چاق به‌عنوان یک وسیله درمانی انتخابی قابل استفاده است و دو داروی سیبوترامین و اورلیستات ممکن است، درمان‌های خوبی باشند.^{۲۰} مداخلات محدودی در مورد داروهای تصویب شده به شرح زیر انجام شده است.

سیبوترامین (Sibutramine)

در یک مطالعه کارآزمایی بالینی تاثیر ۱۰ میلی‌گرم سیبوترامین روی ترکیب بدن و مصرف انرژی در ۲۴ نوجوان چاق سنین ۱۷-۱۲ (۱۱ پسر) بررسی شد. سیبوترامین و دارونما با رژیم محدود از انرژی تجویز و برای ۱۲ هفته ادامه یافتند بعد از مداخلات، کاهشی در BMI ایجاد شد. طی مدت پیگیری، BMI در گروه دارونما کاهش یافت اما در گروه

حالی که در گروه پلاسبو افزایش یافت. عوارض گوارشی ۹ تا ۵۰ درصد در گروه اورلیستات و ۱ تا ۱۳ درصد در گروه پلاسبو مشاهده شد. این بررسی نشان داد تجویز اورلیستات به مدت یک سال برای نوجوانان در سیستم ایمنی آنان تاثیری ندارد ولی می‌تواند عوارض گوارشی را ایجاد کند.^{۲۶}

در بررسی Cduffie و همکاران ایمن بودن، قابلیت تحمل و کیفیت درمانی اورلیستات را روی بیست نوجوان با میانگین سنی 14 ± 2 سال و BMI $(44/1 \pm 12/6)$ مورد بررسی قرار گرفت. شرکت کنندگان قبل و بعد از دادن اورلیستات (120 mg سه بار در روز) بررسی شدند، همراه با اورلیستات تجویز شده به مدت سه ماه شرکت کنندگان از مولتی‌ویتامین حاوی ویتامین D نیز استفاده می‌کردند. هم‌چنین شرکت کنندگان روی رژیم غذایی، ورزش و استراتژی تغییرات رفتاری بودند. عوارض جانبی در کل خفیف بودند و به اثرات گوارشی محدود می‌شد و با گذشت زمان این عوارض کاهش می‌یافت. وزن شرکت کنندگان کاهش معنی‌دار ($p < 0/01$) یافت و میزان BMI در حد $1/9 \pm 2/5 \text{ kg/m}^2$ با $1/0002 < p$ نسبت به زمان اولیه کاهش نشان داد. کلسترول توتال، LDL کلسترول، انسولین ناشتا و گلوکز ناشتا نیز با مصرف اورلیستات کاهش یافت. حساسیت به انسولین افزایش نشان داد. این مطالعه نشان داد عوارض جانبی این دارو در نوجوانان مشابه بالغین است ولی مزایای واقعی آن در مقابل درمان‌های رایج بایستی در مطالعات مداخله‌ای با تعداد بیشتر شرکت‌کننده بررسی شود.^{۲۷}

متفورمین (Metformin)

هرچند در درمان چاقی شدید فقط دو داروی فوق توسط FDA تصویب شده است، اما بعضی داروهای دیگر نیز توسط پزشکان در درمان چاقی برای کاهش اشتها استفاده می‌شوند. چنان‌چه متفورمین به‌عنوان حساس‌کننده انسولین در درمان بعضی از عوارض چاقی نظیر دیابت نوع II استفاده می‌شود. Burgert و همکاران در یک کارآزمایی بالینی ۲۸ نوجوان با سن $15 \pm 1/3$ سال، BMI بیش از $40/3$ و با مقاومت به انسولین و حساسیت اندک انسولین تحت درمان با متفورمین و پلاسبو قرار دادند. درمان با متفورمین در این گروه به خوبی تحمل شده بود. BMI و چربی زیرجلدی در گروه تجربی به‌طور معنی‌دار کاهش یافت. هم‌چنین این گروه ۳۵ درصد بهبودی در حساسیت انسولین داشتند. استفاده کوتاه‌مدت در کنترل اتونومیک قلب و روند بهبودی در حساسیت به انسولین تاثیر مناسبی داشت اثرات طولانی متفورمین ممکن است در بهبودی نتایج متابولیکی و قلبی نوجوانان چاق موثر باشد.^۶

در یک بررسی سیستماتیک اثر متفورمین برای چاقی کودکان و نوجوانان بررسی شد.^۵ در این کارآزمایی بالینی ۳۲۰ شرکت‌کننده شرایط ورود به مطالعه را داشتند. در این بررسی‌ها متفورمین BMI را در محدوده 42 kg/m^2 کاهش و علاوه بر آن مقاومت به انسولین را تا ۲ درصد کاهش داد. به‌نظر می‌رسد متفورمین با کفایت متوسط در کوتاه مدت BMI و مقاومت به انسولین را کاهش می‌دهد هر چند که مطالعات بیشتری بایستی انجام شود تا اثر آن روی چاقی تایید گردد.^{۲۸} در یک مطالعه مروری سه نوع داروی متفورمین، اورلیستات و سیبوترامین بررسی شدند مطالعات به‌طور زیادی در طراحی مداخلات، معیارهای ارزیابی و کیفیت متدولوژی با هم متفاوت بودند.

در ۲ شش ماهه و یک سال کاهش وزن معنی‌داری ایجاد کرد ($7/2$ کیلوگرم در مقابل $3/2$ کیلوگرم). انسولین، HDL کلسترول و TG را در مقابل گروه دارونما بهتر نمود. معادلک اثرات جانبی این دارو روی فشارخون، ضربان قلب قابل توجه بود هرچند اثرات طولانی مدت آن روی بیماری قلبی عروقی هنوز ناشناخته است.^۵ در یک مطالعه کارآزمایی بالینی از جولای ۲۰۰۰ تا فوریه ۲۰۰۲ درمان با سیبوترامین انجام شد. در ۳۳ کلینیک ۴۹۸ شرکت‌کننده سن ۱۶-۱۲ سال و BMI حداقل ۲ واحد بیشتر از میانگین با صدک ۹۵ (حد بالای 44 kg/m^2) انتخاب شدند. همراه با رفتار درمانی ۱۰ میلی‌گرم سیبوترامین یا دارونما تجویز می‌گردید. اگر در ۶ ماه BMI تا ۱۰ درصد کاهش نمی‌یافت داروی مورد مطالعه به 15 mg افزایش می‌یافت ۷۶ درصد در گروه سیبوترامین و ۶۲ درصد در گروه پلاسبو مطالعه را تا پایان ادامه دادند. بعد از ۱۲ ماه اثرات سیبوترامین معنی‌دار بود. اعضا گروه سیبوترامین بهبودی بیشتری در تری‌گلیسرید، HDL کلسترول، انسولین و حساسیت به انسولین نشان دادند اما میزان تائیکاردی با مصرف سیبوترامین بیشتر می‌شد که با قطع دارو تائیکاردی کاهش یافت.^{۲۵}

اورلیستات (Orlistat)

Maahs و همکاران در یک مطالعه کارآزمایی بالینی اثر اورلیستات (120 میلی‌گرم سه بار در روز) را به مدت شش ماه روی کاهش BMI بررسی نمودند. ۴۰ نوجوان سن ۱۸-۱۴ سال با میانگین BMI ۴۰ وارد مطالعه شدند. قند ناشتای شرکت‌کنندگان در زمان ورود، ۳ و ۶ ماه بعد ارزیابی شد. در پایان مطالعه بین دو گروه BMI دارای اختلاف معنی‌دار بود در حالی که ارزیابی آزمایشگاهی بین دو گروه اختلافی نشان نداد. عوارضی از قبیل اسهال در گروه اورلیستات مشاهده شد. در این بررسی اورلیستات کاهش معنی‌داری را در BMI به مدت ۶ ماه نشان داد. بعد از یک سال کاهش مختصری را در BMI اما معنی‌دار ایجاد نمود.^{۱۸} در کارآزمایی بالینی دیگری ۲۶ درصد کودکانی که اورلیستات دریافت نموده بودند BMI تا ۵ درصد کاهش یافت در حالی که در کودکان گروه دارونما BMI ۱۵ درصد کاهش یافت. اثرات جانبی اورلیستات به‌صورت عوارض گوارشی نسبت به گروه پلاسبو بیشتر بود.^۵

در بررسی Chanoine ۵۳۹ نوجوان چاق آمریکایی و کانادایی (۱۶-۱۲ ساله) با BMI بیشتر یا مساوی ۲ واحد بالاتر از صدک ۹۵ در ۳۲ مرکز مورد بررسی قرار گرفتند. برای یکسال دوز 120 میلی‌گرم اورلیستات ۳ بار در روز همراه با رژیم کم کالری (۳۰ درصد چربی)، ورزش و رفتاردرمانی اعمال گردید. در گروه اورلیستات کاهشی حدود ۵۵ درصد در BMI و افزایشی حدود ۳۱ درصد در گروه پلاسبو مشاهده شد. در حالی که در ۱۲ هفته اول هر دو گروه BMI آنان کاهش یافت اما پس از این در گروه اورلیستات ثابت در حالی که در گروه پلاسبو افزایش یافت در پایان مطالعه وزن گروه اورلیستات $0/53$ کیلوگرم و در پلاسبو $3/14$ کیلوگرم افزایش نشان داد ($p = 0/0001$) با روش Dual X-Ray توده چربی بین دو گروه دارای اختلاف معنی‌دار بود. دور کمر در گروه اورلیستات کاهش در

کودکان و نوجوانان چاق هیپرلیپیدمیک متفورمین در کوتاه مدت برای کاهش نمایه توده بدن و مقاومت به انسولین موثر است. هم چنین متفورمین باعث کاهش کلسترول نیز شد. نتایج این مرور سیستماتیک بایستی محتاطانه به کار رود زیرا این مطالعه فقط بر روی کودکان چاق با هیپرانسولینمی و با تعداد کم شرکت کنندگان انجام شده است. بنابراین برای تایید و به کار بردن این دارو در سایر کودکان چاق بایستی کارآزمایی‌های بالینی بیشتر با تعداد نمونه بیشتر از سایر ملل و بدون عوارض متابولیکی انجام شود.^{۳۰}

درمان چاقی در کودکان مشابه با بزرگسالان با استفاده از تغییرات رفتاری، دارو درمانی و جراحی می‌باشد. در کودکان قبل از سن بلوغ در مورد مصرف داروهای کاهنده وزن اطلاعات کافی در دسترس نیست، FDA فقط دو داروی سیوترامین و اورلیستات را تصویب نموده است که اثر آن‌ها در طولانی مدت و ایمن بودن آن هنوز ناشناخته است. اما به نظر می‌رسد دو داروی کاهنده وزن نظیر اولیستات برای کودکان سن ۱۲ سال و بالاتر و سیوترامین برای سنین ۱۶ سال و بالاتر کاربرد داشته باشد هر چند مطالعات با کیفیت بیشتر و تعداد نمونه بیشتر لازم است. در مورد داروی متفورمین هنوز مطالعات بیشتری لازم است.

References

- Kelishadi R. Childhood overweight, obesity and the metabolic syndrome in developing countries. *Epidemiologic Rev* 2007; 29(1): 62-76.
- Mozaffari H, Nabaei B. Obesity and related risk factor. *Indian J Pediat* 2007; 74: 265-67.
- Ebbeling CB, Pawlak DB, Ludwig DS. Childhood obesity: Public health crisis, common sense cure. *Lancet* 2002; 360(9331): 472-83.
- Paul Z, George M, Francine K. The metabolic syndrome in children and adolescents – an IDF consensus report. *Pediatric Diabetes* 2007; 13(2): 299-306.
- Charlotte AP, June S, Stephen D, et al. Review and special article childhood obesity prevention and treatment: Recommendations for future research. *Am J Preventive Med* 2008; 35(3): 249-52
- Barshop NJ, Sirlin CB, Schwimmer JB and Lavine JE. Review article: Epidemiology, pathogenesis and potential treatments of pediatric nonalcoholic fatty. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 28(1): 13-24.
- Dietz WH, Robinson TN. Overweight children and adolescents. *NEJM* 2005; 352(20): 2100-2109.
- Salem Z, Rezaeian M. Prevalence of some component of metabolic syndrome among aged 7-11 years children in Rafsanjan 2008. *Proceeding of the 18th European congress on obesity*; 2011 May 25-28; Turkey: Istanbul; 2011.
- Ann Jessup MS, Harrell JS. The metabolic syndrome: Look for it in children and adolescents, too! *Clin Diabetes* 2005; 23(1): 26-3.
- Salem Z, Vazirinejad R. Prevalence of obesity and metabolic syndrome in adolescent girls in South East of Iran 2007. *Pak J Med Sci* 2009; 25(1): 384-90.
- Manuel M. An update in prevention and treatment of pediatric obesity. *World J Pediatr* 2008; 4(3): 17-25.
- Eduardo C, Lazcano P, Bernardo H, et al. Chronic disease risk factors among healthy adolescents attending public schools in the state of Morelos, Mexico. *Arch Med Res* 2003; 34(9): 222-6.
- Salem Z. Anthropometric characteristics in primary school children by using body mass index and waist circumference in Rafsanjan 2008. *J Kerman Univ Med Sci* 2011; 18(1): 40-48.
- Salem Z, Vazirinejad R. Evaluation of anthropometric of features in adolescent girls of Rafsanjan Iran 2007. *J Hormozghan Univ Med Sci* 2009; 13(1): 47-53.
- Lau DC, Douketis JD, Morrison KM, et al. 2006 Canadian clinical practice guidelines on the management and prevention of obesity in adults and children. *CMAJ* 2007; 176(8): S1-13.
- Karen LS. Preventing obesity in preschool children: A literature review. *J Public Health* 2007; 29(4): 368-75.
- Berkowitz RI, Wadden TA, Tershakovec AM and Cronquist JL. Behavior therapy and sibutramine for the treatment of adolescent obesity: A randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 289(14): 1805-12.
- Maahs D, Serna DG, Kolotkin RL, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of orlistat for weight loss in adolescents. *Endocr Pract* 2006; w12(1): 18-28.
- Greenberg A. Ghrelin: Update 2003. *Nutr Rev* 2003; 61(3): 101-4.
- Sarah Harvey O'B, Richard H, Evelyn Cohen R. Electronic articles identification, evaluation, and management of obesity in an academic primary care center. *Pediatrics* 2004; 114(2): e154-e9
- Amélio F, Godoy-Matos D, Erika P, et al. Management of obesity in adolescents: State of art. *Arq Bra Endocrinol Metab* 2009; 53(2): 252-61.
- Van Mil EG, Westerterp KR, Kester AD, et al. The effect of sibutramine on energy expenditure and body composition in obese adolescents. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92(4): 1409-14.
- Livia LC, Monique W, Lucia C, et al. Evaluation of the sibutramine effect on satiety with a visual analogue scale

- in obese adolescents. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2005; 49(2): 286-90.
24. Amélio M, Lucia C, Andrea V, et al. Treatment of obese adolescents with sibutramine: A randomized, double blind, controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(3): 1460-5.
25. Budd Geraldine M, Hayman Laura L, Crump E, et al. Weight loss in obese African American and Caucasian adolescents: Secondary analysis of a randomized clinical trial of behavioral therapy plus sibutramine. *J Cardio Nursing* 2007; 22(4): 288-96.
26. Berkowitz RI, Fujioka K, Daniels SR, et al. Effects of sibutramine treatment in obese adolescents: A randomized trial. *Ann Intern Med* 2006; 145(2): 116.
27. Chanoine JP, Hampl S, Jensen C, et al. Effect of orlistat on weight and body composition in obese adolescent. A randomized controlled trial. *JAMA* 2005; 293: 2873-83.
28. McDuffie JR, Calis KA, Uwaifo GI, et al. Three-month tolerability of orlistat in adolescents with obesity-related comorbid conditions. *Obes Res* 2002; 10(7): 642-50.
29. Tania S, Burgert A, Elvira J, et al. Short-term metabolic and cardiovascular effects of metformin in markedly obese adolescents with normal glucose tolerance. *Pediatr Diabetes* 2008; 9(6): 567-76.
30. Oude Luttikhuis H, Baur L, Jansen H, et al. Interventions for treating obesity in children. London: John Wiley & Sons Press; 2007.
31. Park MH, Kinra S, Ward B, et al. Metformin for obesity in children and adolescents: A systematic review. *Diabetes Care* 2009; 32(9): 1743-5.

Drug therapy in obese adolescents

Zinat Salem,¹ Mohsen Rezaeian²

Background: Behavioral and nutritional methods in therapy are not successful for treatment of obese adolescents. Therefore, in recent years other approaches including anti-obesity drugs are suggested. The present study aims to review published articles related to drugs intervention for treatment of severe obese adolescents between 2000-2010.

Materials and Method: PubMed search engine, and the Scientific Information database, Iranmedex, and Magiran were searched. We only selected (RCT) Randomized Clinical Trail, reviews, and interventional drug therapies for treating severe obesity in children (less than 18 years). We used key words including "anti-obesity drugs", "obesity", "adolescents" and "treatment" applying MeSH words. Excluded criteria were studies that were done on the treatment of eating disorders; type 2 diabetes mellitus, secondary or syndromic causes of obesity.

Result: Twelve articles had been done as clinical trial with sibutramine, orlistat and metformine. Some of these articles showed positive effects of sibutramine plus its side effects. Furthermore, orlistat caused weight loss and gastroenteritis. These drugs followed up for less than one year. More studies are needed for metformine.

Conclusion: This study showed that approved anti-obesity drugs by FDA are siboutramin and orlistat but side effect of those drugs are not fully clear. It seems sibutramine and orlistat are suitable for adolescent's ≥ 16 years and ≥ 12 years, respectively

Keywords: Obesity, adolescent, treatment, anti obesity drug.

1. Instructor of Community Medicine, Occupational Environment Research Center, Rafsanjan University of Medical Sciences, Rafsanjan, Iran.
2. Associate Professor of Community Medicine, Occupational Environment Research Center, Rafsanjan University of Medical Sciences, Rafsanjan, Iran.

Please cite this article as: Salem Z, Rezaeian M. Drug therapy in obese adolescents. Zahedan J Res Med Sci (ZJRMS)