



# المجلة العربية للغذاء والتغذية

مجلة فصلية محكمة يصدرها المركز العربي للتغذية

السنة الرابعة عشرة - ملحق رقم (١) - ٢٠١٥م

## مضادات السمنة بين الحقيقة والخيال

أ.د. عادل حلمي علي شحاته



# المجلة العربية للغذاء والتغذية Arab Journal of Food & Nutrition

مجلة فصلية محكمة تصدر مرتين في العام مؤقتا  
تصدر عن المركز العربي للتغذية-مملكة البحرين  
تعني بشؤون الغذاء والتغذية والأمن الغذائي في الوطن العربي  
السنة الرابعة عشرة - ملحق رقم (1) - 2015م

## رئيس التحرير

د. عبدالرحمن عبيد مصيقر

المركز العربي للتغذية-مملكة البحرين

## هيئة التحرير

د. حامد رباح تكروري  
د. حمزة أبو طربوش  
د. عبدالمنعم صادق  
د. نجاة مختار  
الجامعة الأردنية- الأردن  
جامعة الملك سعود - السعودية  
جامعة قطر - قطر  
جامعة بن طفيل - المغرب

## سكرتارية المجلة

السكرتارية : معتصم القاضي

الطباعة والصف: عبدالجليل عبدالله

## المراسلات

رئيس التحرير، المجلة العربية للغذاء والتغذية

المركز العربي للتغذية

ص.ب: 26923 المنامة-مملكة البحرين

هاتف: 0097317343460 - فاكس: 0097317346339

البريد الإلكتروني: amusaiger@gmail.com

التسجيل في وزارة الإعلام-البحرين SSRM 255

الرقم الدولي الموحد للمجلة: ISSN 1608-8352

الآراء الواردة في المقالات المنشورة بالمجلة تعبر عن وجهة نظر أصحابها،  
ولا تعبر بالضرورة عن رأي المركز العربي للتغذية

## المجلة العربية للغذاء والتغذية

- رفض البحث من قبل أحد المحكمين، ويعتذر للمؤلف عن عدم نشر البحث في حالة رفضه من قبل المحكمين.
- ٤ - لرئيس التحرير حق الفصل الأولي للبحث وتقرير أهليته للتحكيم أو رفضه.
- ٥ - يعد رأي المحكمين استشارياً لرئيس التحرير وهيئته، ولهم وحدهم السلطة التقديرية في قبول رأي المحكمين أو رفضه.
- ٦ - حرص رئيس التحرير على إفادة مؤلف البحث غير المجاز للنشر برأي المحكمين أو خلاصته دون ذكر أسمائهم، ودون أي التزام بالرد على دفوعه.
- ٧ - يحرص رئيس التحرير على إفادة مؤلف البحث بصلاحيته البحث أو عدم صلاحيته للنشر خلال فترة لا تزيد على ثلاثة أشهر من تاريخ استلام البحث.

### قواعد النشر

- ١ - أن يكون البحث مكتوباً باللغة العربية.
- ٢ - ألا يكون البحث قد سبق نشره.
- ٣ - ألا يزيد عدد صفحات البحث على ٣٠ صفحة شاملة الجداول والمراجع، ويجوز في بعض الحالات التغاضي عن هذا الشرط في بعض البحوث الخاصة.
- ٤ - لا يجوز نشر البحوث في مجلات علمية أخرى بعد إقرار نشرها في المجلة إلا بعد الحصول على إذن كتابي بذلك من رئيس التحرير.
- ٥ - تقدم البحوث مطبوعة بالحاسب الآلي، وينبغي مراعاة التصحيح الدقيق في جميع النسخ.
- ٦ - أصول البحث التي تصل إلى المجلة لا ترد سواء نشرت أم لم تنشر.
- ٧ - أن يرفق الملف نبذة تعريفية عنه.
- ٨ - أن يرفق بالبحث ملخص عنه باللغة العربية في حدود صفحة واحدة، بالإضافة إلى ملخص باللغة الانجليزية.

المجلة العربية للغذاء والتغذية مجلة فصلية محكمة، تصدر عن مركز البحرين للدراسات والبحوث في مملكة البحرين، تهتم بالدراسات والبحوث المتعلقة بالغذاء والتغذية في الدول العربية، أو تلك التي لها علاقة بالعالمين العربي والإسلامي، وبرغم تركيز المجلة على شؤون البلاد العربية والإسلامية، إلا أنها تستقبل الدراسات الرصينة عن مجتمعات العالم كافة، ويمكن تقسيم أهم المحاور التي تهتم بها المجلة كالتالي:

- ١ - التغذية في المجتمع والتغذية التطبيقية .
- ٢ - التغذية العلاجية والطبية.
- ٣ - تحليل الأغذية وتركيبها.
- ٤ - صحة الغذاء وسلامته.
- ٥ - تصنيع الأغذية وتأثيره في القيمة الغذائية.
- ٦ - العوامل الاجتماعية والاقتصادية والنفسية المؤثرة في السلوك الغذائي.
- ٧ - اقتصاديات الغذاء.
- ٨ - الأمراض المرتبطة بالتغذية.

كما تقوم المجلة بنشر المقالات المرجعية (Review paper) التي تهتم بمواضيع تمس صحة الإنسان وتغذيته، بالإضافة إلى ذلك تقوم المجلة بنشر التقارير العلمية عن المؤتمرات والندوات والحلقات العلمية، ومراجعات الكتب والدراسات التي تصدر في مجال علوم الغذاء والتغذية في الدول العربية والإسلامية، والتعليقات على البحوث العلمية التي سبق نشرها في المجلة، كما يتم إصدار ملحق أو عدد خاص بموضوع يتعلق بالغذاء أو التغذية عند الحاجة إلى ذلك.

ومنذ عام ٢٠٠٩ أصبحت المجلة الكترونية وتتواجد في الموقع الإلكتروني للمركز العربي للتغذية WWW.acnut.cok

سياسة النشر

- ١ - تخضع جميع البحوث المنشورة للتحكيم من قبل متخصصين من ذوي الخبرة البحثية والمكانة العلمية المتميزة.
- ٢ - لاقتل درجة المحكم العلمية عن درجة مؤلف البحث.
- ٣ - تستعين المجلة بمحكمين اثنين على الأقل لكل بحث، ويجوز لرئيس التحرير اختيار محكم ثالث في حالة

وفي حالة الكتب يذكر اسم المؤلف (أو المحرر) وسنة النشر وعنوان الكتاب واسم الناشر ومدينة النشر، أما الرسائل فيذكر عنوانها بعد اسم المؤلف مع الإشارة إلى الناشر وتاريخ النشر.  
مثال: المبروك، أ.ع (١٩٨٠).. مجلة كلية الزراعة، ٦، ٢.

#### ثالثاً: الوحدات

يجب إتباع الوحدات العالمية في ذلك (SI).

#### رابعاً: الاختصارات

تختصر عناوين المجلات والدوريات طبقاً للقائمة العالمية للدوريات العلمية.

#### خامساً: الجداول

توضع عناوين إشارة في المتن توضح موقع كل جدول حسب رقمه (جدول رقم (١) هنا).

#### سادساً: الأشكال والصور

ترسم الأشكال بالحبر الصيني على ورق أبيض كلك وتكون الخطوط بالسّمك المناسب للظهور بوضوح- ويجب أن تكون الصور واضحة التفاصيل، ويكتب خلف كل شكل أو صورة بالقلم الرصاص عنوان البحث (مختصراً) ورقم الشكل أو المسلسل.

#### سابعاً: تعليمات الطباعة طبقاً للبرنامج

(IBM-MS Word Version 6 or the Latest)

نوع الخط Traditional Arabic على أن يكون حجم خط العنوان الرئيسي ١٦ وأسود (Bold) في طرف الصفحة، وحجم الخط ١٤ عادي وحجم الخط للحواشي ١٢ عادي، وتكون المسافة بين الخطوط مفردة (مسافة واحدة)، ويتم إرسال النسخة النهائية للبحث مع اسطوانة تتضمن جميع التصليحات.

ترسل البحوث إلى العنوان التالي :

رئيس التحرير المجلة العربية للغذاء والتغذية

المركز العربي للتغذية ص.ب ٢٦٩٢٣

المنامة - مملكة البحرين

هاتف: ٠٠٩٧٣١٧٣٤٣٤٦٠

فاكس: ٠٠٩٧٣١٧٣٤٦٣٣٩

البريد الإلكتروني: amusaiger@gmail.com

#### قواعد كتابة البحث

##### أولاً: تعليمات عامة

- ١ - تقدم ثلاث نسخ محررة باللغة العربية مكتوبة على مسافة واحدة وذلك على ورق مقاس ٢١×٢٩,٧ (A4) على جهة واحدة ويجب ترقيم الصفحات والجداول والأشكال ترقيماً مسلسلاً.
- ٢ - يجب أن يتصدر البحث موجز لا يتجاوز ٢٠٠ كلمة يوضح الهدف والنتائج المهمة والخلاصة، كما يذيل بملخص شامل باللغة الانجليزية وفي حدود ٢٠٠ كلمة.
- ٣ - تنسيق الكتابة تحت عناوين رئيسية مثل المقدمة- طريقة ومواد البحث -النتائج ومناقشتها-المراجع.
- ٤ - ترسل النسخ الثلاث من البحث الى رئيس التحرير ويخطر الباحث باستلام البحث ، كما يبلغ بقبول البحث للنشر أو رفضه في غضون ثلاثة أشهر من استلام البحث.

##### ثانياً: المراجع

يشار إليها في المتن باسم المؤلف والسنة على أن تجمع في نهاية المتن في قائمة مرتبة أبجدياً طبقاً لاسم المؤلف، وسنوياً طبقاً للمؤلف الواحد وبحيث يشمل اسم المؤلف (أو المؤلفين) وسنة النشر وعنوان البحث ثم اسم الدوريات ورقم المجلد وأرقام الصفحات المنشور تحتها البحث.

# مضادات السمنة بين الحقيقة والخيال

عادل حلمي علي شحاته

مركز التربية الرياضية العسكرية . دولة الإمارات العربية المتحدة  
أستاذ التدريب الرياضي . جامعة حلوان . حلوان . جمهورية مصر العربية

## المحتويات

- ٦ ..... المقدمة ❖
- ٧ ..... نبذة تاريخية للعلاجات الدوائية للسمنة ..... ❖
- ٩ ..... دور العقاقير في التحكم بالوزن..... ❖
- ١٩ ..... النواتج الأيضية التي تتحكم في الشهية..... ❖
- ٢٠ ..... العناصر الغذائية الرئيسية (المغذيات) ..... ❖
- ٤١ ..... الحميات الغذائية وعلاقتها بكبح الشهية و التحكم في الوزن..... ❖
- ٤٦ ..... المكملات الغذائية الكابحة للشهية ..... ❖
- ٤٦ ..... العقاقير التجريبية و/ أو غير المصدّقةً حالياً كعلاج للسمنة..... ❖
- ٤٩ ..... العقاقير الدوائية الكابحة للشهية..... ❖
- ٧٦ ..... الآثار الجانبية لاستخدام المكملات الغذائية المولدة للحرارة ..... ❖
- ٧٨ ..... تغيير العمليات الأيضية ..... ❖
- ٨٩ ..... المراجع ..... ❖



## المقدمة

لقد حظيت السمنة من حيث أسبابها وعوامل الخطورة الناتجة عنها على اهتمام العديد من العلماء والباحثين نظراً لما تشكّله من خطورة على الصحة، وكذلك لارتباطها بالعديد من الأمراض المزمنة كأمراض القلب، والأوعية الدموية، وداء السكري، والجهاز الهضمي، والمفاصل، وبعض أنواع السرطان، بالإضافة إلى الآثار النفسية والاجتماعية السلبية الأخرى، وعلى الرغم من ذلك فإن السمنة قد أنتشرت بشكل مخيف في سنة الماضية، حيث وصلت إلى ثلاثة أضعاف ما كانت عليه، إلى أن وصلت إلى حد الوباء، حيث تشير التقديرات الأخيرة لمنظمة الصحة العالمية المتعلقة بانتشار السمنة على الصعيد العالمي (في عام ٢٠٠٨) إلى إنه هناك ١,٥ مليار من البالغين (٢٠ عاماً فما فوق) يعانون من الزيادة في الوزن، وما لا يقل عن ٢٠٠ مليون من الرجال ونحو ٣٠٠ مليون من السيدات يعانون من السمنة، كما تشير تقديرات منظمة الصحة العالمية أيضاً إلى أنّ نحو ٢,٣ مليار من البالغين سيعانون من الوزن الزائد، وأن أكثر من ٧٠٠ مليون سيعانون من السمنة بحلول عام ٢٠١٥، والجدير بالذكر أنّ ٤٣ مليوناً من الأطفال دون سن الخامسة يعانون من الوزن الزائد في عام ٢٠١٠.

وقد شهدت الإصابة بالسمنة زيادة هائلة في البلدان منخفضة الدخل ومتوسطة الدخل، ولا سيما في المناطق الحضرية، بعد ما كانت تُعتبر من المشاكل المحصورة في البلدان ذات الدخل المرتفع (ما يقرب من ٢٠٠ مليون بالغ في الولايات المتحدة (٦٨٪ من السكان البالغين) تمّ تصنيفهم على أنهم مصابون بالزيادة في الوزن أو السمنة، وأصبحت السمنة أكبر مساهماً في ارتفاع تكاليف الرعاية الصحية (مجموع تكاليف الرعاية الصحية السنوية لعلاج البالغين الذين يعانون من السمنة المفرطة تصل حالياً إلى ما يقرب من ١٥٠ مليار دولار)، نظراً لارتباطها بالعديد من الأمراض المزمنة.

ويعد التعرف على العوامل المركبة والمتداخلة المسؤولة عن هذا المرض أمراً ضرورياً للمساعدة في توجيه العلاج بشكل أكثر تخصصياً، لأن معالجة السمنة تعتبر عملية معقدة لأنها ليست مرضاً واحداً لكنها عبارة عن حالة أيضية غير طبيعية أوجدت بواسطة عوامل متعددة.

وقد نتج عن ذلك وجود العديد من الطرق والوسائل لمحاولة السيطرة على هذا الوباء كالعلاج السلوكي والذي يهدف إلى تعديل الأنشطة المتعلقة بالأكل، وممارسة الأنشطة البدنية لزيادة الطاقة المستهلكة، والحماية الغذائية لخفض السعرات الحرارية المكتسبة، والتدخل الجراحي أو العلاجات الدوائية أو ما يعرف بالعقاقير المضادة للسمنة والتي لقيت رواجاً كبيراً في الآونة الأخيرة، حيث اقتربت مبيعاتها في الأسواق العالمية من (٢) مليار دولار أمريكي في عام ٢٠٠٨، ومع نمو هذا السوق ظهرت العديد من المنتجات والعقاقير التي يتم تسويقها تحت أسماء تجارية عديدة بدون أي ضوابط حكومية، مما يعني عدم ضمان أنّ المنتج يعمل كما سوّق له أو يحتوي على المكونات المكتوبة عليه، وقد أظهرت العديد من الدراسات أنّ بعض المنتجات لا تحتوي على أيّ من المكونات الفعالة المدرجة على العبوة، بالإضافة إلى أن بعضها قد يكون ملوّثاً بالمنشطات أو المواد الكيميائية الضارة.

تتضمن هذه الأدوية على سبيل المثال السيوترا أمين و الأورليستات. ولا شك في أن السيوترا أمين (ميريديا) يعمل كسيروتونين فعال ومانع لامتصاص الإدرينالين، غير أنه قد يؤدي إلى الإصابة بارتفاع ضغط الدم وزيادة معدل النبض، وقد تمّ سحبه من الأسواق في الأونة الأخيرة نظراً لارتباطه بالإصابة بالسكتات الدماغية. أما الأوليستات (زينيكال) فإنه مانع لإفراز إنزيمات البنكرياس ويحول دون امتصاص ٣٠٪ من الدهون التي يتناولها الفرد مع الوجبة الغذائية، و يؤدي إلى العديد من الآثار الجانبية مثل التغوط الدهني أو الشحمي والانتفاخ والإسهال، بالإضافة إلى الإصابة بنقص الفيتامينات المذابة في الدهون.

وقد يؤدي تناول هذه العقاقير إلى إنقاص الوزن من كيلوجرامين إلى عشرة كيلوجرامات في العام الواحد، وذلك في حالة إتباع حمية غذائية، وإذا تمّ التوقف عن تناول هذه العقاقير فقد تحدث الزيادة في الوزن مرة أخرى، كما أنه توجد ادوية تتالف من مكونات مشابهة لمشتقات الأمفيتامينات مثل المازيندول والفينترامين و بينزفيتامينو فينديمترازين للاستخدام على المدى القصير فقط.

وتجدر الإشارة إلى أنه عندما توصف الأدوية التي تساعد على خفض الوزن ينبغي أن يكون ذلك على أساس أنها جزءاً من برنامج علاجي شامل بما في ذلك العلاج السلوكي والحمية الغذائية وممارسة النشاط البدني. ولا تحتوي التركيبات العشبية على كميات كافية من المواد الفعالة كما يترتب عنها أيضاً آثار ضارة، وهناك بعض الأدوية التي تصرف دون وصفة طبية، والتي تحتوي على البروبانولامين (ديكساتريم والمكونات المتعلقة به) وهي عديمة الجدوى بالنسبة لخفض الوزن سواءً على المدى القصير أو البعيد.

وفي هذا الصدد يجب أن نفرق بين ثلاث آليات يمكن استعمالها للتخلص من السمنة، وهي تقليل الطاقة المكتسبة، وتغيير الأيض من عنصر غذائي إلى آخر، وإصدار الإشارات التي تقلل من كمية الطعام المتناول، والآلية الثالثة تهدف إلى زيادة الطاقة المستهلكة، ومن ثم استهلاك سعرات حرارية أكبر مع ترك كمية أقل للتخزين.

### نبذة تاريخية للعلاجات الدوائية للسمنة

ترجع المحاولات الأولى للعلاجات الخاصة بإنقاص الوزن إلى الطبيب اليوناني سورانوس (Soranus)، وذلك في القرن الثاني الميلادي، حيث قام بوصف المسهلات، وكذلك استخدام الحرارة والتدليك، وممارسة التمرينات الرياضية لإنقاص الوزن، وظلت هذه الوسائل تمثل الدعامة الأساسية للعلاج لأكثر من ألف سنة، وتمّ التأكيد على أن تقليل الطعام المتناول وزيادة النشاط البدني هما أسهل وسيلة لإنقاص الوزن، وقد يبدو هذا المدخل بسيطاً ولكنه ليس سهلاً، حيث ارتبط النجاح فيه بالممارسة على المدى الطويل.

وقد أدت الصناعات القائمة على "إنقاص الوزن" إلى ظهور العديد من المقالات العلمية والكتب عن الحميات الغذائية والوجبات البديلة، وكذلك التزويد بالأعشاب والعلاجات الدوائية بهدف إنقاص الوزن، وأدى ذلك إلى الترويج للعديد منها على أساس أنها فعالة في عملية إنقاص الوزن في حين أثبت الدليل العلمي غير ذلك.

لقد أدت الثورة الهائلة في الكيمياء العضوية في أواخر القرن التاسع عشر إلى إنتاج العديد من العقاقير الدوائية، حيث تمّ الكشف عن وظيفة الغدة الدرقية (١٨٩٣) واستعمالها في المجال الطبي لمعالجة حالات نقص إفرازات الغدة



الدرقية، ونظراً للدور الذي تقوم به الغدة الدرقية في رفع معدل الأيض الأساس (BMR)، فقد تمّ افتراض أن الزيادة في وظيفة الغدة الدرقية سوف يؤدي إلى حرق الدهون لدى الأشخاص المصابين بالسمنة، وتمّ الترويج لها، وأصبحت شائعة الاستخدام في علاج السمنة لدى الأشخاص الذين لديهم مستويات طبيعية في إفرازات الغدة الدرقية، ولكن سرعان ما نتج عن تناولها بعض الآثار الجانبية كاعراض فرط إفراز الغدة الدرقية ونتائجها الأيضية على العظام، والعضلات، والقلب، وعلى الرغم من ذلك فقد استمر استخدامها بهدف إنقاص الوزن حتى (١٩٦٠)، حيث قامت إدارة الغذاء والدواء الأمريكية بسحب هذه المنتجات من الأسواق. (Stanley,2008)

بحلول عام (١٩٣٣) توصلت نتائج الدراسات التي قام بها كل من (Cutting &Tainter) إلى أن مركب ثنائي النتروفينول (Dinitrophenol) قد يؤدي إلى ارتفاع معدل الأيض الأساس (BMR) بنسبة ٤٠٪، مما يؤدي إلى أنقاص الوزن لدى الأفراد بدون الإقلال في كمية الطعام، واقترح استخدام ثنائي النتروفينول كمادة فعالة في معالجة السمنة، كما أكد على ضرورة استخدامها بشكل تجريبي فقط وتحت المراقبة الطبية، وبالطبع، تمّ تجاهل هذه التحذيرات وروج العقار على نحو واسع في (١٩٣٣) وقد ظهرت التأثيرات الضارة على السطح بسرعة، بما في ذلك الوفاة من فرط الحمى، وفي عام (١٩٣٥) أظهرت العديد من الدراسات العلمية المخاطر الناتجة عن تناول ثنائي النتروفينول، وفي نهاية عام (١٩٣٨) انخفض معدل استخدامه ثم سحبه من الأسواق.

أدت الأبحاث التي أجريت على المركبات المرتبطة بالإدرينالين والإفيدرين في (١٩٢٧) إلى تخليق مادة الإمفيتامينات (Benzedrine) المحفزة للجهاز العصبي المركزي، وقد تمّ استخدامها لأول مرة بهدف علاج الانخفاض في ضغط الدم وبعض الحالات الأخرى، وقد تمّ ملاحظة تأثير الإمفيتامين ككوابح للشهية فيما بعد، ثمّ روج له في عام (١٩٣٠) كمحفز لإنقاص الوزن، بالإضافة إلى تحفيزه للجهاز العصبي المركزي، الإمفيتامين والمستخلصات المشابهة غالباً ما تعمل بطريقة غير مباشرة كمحاكي للجهاز السمبثاوي (Weintraub,1992)، ثم ازداد استخدام الامفيتامينات على مدى العقود اللاحقة، وبلغت ذروتها في نظام "حبوب قوس قزح". وكان هذا مزيجاً من حبوب متعددة، للمساعدة في إنقاص الوزن، ويشتمل على المنبهات مثل الأمفيتامينات، وكذلك هرمون الغدة الدرقية، ومدرات البول، المسهلات، وغالباً ما يضاف الباربيتورات لمنع الآثار الجانبية للمنبهات، وارتبطت هذه الحبوب بحدوث عدد من الوفيات، وذلك في عامي ١٩٦٧/١٩٦٨ مما أدى إلى وضع المزيد من القيود على السوق، وبلغت ذروتها في (١٩٧٩) مع حظر استخدام الأمفيتامينات من قبل إدارة الغذاء والدواء الأمريكية، وتمّ وضعها ضمن المواد المنوعة في أواخر (١٩٦٠)، بعد مراجعة فاعليتها كمخدر (Parascandola et. Al, 1974)

في عام ١٩٧١ تمّ سحب الأمينوريكس aminorex و الأمينوأكسفين aminoxaphen من السوق الأوروبية بعد فترة قليلة من التسويق لهما ككوابح للشهية بسبب تفضي إرتفاع ضغط الدم الرئوي الذي ارتبط بهذا العقار، بعد سنوات قليلة في (١٩٧٨) بلغ عدد حالات الوفاة (١٧) حالة، وقد ارتبطت باستعمال الحمية التي تحتوي على سعرات قليلة جداً، و تحتوي على الكولاجين(collagen) كمصدر رئيس للبروتين.

وفي عام (١٩٥٠) تمّ استخدام الفينترامين لأهداف علاجية، وارتبط من حيث التركيب الكيميائي بالأمفيتامين، وجرى الترويج له على نطاق واسع، وهو محاكٍ في عمله للجهاز العصبي السمبثاوي، حيث يعزز عمل النورادرينالين في

الجهاز العصبي المركزي، وبالتالي تكبح الشهية. وظهر مركب آخر مرتبط بالإمفيتامينات وهو الفينفلورامين (Fenfluramine) والذي يزيد من تحرر النواقل العصبية المثبطة للشهية، وأظهر السيروتونين أيضاً أنه يقلل الشهية وينقص الوزن.

الفينفلورامين و الـدي- فينفلورامين تم وصفهما بصورة شائعة خلال الفترة من (١٩٨٠) و(١٩٩٠) وفي بعض الأحيان يتم إعطاؤهما معاً مع الفينترامين، وقد تمَّ تصميم هذا المزيج للحد من الآثار الجانبية لكل منهما منفصلاً، وهكذا تمَّ "الجمع بين الفين - فين"، والتي حظيت بتغطية كبيرة في الصحافة، ولم يتم الجمع بين هذين العقارين في منتج واحد، ولكن تمَّ تناولهما في الوقت نفسه من قبل المرضى، وقد أدى تناول الفينفلورامين سوء بمفرده أو كمزيج إلى بعض التأثيرات السلبية مثل العصبية، ومشاكل في صمامات القلب، وارتفاع ضغط الدم الرئوي (Sprague, ١٩٩٧)، ثم تمَّ تطوير الديكسفينفلورامين (Dexfenfluramine) في منتصف (١٩٩٠) كبديل للفينفلورامين مع آثار جانبية أقل، وحصل على موافقة الجهات المختصة في عام (١٩٩٦)، وتزامن ذلك مع تزايد الأدلة على أن الجمع بين هذه الأدوية قد يسبب أمراض القلب لدى ٣٠٪ من المتعاطين، مما أدى إلى سحب الفين - فين (Fen-Phe) و الديكسفينفلورامين من السوق في سبتمبر (١٩٩٧).

هناك ثلاثة عقاقير أخرى تمَّ تسويقها لإنقاص الوزن، وهي السيوترامين (ميريديا)، وهو مثبط لإعادة امتصاص السيروتونين و النورادرينالين، و يؤدي إلى تخفيف الوزن لدى القوارض عند اختبارها على أنه مضاد للاكتئاب، الأورليستات، وهو مثبط لليباز في الجهاز الهضمي والذي يقوم بتحليل ثلاثي الجلسريد بالغذاء، وبالتالي يقلل من امتصاص الدهون، تمَّ الموافقة على الأورليستات من قبل إدارة الغذاء والدواء الأمريكية في أبريل (١٩٩٩)، وفي فبراير (٢٠٠٧) تمت الموافقة على ترويج مركب آخر باسم (Alli)، كما تمَّ سحب الإفيدرا من الأسواق في عام (٢٠٠٤) بسبب مخاوف ارتباطها بارتفاع ضغط الدم، وكذلك يمكن أن تؤدي إلى السكتات الدماغية والموت (Kolata, 2007).

تمَّ إيقاف السيوترامين (الريديكتال) في المملكة المتحدة في يناير (٢٠١٠) بعد استعراض هذا الدواء من قبل وكالة الأدوية الأوروبية، والتي توصلت إلى زيادة خطر الإصابة بالنوبات القلبية والسكتات الدماغية.

### دور العقاقير في التحكم بالوزن

الهدف من العقاقير الدوائية هو تحقيق فترة من التوازن السلبي للطاقة يتبعها التوازن بين الطاقة المكتسبة والطاقة المستهلكة مع التقليل من التأثيرات الجانبية. غالباً ما يحقق المصابون بالسمنة توازناً سلبياً للطاقة، ولكن في أغلب الأحيان يتبع ذلك فترة من التوازن الإيجابي للطاقة، هذا بالإضافة إلى بعض الأشياء الأخرى، مثل التغييرات الفسيولوجية التي تحدث في بداية الفترة التي تهدف إلى إنقاص الوزن والتي قد تؤدي إلى مقاومة فقد وزن إضافي. وقد تمَّ التوصل إلى أن التمرينات الرياضية قد تحسن من بعض هذه المشاكل مع المحافظة على الوزن المفقود لمدة عام لدى المتدربين، قد يحدث التوازن السلبي للطاقة كنتيجة لانخفاض الطاقة المكتسبة أو زيادة الطاقة المستهلكة، أو المزج بين الاثنين معاً.

جدول (١): العقاقير المضادة للسمنة (المسحوبة والمحظور استخدامها حالياً)

العقاقير	آلية العمل	الحالة	التأثيرات السلبية
ثنائي النيتروفينول Dinitrophenol	مولد للحرارة (تحرر الفسفرة التأكسدية)	تم إنتاجه عام (١٩٣٣) مع عدم وجود رقابة تنظيمية، وقد حصلت إدارة الغذاء والدواء الأمريكية على دليل قاطع في ادعائها، وتم إيقافه رسمياً سريرياً في نهاية (١٩٣٨).	الحرارة والتعرق، والتهاب الجلد، فقد الخلايا المحببة، تسمم الكبد، والاعتلال العصبي، وإعتام عدسة العين، الإرتفاع المفرط في درجة حرارة الجسم الداخلية، وانهيار الأيض، والوفاة.
الإمفيتامينات Amphetamine	تحرر الدوبامين والنورأدرينالين و-5 هيدروكسي تريتامين (ضعيف).	أدخلت في عام (١٩٣٦)، وافقت عليها إدارة الغذاء والدواء كعلاج للسمنة في (١٩٤٤): للاستخدام على المدى القصير فقط؛ ثم تم تحريمها .	ارتفاع ضغط الدم، وعدم انتظام دقات القلب، والعصبية، والذهان، والأرق، والجفاف وتهديد الحياة.
الفينيل بروبانولامين Phenylpropanolamin	تحرر الدوبامين والنورأدرينالين و-5 هيدروكسي تريتامين	تم إنتاجه في الولايات المتحدة الأمريكية عام (١٩٣٩) كمزيل للاحتقان الأنفي وكمضاد للسمنة (١٩٧٩) وتم سحبه عام (٢٠٠٠) .	ارتفاع ضغط الدم، نزيف داخل الجمجمة، والسكتة الدماغية النزفية (خصوصاً النساء)، عدم انتظام ضربات القلب، واحتشاء عضلة القلب، والسكتة القلبية، وتهديد الحياة، والصرع والوفاة.
ثنائي إيثل بروبيون (امفيبرامون) Diethylpropion (amfepramone)	محرر للنورأدرينالين، وكذلك تثبيط إعادة امتصاص النورأدرينالين والدوبامين.	أدخلت في عام (١٩٥٩)، و سحبت في عام (٢٠٠٠) (أوروبا)، لا تزال متاحة في الولايات المتحدة وأستراليا للاستخدام للمدى القصير.	التشوش النفسي، والعصبية، والأرق و تهديد الحياة
الفينيتيرامين Phentermin	مثبط لإعادة امتصاص النورأدرينالين والدوبامين.	أدخلت في عام (١٩٥٩) (الولايات المتحدة)، سحبت في عام ٢٠٠٠ (أوروبا)، لا تزال متاحة في الولايات المتحدة وأستراليا للاستخدام على المدى القصير .	ارتفاع ضغط الدم، وعدم انتظام ودقات القلب و العصبية والنشوة والأرق والسكتة الدماغية والتهاب القولون والتهاب وحدات الترشيح في الكلى.
الفينفلورامين Fenfluramin	محرر ل-5 هيدروكسي تريتامين ومثبط لإعادة امتصاصه.	تم تقديمه في (١٩٦٣) (أوروبا) وفي ١٩٧٣ (الولايات المتحدة)، سحبت في ١٩٩٧	الإعتلال الصمامي والمتلازمة العصبية والإكتئاب والدوار وزيادة الضغط الشرياني الرئوي.
أمينوريكس Aminorex	محرر ل-5 هيدروكسي تريتامين ومثبط لإعادة امتصاصه، أيضاً مثبط فعال لأكسدة أحادي الأمين	تم إنتاجه في عام (١٩٦٥) (أوروبا) ، وتم سحبه في (١٩٦٨)	مرض يهدد الحياة، وينتج عنه زيادة في الضغط الشرياني الرئوي، ومقاومة الأوعية الدموية.
المازيندول Mazindol	مشابه للإمفيتامين (مثبط لإعادة امتصاص النورأدرينالين)	أدخلت في عام ١٩٧٠، توقفت في عام ١٩٩٣ (أستراليا)، سحبت في عام ٢٠٠٠ (أوروبا)	العصبية، والرجفان الأذيني والأرق و الإغماء.
الديكسفينفلورامين Dexfenfluramin	محرر ل-5 هيدروكسي تريتامين، ومثبط لإعادة امتصاصه.	أدخلت في عام ١٩٨٥ في أوروبا وعام ١٩٩٦ (الولايات المتحدة)، تم سحبها في ١٩٩٧	الإعتلال الصمامي، والاكنتاب والتشوش النفسي.

نقلاً عن Elangbam, 2009

العقاقير المضادة للسمنة التي سوف يتم مناقشتها في هذا الكتاب سوف تتناول آليات العمل فيما يتعلق بتأثيرها على الطعام المتناول ، والتغيير في عمليات الأيض ، أو زيادة الطاقة المستهلكة. يرتبط الجزء الأكبر من عقاقير السمنة المستخدمة في الماضي القريب بتخفيف الوزن لمدة الـ (٦) أشهر الأولى من المعالجة ، وبعد ذلك هناك هضبة أو مقاومة لفقد وزن إضافي، وهناك استعادة تدريجية للوزن المفقود إذا تم إيقاف العلاج. الأدوية الحالية لها هدف علاجي ضيق نسبياً بالمقارنة بالتغييرات التعويضية التي يُمكن للجسم تحملها للمحافظة على الزيادة في وزن الجسم عندما يتم فقده ، ويعتبر العلاج المثالي الذي يؤثر بفاعليها في التخلص من الدهون لدى المصابين بالسمنة ، ويمنع استعادة الوزن المفقود ، وليس له آثار جانبية لم توجد حتى الآن. بالإضافة إلى أن الاستجابات للعقاقير المضادة للسمنة المتوافرة حالياً في الأسواق لا يمكن التنبؤ بها.

### آليات عمل العقاقير المضادة للسمنة

قد تعمل العقاقير المضادة للسمنة بطريقة أو أكثر من الطرق التالية:

١. تقليل الطاقة المكتسبة.
  ٢. زيادة الطاقة المستهلكة.
  ٣. تغيير العمليات الأيضية.
- وفيما يلي سوف نتناول كل طريقة بالتفصيل

#### ١. تقليل الطاقة المكتسبة

تتطلب أجسامنا الطاقة والغذاء لأداء وظائفها البيولوجية، وتعتمد كمية الطاقة المكتسبة على متغيرين رئيسيين هما: حجم ومحتوى الوجبة وتكرار تناولها، ويتم تنظيم هذين المتغيرين من خلال آليات مختلفة، ويمكن تعريف الجوع على أنه الإحساس الذي يشعر به الفرد والذي يدفعه إلى البحث عن الطعام، وهذا الإحساس يظهر بعد فترة من امتصاص العناصر الغذائية المتناولة في الوجبة السابقة، وعلى الرغم من ذلك تبقى هذه الآليات غير مفهومة. بعد تناول كمية معينة من الطعام، يحدث كبح للجوع والذي يؤدي إلى الكف عن تناول الطعام، ويتبع ذلك فترة تتميز بغياب الإحساس بالجوع، ويشار إلى ذلك بالشبع وهو الحالة التي يستوي فيها الكائن الحي احتياجاتها من الطاقة عن طريق كمية الطعام التي تناولها، ويتزامن انتهاء فترة الشبع مع عودة الشعور بالجوع مرة أخرى، مما يؤدي إلى استهلاك الوجبة التالية، وبالتالي استئناف دورة تناول الطعام.

التوازن بين الطاقة المستهلكة وكمية الطعام المتناول عملية ضرورية لتنظيم وزن الجسم، وينتج عن عدم توازنهما الإصابة بالسمنة، ويعد التحكم في الشهية من إحدى وظائف المخ وبشكل أكثر تحديداً الهيبوثلامس (تحت المهاد)، والذي يتحكم في الجزء الأمامي للغدة النخامية والعديد من أعضاء الجسم من خلال استثارة العصب المُبهم (vagus nerve)، كما يحتوي الهيبوثلامس على عدة عناقيد من الخلايا العصبية، عادة ما تصنف كنوات، حيث تقع بها النواة البطنية الوسطية (ventromedial)، وهي تمثل "مركز الشبع" و زوج من النوى العصبية الجانبية (LHA) و تمثل "مركز الشهية"، ويؤدي تحفيز مركز الشهية إلى الشعور بالجوع ويدفع الفرد للأكل بشراهة، بينما يؤدي تدمير هذه المنطقة لدى الحيوانات إلى كبح الشهية و سلوك تناول الطعام إلى النقطة

التي تصل فيها الحيوانات إلى الجوع حتى الموت، وعلى العكس من ذلك يؤدي تحفيز مركز الشبع إلى الإحساس بتناول القدر الكافي من الطعام، ويؤدي تدمير هذه المنطقة لدى الحيوانات إلى تفضيل الأكل والإصابة بالسمنة، ويرجع ذلك إلى أن الحيوانات لا تصل إلى الإحساس بالامتلاء، وبناءً عليه، فإن مركز الشهية يخبرنا لنأكل في حين يخبرنا مركز الشبع بأننا قد تناولنا ما يكفي.

وتؤدي النواة المقوسة (arcuate nucleus) دوراً محورياً في تحقيق التكامل بين الإشارات التي تنظم الشهية، حيث يسهل الوصول إلى تعميم هذه الإشارات، عن طريق البروز الوسطي (median eminence) وهذه المنطقة من المخ ليست محمية من قبل الحاجز الدموي المخي.

وفيها يتم مراقبة مستويات الدهون والجلوكوز في الدورة الدموية والأماكن الأخرى والتي تستجيب لهرمونات معينة، وتقوم النواة المقوسة ليس فقط بقياس النواتج الأيضية ومستويات الهرمونات لكنها أيضاً تقوم بتنسيق عمليات الأيض من خلال تعديل أنشطة الكبد والكليتين، والأمعاء، والأنسجة الدهنية، ويحتوي مركز الشهية في النواة المقوسة على نوعين من الخلايا العصبية على الأقل وهما: الخلايا العصبية الأساسية التي تحس بالمستويات الأيضية، وتقوم بتنظيم الهرمونات، وخلايا عصبية ثانوية تنقل المعلومات من الخلايا العصبية الأساسية وتقوم بتنسيق الوظائف الجسمية من خلال إشارات العصب المبهم.

**يُمكنُ تقسيمُ الخلايا العصبية الأساسية إلى مجموعتين، وهما:**

١. الخلايا العصبية التي تُحفزُ الشهية من خلال إفراز الببتيد العصبي (Y) و الببتيد المرتبط بالأغوتي (Agouti-related peptide)، ويعد الببتيد العصبي (Y) أحد أكثر النواقل العصبية وفرةً في المخ، وتعكس مستويات الببتيد العصبي (Y) بالهيبوثلامس، الحالة الغذائية بالجسم، ويزيد تحرر مستويات الببتيد العصبي (Y) والحمض النووي الريبي الرسول (mRNA) مع الصيام، وتقل بعد تناول الطعام، ويقلل الببتيد العصبي (Y) أيضاً من استهلاك الطاقة، مما يؤدي إلى تقليل توليد الحرارة من الدهون البنية، وكبح نشاط الجهاز العصبي الذاتي، وتشبيط محور الغدة الدرقية، كما يؤدي إلى زيادة في مستوى الأنسولين بالبلازما، ومستوى الكورتيزول اعتماداً على زيادة تناول الطعام.

٢. الخلايا العصبية التي تكبح الشهية من خلال إفراز البروبيوميلانوكورتين (POMC) Proopiomelanocortin، هكذا، فإن الشعور بالجوع يُمكنُ أن يحدث من خلال عدّة آليات، إما تشبيط الببتيد العصبي (Y) و الببتيد المرتبط بـ (Agouti-related peptide) مما يزيد من الشهية، أو تشبيط الخلايا العصبية المحررة لـ (Proopiomelanocortin)، تشبث المجموعة الأولى (الخلايا المفرزة للببتيد العصبي (Y) و الببتيد المرتبط (Agouti-related peptide) يكبح الشهية كما ينشط الخلايا العصبية المنتجة للبرو- أوبي ميلانوكورتين (Pro-opiomelanocortin).

يثير الطعام المتناول الشبع في القناة المعدية المعوية في المقام الأول بواسطة التحفيز الميكانيكي وتحرر الببتيدات من خلال التأثيرات الكيميائية للطعام، ومع ذلك، فإن التحفيز الميكانيكي، مثل تمدد (امتلاء) المعدة، يكون غير كافٍ لإنهاء الوجبة، ولكنه يساهم في الإحساس بالشبع عندما يعمل بالتنسيق مع المحفز (Ritter 2004) كما

تؤدي الأمعاء الدور الرئفس فف الشفع من خلال العفد من البفبفداف الفف ففرز كاسفجابة للطفام المفاول (Cummins and Overduin 2007). وفففل الإشاراف المرطفة بالشفع إلى الجهاز العصبي المركزي عن طرف كل من الإشاراف الوارءة من العصب المبهم، أو من خلال البفبفداف، وفف الجزء الفال فف ففم ففم بعض العوامل المرطفة بالشفع لءى الإنسان.

### أولاً: البفبفداف المرطفة بالشفع

#### ١. الجرفلن (Ghrelin)

الجرفلن هو ببفء هرمون ففكون من ٢٨ حمضاً أمفناً مع الأسفل (acyl) كسلسلة جانبفة، وحمض الأكانوفك (n-octanoic acid)، وفف ذلك ضرورفاً لءورهما فف الفأفر على الشهفة (Kojima et al. 1999)، وفعء المعءة هف المصدر الرئفس لإفراف الجرفلن، كما ففرز أيضاً فف الفافى عشر، للفافف، المصران الأعور، والقولون بالإضافة إلى وءوه بكمفاف ضئفة فف الرففن والبكرفاس، وقشرة الغءة الكظرفة، والمشفمة والكلففن والمخ، فف ففن فوءء مسفقبلاف الجرفلن فف المخ والأنسجة المففطفة خاصة فف الغءة النخامفة، والمعءة والأمعاء والبكرفاس والغءة الصعفرفة، والغءة الدرقففة والغءء الفافسلفة والقلب. (Kojima et al. 1999; Cummings 2006 Hosoda et al. 2000).

فقوم الجرفلن بالعفء من الوظائف البفولوجفة، فف عمل كمفر لإفراف مسفقبلاف هورمون النمو، كما فففر الخلافا العصففة المفر للبفبفء العصبي (Y) و البفبفء المرطف بالآعوظف (Agouti-related peptide)، ومن فم فففر الشهفة، وفزفء من فناول الطعماف (Wren et al. 2001, Druce et al. 2005, Druce et al. 2006)، وفؤءف الجرفلن إلى هءا الفأفر سواء عند حقه طرففاً أو مركزفاً، كما فؤءف الجرفلن كذلك إلى زفءة الحركة بالقناة المعءفة المعوفة و فقلل من إفراف الأنسولفن.

فزفء مسفبواف الجرفلن بالءم قبل فترة قصفرة من فناول الوءبة، و فهبط بعء الفففاء منها بوقت قصفر. (Cummins and Overduin 2007) وفؤكد ذلك (Cummins 2006) فف فوصل إلى أن الجرفلن فففر من المعءة الخاوفة، وففوقف إفرافه بشكل مفافئ بعء فناول الطعماف، فف ففن فوصلف بعض الءراساف إلى أن مسفبف الجرفلن فففر وفقاً للفوقفف، فف ففكون مرطفعاً فف الصباف، ومنخفضاً فف المساء، وقد ففخفض مسفبف الجرفلن كاسفجابة لفناول الطعماف أو الجلوكوز، ولكن ففس بعء فناول الماء، مما فووف بأن ففمء (امفلاء) المعءة لا فففر منظماف للشهفة.

الجرفلن له أيضاً ءور فف ففظم فوازن الطاقة ووزن الجسم على المءى الطوفل، فف ففسجب مسفبواف الجرفلن بطرففة فعوفصففة للففراف فف وزن الجسم، وفؤءف الحمفة الغءائفة إلى زفءة الجرفلن، فف ففن فؤءف الزفءة فف الوزن إلى فقلل مسفبواف الجرفلن بالءورة الءموفة. (Cummins et al. 2002).



## ٢. الأوبيستاتين (Obestatin)

ببتيد هرمون يتكون من ٢٣ حمضاً أمينياً (Zhang et al. 2005)، وهو مشتق من معالجة جين الجرلين. وقد تبين أن الأوبيستاتين يعمل على تقليل كمية الطعام ووزن الجسم، وكذلك يبطئ من تفرغ المعدة لدى القوارض (Zhang et al. 2005, Lagaud et al. 2007). وعلى العكس من ذلك، قد يعمل الأوبيستاتين بمنزلة النظير الفسيولوجي للجرلين.

## ٣. اللبتين المعدي (Gastric leptin)

اللبتين هو ببتيء هرمون، يفرز من الأنسجة الدهنية و خلايا الغشاء المخاطي في المعدة، وكذلك يتم إفرازه بواسطة المحفز لإفراز الببسين (pepsinogen secretagogues) مثل الكولي سيستوكنين، الكاسترين، أو السكريتين (Sobhani et al. 2000, Lewin and Bado 2001). وقد يكون للخلايا الدهنية تأثير على تنظيم السلوك الغذائي سواء على المدى القصير و المدى الطويلة.

تحدث الزيادة في اللبتين بالدورة الدموية والتجويء المعدي في غضون دقائق بعد تناول الوجبة، ويتم تحفيز تحرر اللبتين في المعدة بواسطة العصب المبهم، ويقوم بالعديد من الوظائف البيولوجية والتي تتم من خلال مسارات الغدد الصماء والإفرازات الخارجية، بالإضافة إلى ذلك، فقد تبين أن اللبتين يحفز تحرر الكولي سيستوكنين، ويمكنهما معاً أداء عملهما بواسطة عكس الإفرازات المحفزة، كما يعمل اللبتين كمنظم للهضم على المدى القصير، وتفرغ المعدة، وامتصاص العناصر الغذائية بالأعضاء، وإفراز الهرمونات بالمعدة، والأمعاء والبنكرياس. (Guilmeau et al. 2004, Bado et al. 1998)

يؤدي تزويد القوارض البرية بكميات كبيرة من اللبتين إلى تقليل تناول الطعام، ووزن الجسم والكتلة الدهنية. (Halaas et al. 1995)، وتؤدي السمنة إلى مقاومة اللبتين، ولكن عدم وجود حساسية للبتين بالدورة الدموية قد يساهم أيضاً في المسببات المرضية للسمنة. وقد تؤدي التغذية الغنية بالدهون إلى مقاومة اللبتين قبل أي تغيير في تركيب الجسم، كما هو الحال عند وضع القوارض على حمية غنية بالدهون، حيث حدثت الاستجابة للبتين قبل اكتسابهم لزيادة الوزن.

## ٤. الكولي سيستوكنين (CCK)

الكولي سيستوكنين (CCK) هو ببتيء متعدد يتم إنتاجه بواسطة الخلايا (I) في الاثني عشر و الطبقة المخاطية للجزء العلوي من الأمعاء الدقيقة (Cummings and Overduin 2007)، وينتج أيضاً في المخ. ينتقل (CCK) عن طريق الدم إلى المرارة، حيث يسبب تقلصها مما يؤدي إلى طرح الصفراء (bile) إلى الأمعاء الدقيقة لكي تقوم بدورها في التمثيل الغذائي للدهون، كما أنه يثبط حركة المعدة، وعليه، فإن هذا الهرمون في الوقت الذي يسبب فية تقلص المرارة وإفراغها، فإنه يقلل من تفرغ المعدة، وذلك لإتاحة الفرصة لعملية هضم الدهون في الجزء العلوي من الأمعاء، ويؤكد ذلك (Kissileff et al. 2003)، حيث توصل إلى أن الكولي

سيستوكنين يكبح الشهية عن طريق تأخير تفرغ المعدة، كما ينتقل إلى البنكرياس، حيث يحفز كميات كبيرة من الإنزيمات الهضمية، وكذلك يعزز من تأثير السكريتين في إفراز البيكاربونات من البنكرياس. لا يدوم تأثير الكولي سيستوكنين طويلاً، ويستمر لأقل من ٣٠ دقيقة، وبناءً عليه، فإن الكولي سيستوكنين (CCK) يثبط تناول الطعام عن طريق تقليل حجم الوجبة ومدتها، لكنها لا تؤثر في بداية الوجبة التالية (Kissileff et al. 1981).

#### ٥. الببتيد المتعدد للجلوكوز المعتمد على الأنسولين (GIP)

ويعرف أيضاً بالببتيد المثبط للمعدة (GIP) هو ببتيد يتألف من ٤٢ حمضاً أمينياً، ويشارك الببتيد شبيهه الجلوكاجون-١ (GLP-1) في تأثيره، وينتج عن ذلك إفراز الأنسولين من البنكرياس (Drucker 2006)، يتم تحرير (GIP) من الخلايا (K) المعوية وبصورة سائدة في الأثني عشر، وقد يوجد في جميع أجزاء القناة الهضمية، كاستجابة لوجود المغذيات (الغذاء) في الأمعاء. (Mortensen et al. 2003)

يزيد تركيز (GIP) في غضون ٥ - ١٥ دقيقة، وتكون ذروة التركيز بعد ٣٠ - ٦٠ دقيقة من تناول الطعام (Drucker 2006)، ويعتمد ذلك على حجم الوجبة ومكوناتها، ثم يتحلل (GIP) بسرعة بواسطة أنزيم (DPP IV) مما ينتج عنه الصور غير النشطة لـ (GIP) (Drucker 2006)، بعد الانقسام، يفقد (GIP) تأثيره فيما يتعلق بقدرته على تحفيز إفراز الأنسولين. يمثل الـ (GIP) الموجود في الدم مزيجاً من الصورة النشطة (GIP<sub>1-42</sub>) و الصورة غير النشطة (GIP<sub>3-42</sub>) بالإضافة إلى دورها في تنظيم إفرازات البنكرياس والتمثيل الغذائي للجلوكوز، كما يوجد لـ (GIP) تأثيرات محيطية متعددة على الأنسجة الدهنية وايض الدهون بعد الأكل.

يحفز (GIP) بوصفه هرموناً بنائياً نشاطاً لليباز البروتينات الشحمية (lipase lipoprotein)، ويعزز الأحماض الدهنية في الأنسجة الدهنية، ما يؤدي إلى ترسب الدهون وزيادة تخزينها، كما أنه لا يؤثر على تفرغ المعدة.

#### ٦. الببتيد الشبيه بالجلوكاجون-١ (GLP-1)

ينشق الببتيد الشبيه بالجلوكاجون-١ (GLP-1) والأوكسينتوموديلين (OXM) من البروجلووكاجون (proglucagon) ويوجد في الأمعاء و البنكرياس والمخ، بعد أنشطار البروجلووكاجون (proglucagon) يتحرر الببتيد الشبيه بالجلوكاجون-١ بواسطة الخلايا (L) في الأمعاء الدقيقة البعيدة والقولون كاستجابة لتناول الطعام (Drucker 2006)

تأثير الببتيد الشبيه بالجلوكاجون - ١ على تناول الطعام قصير المدى، ويعتقد أنه يؤدي دوراً هاماً في " كبح اللفائفي " و يؤدي ذلك إلى تدفق معتدل وثابت للعناصر الغذائية المهضومة من المعدة إلى الأمعاء الدقيقة، وقد يفسر ذلك أيضاً الآلية التي يؤثر بها الببتيد الشبيه بالجلوكاجون-١ على الشهية، بالإضافة إلى كبح اللفائفي، فإن (GLP-1) يثبط إفراز الجلوكاجون ويزيد من نمو خلايا بيتا بالبنكرياس. (Cummings and Overduin 2007; Drucker 2006)

الآليات التي تعمل بها الببتيد الشبيهة بالجوكاجون - ١ لفقدان الشهية ليست معروفة تماماً ولكن قد يعزى ذلك إلى تأثيره على العصب المبهم أو التأثير المباشر على المسارات العصبية. (Cummings and Overduin 2007) ، تأثيرته على كبح الشهية يتوسطها تحديداً مستقبلات (GLP1R) الموجودة في الأمعاء والبنكرياس وساق المخ ، الهيپوثلامس ، والأعصاب الواردة الحائرة (Drucker 2006)

#### ٧. الأوكسينتوموديلين (Oxyntomodulin)

الأوكسينتوموديلين هو ببتيد يتكون من ٣٧ حمضاً أمينياً ينتج من جين البريبروجلوكاجون ويفرز من خلايا (L) بالأمعاء الدقيقة البعيدة ويعمل على المستقبلات الخاصة نفسها بالببتيد الشبيهة بالجوكاجون- ١ ، ولكنه ضعيف الجاذبية للمستقبل (receptor) ، وعلى الرغم من تساوي الأوكسينتوموديلين و الببتيد الشبيهة بالجوكاجون - ١ من حيث تأثيرهما على تثبيط تناول الطعام ، إلا أن كلاً منهما يستهدف مناطق مختلفة في الجهاز العصبي المركزي ، حيث ينشط الأوكسينتوموديلين الخلايا العصبية بالجهاز العصبي المركزي وخاصة الهيپوثلامس بينما ينشط الببتيد الشبيهة بالجوكاجون- ١ في الدماغ المؤخر والمناطق اللا إرادية الأخرى. (Murphy et al. 2006) يتحرر الأوكسينتوموديلين في الدورة الدموية بعد من ٥- ١٠ دقائق من تناول الطعام ، نسبة إلى السعرات الحرارية المتأولة. وقد توصلت الدراسات التي أجريت على الإنسان أن الأوكسينتوموديلين يقوم بكبح الشهية وتقليل السعرات الحرارية المتأولة ، وكذلك خفض وزن الجسم ، وزيادة النشاط المرتبط بزيادة استهلاك الطاقة. كما يعمل الأوكسينتوموديلين على تأخير تفرغ المعدة ويقلل من الإفرازات المعدية. (Schjoldager et al. 1988).

يؤدي التزويد (OXM) تحت الجلد قبل الأكل لدى الأشخاص الذين يعانون من الزيادة في الوزن أو السمنة على مدى ٤ أسابيع إلى انخفاض كبير في وزن الجسم من (٢.٣ كيلوجرام) ، مقارنة مع ٠.٥ كيلوجرام بالنسبة للمجموعة الضابطة ، وبالإضافة إلى ذلك ، تمّ التوصل إلى أن (OXM) يكون له تأثير مفيد على استهلاك الطاقة ، حيث يؤدي إلى زيادة مستويات النشاط وعودته إلى طبيعته لدى المتطوعين ممن يعانون من زيادة الوزن أو السمنة.

#### ٨. الببتيد (PYY)

ببتيد تيروسين تيروسين (PYY) هو عضو في الأسرة البنكرياسية والتي تتضمن أيضاً الببتيد العصبي (Y) (NPY) وبتيد البنكرياس (PP) (Cox 2007, Cummings and Overduin 2007) يتم تخليق الببتيد تيروسين تيروسين (PYY) وإفرازه كاستجابة لتناول الطعام بشكل أساس من الخلايا (L) في الأجزاء البعيدة من القناة الهضمية خاصة للفائضي ، القولون ، والمستقيم (Adrian et al. 1985) ، ويتم أيضاً إنتاج كميات قليلة من (PYY) في الأجزاء العلوية من الأمعاء الدقيقة ، ووفقاً للدراسات التي أجريت على الحيوانات ، يوجد (PYY) في الجهاز العصبي المركزي ، مع (PYY) يكون التفاعل المناعي في النهايات العصبية في الهيپوثلامس ، و النخاع ، والحبل الشوكي.

يعمل الببتيد (PYY) على تثبيط الخلايا المنتجة للببتيد (Y) و الببتيد المرتبط بالأغوطي (Agouti-related) peptide المحفز للشهية، ويعطي إشارة بتناول الطعام و يكبح الجوع، وهكذا، فإن الهرمونات المتحررة مباشرة من الجهاز الهضمي توجه الشهية مع استهلاك الطعام..

كما يعمل (PYY) على كبح اللفائفي والقولون، والآليات التي تعمل على إبطاء تفرغ المعدة، وتعزيز أنشطة الجهاز الهضمي لزيادة امتصاص المواد الغذائية (Cox 2007)، كما يشارك الببتيد (PYY) في العديد من الوظائف الهضمية بما في ذلك تنظيم إفراز الأنسولين وتوازن الجلوكوز (Boey et al. 2007) بقدر ملحوظ من (PYY) المتحرر بعد الأكل يؤدي إلى تحلل البروتين بواسطة (DPP4) إلى (PYY<sub>3-36</sub>) النشاط بيولوجياً ل (PYY).

توصلت بعض الدراسات إلى حدوث انخفاض في الشهية وتناول الطاقة كاستجابة للحقن الوريدي بـ (PYY<sub>3-36</sub>) لدى المتطوعين الذين لديهم وزن طبيعي مع حدوث الغثيان مع الجرعات الكبيرة، هذه التغيرات في النشاط المستهدف قد يكون هاماً لتأثيرات الـ (PYY) على السلوك الغذائي والهضم، وكذلك الشبع بعد تناول الوجبة. (Beglinger and Degen 2006)

### ٩. الإينتروستاتين (Enterostatin)

هو ناتج أيضي يتكون أثناء الانقسام من إنزيم البروكوليباز البنكرياسي في المعدة والأمعاء، الكوليباز النشط هو محفز ضروري لهضم الدهون داخل التجويف المعوي، قد ينظم الإينتروستاتين أيضاً تناول المواد الغذائية الغنية، لدى الحيوانات عندما يتم التزويد بالإينتروستاتين مركزياً أو طرفياً، يثبط (ENT) بشكل انتقائي تناول الطعام الغني بالدهون، بالإضافة إلى تقليل تناولها، كما يساهم في تقليل وزن الجسم والدهون عن طريق زيادة توليد الحرارة، وكذلك يقلل من إفراز الأنسولين.

### ١٠. أبوليبيروتين (Apolipoprotein)

هو بروتين سكري (glycoprotein) يتم تخليقه فقط في الأمعاء الدقيقة (Green et al. 1980) أثناء دمج الشحوم المهضومة داخل ثلاثي الجلسريد الغني بالليبيروتين، و يعرف باسم الكيلو ميكرون (CM)، وكنتيجة لذلك، يفرز الأبوليبيروتين مع الكيلومكرون في الدم (Weinberg and Spector 1985) ويتم تخليق الأبوليبيروتين بواسطة الخلايا الطلائية من الأمعاء الدقيقة، ويحفز عن طريق امتصاص الشحوم النشطة. al. (Green et al. 1980, Apfelbaum et al. 1987, 1994) Hayashi، وعلاوة على ذلك، توصل (Hayashi et al., 1999) إلى أن تكوين وإفراز الكيلومكرون هو المسؤول عن تحفيز تخليق الأبوليبيروتين وإفرازه بعد التغذية الغنية بالدهون، ولكن ليس عملية الهضم، والامتصاص، أو إعادة الأسترية من أحادي الجلسريد، ويتم أيضاً تحفيز الإفراز بواسطة الببتيد (PYY).

### ١١. الأنسولين (Insulin)

الأنسولين من أهم الهرمونات الببتيدية الأيضية الغدية، والتي تفرزها خلايا بيتا ( $\beta$ ) في البنكرياس، ويؤدي الأنسولين دوراً هاماً في توازن الطاقة، وتركيز الأنسولين بالبلازما يكون متناسباً مع التغيرات في الكتلة الدهنية، بالإضافة إلى ذلك، فإن تركيز الأنسولين بالبلازما يتم تحديده بدرجة كبيرة عن طريق الحساسية للأنسولين والتي ترتبط بكمية وتوزيع الدهون في الجسم. (Porte et al. 2002)

وهكذا، فإن الأنسولين يزود الجهاز العصبي المركزي بالمعلومات، سواءً عن حجم وتوزيع الكتلة الدهنية، وكذلك التغيرات الجديدة في حالة الأيض، وبهذه الطريقة يتم تنظيم تناول الطعام، وتوازن الطاقة، والخلايا الدهنية بالجسم على المدى الطويل.

وبالإضافة إلى أن التأثيرات طويلة الأمد للخلايا الدهنية على تركيز الأنسولين، فقد أصبح من المعروف أن الأنسولين يرتبط بعملية الأيض بعد تناول الطعام، ويتأثر تركيز إفراز الأنسولين في الدورة الدموية بالطاقة والعناصر الغذائية الأساسية المتناولة، والذي تتجلى في ارتفاع الأنسولين بعد تناول الطعام.

يكبح الأنسولين الشهية بواسطة تثبيط الخلايا العصبية المفرزة للبيبتيد العصبي (Y) و البيبتد المرتبط بالأغوطي (Agouti-related peptide) وبواسطة تنشيط الخلايا العصبية المحررة لـ (Proopiomelanocortin). يبدو أن للأنسولين عملاً قصير المدى وآخر طويلاً، وهو ضروري في تنظيم وزن الجسم، وتؤدي مقاومة الأنسولين في أغلب الأحيان إلى الإصابة بالسمنة و فقد الأنسولين لقدرته في تنظيم عمليات الأيض كما هو الحال لدى مرضى السكري من النوع الثاني.

تؤدي مستقبلات السيروتونين الدور الرئيس في توازن الجلوكوز لدى الفئران المصابة بالسمنة، حيث وجد أن جرعة صغيرة من السيروتونين، تؤدي إلى تقليل واضح في مستويات الأنسولين بالبلازما، وتؤدي إلى زيادة المقاومة للأنسولين بدون التأثير على الطعام المتناول.

ويرتبط تأثير السيروتونين على مقاومة الأنسولين بالتحفيز العصبي السمبثاوي كما هو الحال بالنسبة لوظائف الجهاز العصبي المركزي، والأنسولين، و الليبتين، و الجريلين و البيبتيد (PYY).

في ضوء الأدلة المذكورة سابقاً، هناك إجماع على أن الأنسولين يعمل كمنظم هام للطعام المأكول وتوازن الطاقة سواءً على المدى القصير أو الطويل. وبناءً على ذلك، فإن الأنسولين يساعد في تعديل الإشارات قصيرة المدى للشبع ومستويات تخزين الدهون في الجسم (Havel 2001).

### ١٢. الأميلين (Amylin)

تقوم خلايا بيتا بالبنكرياس بإفراز الأميلين (بيبتد يتكون من ٣٧ حمضاً أمينياً)، وهو ببتيد كابح للشهية، حيث يؤدي إلى تقليل حجم الوجبة، وكذلك قد يؤدي إلى تقليل عدد الوجبات (Lutz et al. 1995, Lutz 2006) وقد يعزى دور الأميلين في كبح الشهية وتقليل الإحساس بالجوع إلى تثبيط تفرغ المعدة (Reda et al. 2002) ويتم تخزين الأميلين في حبيبات مثل الأنسولين، يثبط الأميلين أيضاً حمض المعدة وإفراز الجلوكاجون، وبالتالي يعتبر

الأميلين متطلباً ضرورياً لأداء الأنسولين لوظيفته بطريقة مناسبة من خلال قدرته على تنظيم ظهور تركيز الجلوكوز بعد الأكل (Lutz 2006 Cummings and Overduin 2007, Lutz 2006). كما يبدو أن للأميلين دوراً في التحكم في وزن الجسم، حيث أظهر المصابون بمرض السكري الذين يكون لديهم إفراز غير كافٍ للأنسولين (النوع الأول و النوع الثاني في الحالات المتأخرة) نقص في إفراز الأميلين، قد يعزى ذلك التنظيم غير الكافي للشهية والسمنة لديهم.

### ١٣. الببتيد المتعدد البنكرياسي (PP)

الببتيد المتعدد البنكرياسي (PP) ينتمي إلى العائلة نفسها التي تتضمن الببتيد العصبي (NPY)، الببتيد (YY) (Kojima et al. 2007)، ويفرز من قبل خلايا (F) بالبنكرياس، ويوجد بالقولون والمستقيم (Wynne et al. 2004) ويعتقد أن الوظيفة الرئيسة للببتيد المتعدد البنكرياسي هي تثبيط إفرازات البنكرياس، ويتم التحكم في إفرازه من قبل الجهاز العصبي الباراسمبثاوي (Rossi et al. 2005)

كما يثبط الببتيد المتعدد البنكرياسي إفراز السوماتوستاتين من الأمعاء والبنكرياس في حين يمنع الأترويين إفراز الببتيد المتعدد البنكرياسي تقريباً. (Okita et al 1997) وقد تبين أن (PP) يؤثر في توازن الطاقة بواسطة كبح تناول الطعام وتفرغ المعدة. (Kojima et al. 2007)

وترتبط كمية تحرر الببتيد المتعدد البنكرياسي بالحالة الغذائية، وينخفض الإفراز في حالة الصوم ويزيد خلال مراحل الهضم، وهناك أيضاً أدلة على أن الأطعمة الوهمية أو تناول الماء بمفرده يؤدي إلى تحفيز إفراز الببتيد المتعدد البنكرياسي.

### ثانياً: النواتج الأيضية التي تتحكم في الشهية

#### ١. الجلوكوز

الجلوكوز هو المصدر الرئيس للطاقة في الجسم، و يعتبر مساهماً رئيساً في الشبع، حيث يتم تحفيز الشهية عندما يحدث هبوط في مستويات الجلوكوز بالدم، وعلى العكس يتم تثبيط الشهية مع المستويات العالية للجلوكوز بعد تناول الطعام، وقد يرجع السر في ذلك إلى وجود إنزيم الجلوكوكيناز (GK) في النواة المقوسة، حيث يمثل الجلوكوكيناز ٢٠٪ من نشاط فسفرة الجلوكوز في الجهاز العصبي المركزي، كما هو الحال في خلايا بيتا البنكرياسية، نظام الجلوكوكيناز - (GLUT2-GK system)، يقيس مستويات السكر، ويقرر ذلك كزيادة أو نقصان في إنتاج ثلاثي أدينوزين الفوسفات، ويتم الإحساس بالزيادة في تركيز الجلوكوز و تقريره بواسطة الجلوكوكيناز - (GLUT2-GK) حيث تحفز الخلايا العصبية المنتجة للببتيد العصبي (Y) و الببتيد المرتبط (Agouti-related peptide) في حالة الصيام و الخلايا العصبية المحررة لـ (Proopiomelanocortin) في حالة تناول الغذاء، ويعد فرط إفراز الأنسولين هو الآلية التي يمكن بها أن يؤثر الجلوكوز في الحد من تناول الطعام، حيث تشير بعض الدراسات إلى أن المحافظة على مستوى ثابت للجلوكوز يؤدي إلى الشعور بالشبع لدى الإنسان.



#### ٤. الجلوكوز والشبع

الجلوكوز هو المصدر الرئيس للطاقة في الجسم ، وأنه يعتبر مساهماً رئيسياً في الشبع، ومن المعروف أن كلا الجاسترين (gastrin) وكولييسيستوكينين (cholecystokinin) يعززان الجلوكوز، مما يؤدي إلى تحرر الأنسولين. وأظهرت العديد من الدراسات أن الكولي سيستوكينين (cholecystokinin) ليس له تأثير على عمليات الجوع والشبع لدى الإنسان.

وبعد فرط إفراز الأنسولين هو الآلية التي يمكن بها أن يؤثر الجلوكوز في الحد من تناول الطعام. وتشير بعض الدراسات أن المحافظة على مستوى ثابت للجلوكوز بالدم يؤدي إلى الشعور بالشبع لدى الإنسان، لفحص الارتباط بين الشعور بالشهية، من ناحية، وتناول العناصر الغذائية الكبيرة وقياس التمثيل الغذائي للجلوكوز، من ناحية أخرى، فقد أظهر (Raben 1996) أن وزن ومحتوى الكربوهيدرات في الوجبة، فضلاً عن ايض الجلوكوز بعد الأكل قد تشارك في التغييرات في الجوع بعد الأكل والإحساس بالشبع بعد الوجبة، ومع ذلك التمييز بين العوامل المختلفة المعنية.

وقد أجريت دراسات إضافية بشأن دور الجلوكوز على الشبع، وقد توصل Holt and colleagues (1996) بعد دراسة تأثير ٣٨ من الأطعمة الشائعة على الجلوكوز بعد الأكل واستجابات الأنسولين لدى عينة من المتطوعين الأصحاء صغار السن. يبدو أن محتوى الكربوهيدرات الكلية تكون أقوى العوامل المحددة للشبع على المدى القصير مقارنة مع تأثير الغذاء على نسبة السكر في الدم.

كمية الكربوهيدرات المستهلكة في الوجبة و فرط إفراز الأنسولين اللاحق قد تحدد جزئياً درجة الجوع الناشئة في غضون الساعتين اللاحقتين. أظهرت بعض الدراسات أن الحقن بالببتيد المشابه للجولاجون-١ يؤثر على الأنسولين ومستويات السكر في الدم ، بل ويعزز الشبع والإحساس بالامتلاء ، وبالتالي تقليل كمية الطاقة المتناولة.

#### ٢. الأحماض الدهنية.

يتم ايض الأحماض الدهنية في النواة المقوسة، فمن المعروف أن أنسجة المخ الطبيعية لا تستخدم الأحماض الدهنية كمصدر للطاقة، حيث يؤدي الهبوط السريع في الجلوكوز بالدم إلى أزمة طاقة وفقد الوعي. إلا أن الأحماض الدهنية تتحول إلى أجسام كيتونية قبل أن يتم أخذها وأيضها بواسطة المخ، وتظهر النواة المقوسة صورة أخرى يتم فيها أخذ الأحماض الدهنية وتحويلها إلى سلسلة طويلة من الأحماض الدهنية - أثيل كو إنزيم (A). وتقوم هذه السلسلة من الأحماض الدهنية والكو إنزيم (A) المتكونة في النواة المقوسة بكبح الشهية وتقليل الطعام المتناول.

#### ثالثاً: العناصر الغذائية الرئيسية (المغذيات)

تؤدي العناصر الغذائية الرئيسية (المغذيات) إلى تأثيرات مختلفة على الإشباع والشبع، بغض النظر عن قيمتها من السرعات الحرارية، يبدو أن التغذية الغنية بالبروتين هي أكثر المغذيات الكبيرة من حيث تأثيرها على الإشباع

مقارنة بالدهون والكربوهيدرات لدى الإنسان والفئران ، وكان للدهون أقل قيمة في الإشباع في حين يكون للكربوهيدرات تأثير متوسط، فضلاً عن ذلك في بعض الدراسات ، لم تتوصل إلى وجود فروق في قيمة الإشباع للعناصر الغذائية المزودة بالطاقة. في بعض الدراسات تعد القدرة الفقيرة للدهون من حيث تأثيرها على الإشباع ترتبط بسهولة التأثير على السمنة. (Prentice and Poppitt 1996)

على الرغم من وجود عدد كبير من الدراسات والنتائج عن التأثيرات العناصر الغذائية الكبرى على الشبع والتحكم في الوزن ليست قاطعة. مع ذلك أظهرت العديد من الدراسات أن كثافة الطاقة للكربوهيدرات والبروتين أقل وقدرة الشبع تكون أكبر مقارنة بالدهون، واستخدامها كوسيلة لتنظيم تناول الطعام موضع إهتمام. المفهوم الحالي هو أن اتباع نظام غذائي منخفض الدهون (الدهون أقل من ٣٠٪ من الطاقة) ، وغنية بالكربوهيدرات المركبة يعطي أفضل النتائج في التحكم في الوزن.

### ١. البروتين

أظهرت التغذية الغنية بالبروتين إنها تؤدي إلى ارتفاع أكثر في الإحساس بالشبع وتقليل الشعور بالجوع مقارنة بالتغذية الفقيرة بالبروتين، وتم اقتراح العديد من الآليات للحفاظ على تأثير البروتين على الشبع (Havel 2001; Dye and Blundell 2002; Raben et al. 2003) يحفز البروتين إفراز العديد من الهرمونات التي تتوسط عملية الشبع مثل الجلوكاجون والأنسولين والكولي سيستوكينين، وقد يكون أيضاً لبعض الأحماض الأمينية أهمية، مثل التريبتوفان و التروسين (tyrosin) ، حيث تعمل كمادة أساسية وسيطه تزيد الشبع مثل السيروتينين والدوبامين، ويزيد البروتين أيضاً توليد الحرارة بعد الوجبة (التوليد الحراري) أكثر مقارنة بالدهون والكربوهيدرات.

من المتوقع أن يؤثر معدل التأكسد من المواد الغذائية المختلفة في تطوير الشعور بالشبع، وقد تبين أن نسبة الوجبة الغنية بالبروتين يؤدي إلى ارتفاع الشعور بالشبع لدى الأشخاص الذين تتميز تغذيتهم بنقص في البروتين (Long et al. 2000). في بعض الدراسات أظهرت التغذية المنخفضة في الدهون (~٣٠٪ من الطاقة) والعالية في البروتين (~٢٥٪ من الطاقة) إنها تؤدي إلى إنقاص الوزن بدرجة أكبر مقارنة بالتغذية المنخفضة في البروتين (~١٢٪ من الطاقة) (Skov et al. 1999). كما أظهر البروتين أنه يعزز تنظيم الوزن بعد فقدانه.

### - تأثير مصادر البروتين

تؤدي المصادر المختلفة للبروتين إلى تأثيرات مختلفة على الشبع، والطاقة المكتسبة، والطاقة المستهلكة، ومع ذلك توصل (Lang et al. 1998, 1999) إلى عدم وجود فروق في الشبع بين زلال البيض، والكازين والصويا، وبروتين فول الجيلاتين أو جلوتين القمح، مع عدم وجود فروق في الطاقة المكتسبة خلال الـ ٢٤ ساعة أيضاً. وقد أظهرت دراسة حديثة أنه لوحظ وجود اختلافات في مستويات الجلوكوز والأنسولين بعد الوجبة، والتي اقترح أنها تعتمد على الاختلافات في معدلات تفرغ المعدة التي تسببها البروتينات المختلفة. وقد قارن Mikkelsen et al. (2000) تأثير التغذية المتساوية الطاقة والغنية بلحم الخنزير وبروتين الصويا (٢٨٪ من الطاقة) أو الكربوهيدرات

(٦١ ٪ من الطاقة منتجات السيريال و البطاطا كمصدر للكربوهيدرات) على معدل استهلاك الطاقة خلال ٢٤ ساعة.

التغذية الغنية بلحم الخنزير أو فول الصويا تؤدي إلى زيادة الطاقة المكتسبة بواسطة ٣٪ مقارنة بالتغذية الغنية بالكربوهيدرات والتغذية الغنية بلحم الخنزير بواسطة ٢٪ مقارنة بالتغذية الغنية بالصويا.

توصل Uhe et al. 1992 إلى حدوث زيادة في الشعور بالشبع بعد تناول السمك الأبيض مقارنة بكمية متساوية من بروتين اللحوم الخالي من الدهون أو الدجاج. وقد يكون ذلك بسبب وجود اختلافات في هضم البروتين وتركيزات البلازما والبروفيل الخاص بالأحماض الأمينية. وأظهرت دراسة أخرى أن بروتين السمك يؤدي إلى تقليل الطاقة المكتسبة لدى الأفراد الذين يتمتعون بوزن طبيعي مقارنة مع بروتين لحوم البقر متساوي الطاقة ، مع عدم وجود أي اختلافات دالة في الشهية. في حين توصل كل من (Borzoei et al., 2006 ; Holt et al., 1995) ، إلى وجود زيادة في الشعور بالشبع مع السمك مقارنة بالجنين ، والبيض، والعدس، والفاصوليا أو لحوم البقر. البروتين الموجود بالفطر الذي ينتج عن طريق تخمير فطر فيوزاريوم (فطر مجهري يغزو الجذور والثمار) ، يؤدي إلى خفض الشهية وكمية الطعام المتأولة ، بعد ثلاث ساعات من تناول الوجبة قيد الاختبارمقارنة مع بروتين الدجاج، تؤدي أيضاً إلى تقليل الطاقة المكتسبة خلال بقية اليوم بالمقارنة مع الدجاج (٢٤ ٪) ، بدون تعويض في اليوم التالي (Turnbull et al. 1993).

هناك اهتمام من قبل المستهلك في التغذية الغنية بالمواد النباتية، و بوجه عام اختيار الوجبات الخالية من اللحوم كجزء من النظام الغذائي المتنوع (Sadler 2004). زيادة نطاق المكونات الرئيسية (البقول، بروتين الحبوب، والفطريات، والمكسرات والخضروات) لتصنيع منتجات اللحوم البديلة المتاحة.

الفوائد الصحية للبروتينات الفطرية تشمل تأثيراتها على الشبع (Rodger 2001, Sadler 2004) ، مقارنة تأثير التحميل بالبروتينات الفطرية بالدجاج من حيث قدرتها في التأثير على الشبع أثناء تناول وجبة الغداء ، وكذلك تأثيرها على زيادة تناول الطعام (التعويض) في وجبة العشاء لاحقاً (Williamson et al. 2006)

ارتباط التحميل بالبروتينات الفطرية مع المستويات المنخفضة من تناول الطعام في وجبة الغداء مقارنة مع التحميل بالدجاج. أيضاً هذه المستويات المنخفضة لتناول الطعام في وقت الغداء لا ترتبط مع الزيادة في تناول الطعام في وجبة العشاء. وقد اقترح الباحثون أن البروتينات الفطرية لها خصائص مرتبطة بالشبع تستمر لعدة ساعات بعد تناول الوجبة، وبأن هذه الأطعمة قد تكون مفيدة في تطوير الأطعمة منخفضة السعرات الحرارية (Williamson et al. 2006).

قارن Hall et al. (2003) بين تأثير الكازين (البروتين الرئيس في الحليب) ومصل الحليب (الشرش) على بروفيل الأحماض الأمينية بالدم، وإفراز هرمونات الأمعاء، والشهية، ولاحظ أن مصل اللبن يؤدي إلى زيادة إفراز الكولي سيستوكينين (cholecystokinin) ، الببتيد الشبيه بالجلوكاجون-١ (GLP-1) والببتيد المثبط للمعدة (GIP) ، وكان لها تأثير أكبر على الشبع مقارنة بالكازين . وكان تركيز الأحماض الأمينية الفرعية بعد تناول مصل

الحليب (الشرش) أعلى بدلالة مقارنة بتناول الكازين مع عدم وجود فروق دالة في تركيز الفينيل ألانين (حمض أميني أساس)، وفي كثير من الأحيان يرتبط مع تطور الشبع .  
التأثيرات المختلفة للإشباع الناتجة عن الأنواع المختلفة من البروتين قد تعتمد على الاختلافات في الهضم والامتصاص، ومن الممكن أيضاً أن تكون هذه التأثيرات ناتجة عن عوامل أخرى ، مثل تركيب الدهون أو نوعها. الكازين على خلاف مصمل الحليب (الشرش)، يتخثر في المعدة ، كنتيجة للترسيب بواسطة الحمض المعدي (Hall et al. 2003) ومن ثم ، فإن وقت تفرغ المعدة للكازين يكون أطول، مما يؤدي إلى حدوث زيادة قليلة في الأحماض الأمينية بعد الأكل مقارنة بمصمل الحليب (الشرش). وقد تم عرض مفهوم البروتينات ' السريعة' أو البطيئة' لوصف هذه الاختلافات في عملية الهضم والامتصاص، ووفقاً لذلك، فإن البروتين السريع مثل مصمل الحليب (الشرش)، يكون أكثر قدرة في التأثير على الإشباع مقارنة بالبروتين البطيء مثل الكازين (Boirie et al. 1997).

#### - الأحماض الأمينية

التغذية التي تعتمد على الحمض الأميني تريبتوفان (tryptophan) تعمل كمادة أساسية لإنتاج الناقل العصبي للسيروتونين (5 - هيدروكسي تريامين) ، وقد أظهرت الدراسات أن الـ (5 - هيدروكسي تريامين) تؤدي إلى تقليل الشهية وتعزز إنقاص الوزن. توصل (Cangiano et al. 1992) إلى وجود انخفاض دال في الوزن لدى الأفراد الذين يعانون من السمنة والذين تناولوا (5 - هيدروكسي تريامين) قبل الوجبة، سواء كانت الطاقة محدودة أو غير محدودة . في حين لا توجد فروق دالة في الوزن في المجموعة الضابطة لدى مجموعة (5 - هيدروكسي تريامين) إنخفاض تناول الكربوهيدرات والشبع عند الوجبات تتطور بسرعة.  
وقد توصلت الدراسات إلى أن الفينيل ألانين (Phenylalanine) يؤثر على الشبع، حيث توصل (Clark & Ballinger 1994) إلى أن الجرعة الكبيرة من الفينيل ألانين (10 جرامات) تؤدي إلى إفراز الكولي سيستوكينين، ومن ثم تقليل الطعام المتناول بعد 20 دقيقة من الوجبة.

#### - تأثير تناول البروتينات على إفراز الهرمونات

يؤدي البروتين في النظام الغذائي إلى تحفيز إفراز العديد من الهرمونات المعدية المعوية ، مثل الكولي سيستوكينين (Liddle et al. 1985; Bowen et al. 2006a; 2006b; Blom et al. 2006) ، والببتيد الشبيه بالجلوكاجون- 1 ، كما تبين أن الجريلين ينخفض بعد تناول الوجبات المختلطة والغنية بالبروتين، مع الزيادة كمصدر للبروتين الأساس (Al-Awar et al. 2005, Blom et al. 2006) وقد تم اقتراح ارتباط زيادة الشعور بالشبع بتناول البروتين قد يكون جزئياً بواسطة كبح الجريلين لفترات طويلة (Bowen et al. 2006) فضلاً عن نوع البروتين المتناول (Aziz and Anderson 2007). في دراسة أخرى ارتفع مستويات الجريلين (ghrelin) إلى الهضبة بعد تناول وجبة غنية بالبروتين والتي تتألف من التركي (99% بروتين) (Erdmann et al. 2003) . قد تكون هذه النتائج متضاربة بسبب الاختلافات في وقت الهضم وامتصاص المواد الغذائية قيد الاختبار (Bowen et

al. 2006) وقد ثبت كل من الكولي سيستوكينين و الببتيد الشبية بالجلوكاجون - ١ تعمل كإشارات للشبع، في حين الجريلين فهو إشارة للجوع (Wren et al. 2001).

## ٢. الدهون و الشبع

الأطعمة الغنية بالدهون يتم ابتلاعها بسهولة وقد يرجع ذلك لأسباب مختلفة : أنه لذيذ للغاية، لأنه يزود بمستوى عالٍ من الطاقة في حجم معين من الغذاء، ولأن لها قيمة أصغر بالنسبة للشبع مقارنة مع الكربوهيدرات. الكربوهيدرات والدهون، وتناولها بكميات متساوية يكون لها تأثير مماثل على الجوع والشبع ، ولكن الكربوهيدرات توفر أقل من ٥٠ في المائة من الطاقة (السرعات الحرارية) التي توفرها الدهون لدى الأشخاص المصابين بالسمنة، بتحميلها مسبقاً من الزيادة عالية الكربوهيدرات قمعها لاحقة تناول الطعام أكثر من الزيادة عالية الدهون، وهذا يدل على عدم الاكتراث النسبي لقوة الشبع من الدهون (رولز ١٩٩٥). وهناك نموذج تحميلها مسبقاً، وأن الاستجابة للجرعة يعطي المؤشر الأكثر حساسية من التخمة. في اختبار واحد مثل (رولز ١٩٩٥) وجد أن آثار الزيادة مع مختلف الدهون والكربوهيدرات محتوى لم تستجب في الوزن الطبيعي، والرجال غير المقيد. ومع ذلك ، في البدنيين - أو في تلك المعنية مع وزن الجسم - كان محتوى الدهون الزيادة أقل فعالية في الحد من الاستهلاك الغذائي لاحقة إذا ما قورنت الكربوهيدرات. في دراسة أخرى لوتون (١٩٩٥) التحقيق في النساء البدنيات ١٢ لمدة أسبوعين. وقد أجريت هذه الدراسة تقدم وجبات الغذاء مع قيمة الطاقة الثابتة غنية، أما الكربوهيدرات أو الدهون. تم تقييم تأثير هذه الوجبات على الشبع من خلال مجموعة من الاختبارات : المواد شعرت بالجوع بعد وجبة أقل المستهلكة عالية الكربوهيدرات من بعد وجبة المستهلكة عالية من الدهون. أظهرت العديد من الدراسات أن الدهون هي أقل العناصر الغذائية تأثيراً على الشبع (Blundell and MacDiarmid 1997) وقد اقترحت العديد من الدراسات أن الدهون ذات قيمة أضعف بالنسبة للشبع مقارنة بالكربوهيدرات والبروتين.

## - الدهون وتناول الطعام

هناك الكثير من الأدلة على أن ارتفاع الدهون يزيد من الطاقة المتناولة، زيادة تناول الدهون يمكن أن يعزز تطور السمنة عن طريق عدة آليات مختلفة :

- القابلية (الاستساغة): الأطعمة الغنية بالدهون يمكن أن تعزز الاستهلاك المفرط في كثير من الأحيان ، وذلك بسبب مذاقها اللذيذ . العديد من المركبات العطرية (رائحة) تكون الدهون القابلة للذوبان وتؤثر على طعم المأكولات الدسمة. أيضاً، يعتبر قوام الدهون والشعور بالفم أنه يعطي طعماً لذيذاً (Drewnowski 1997a). تأثير الإشباع للأطعمة المستساغة تكون أبطأ من الأطعمة غير المستساغة، وبالتالي، فإن الأجزاء المأكولة غالباً ما تكون أكبر عندما يكون الطعام مستساغاً (de Castro et al. 2000). في بعض الدراسات كان الأفراد المصابون بالسمنة يفضلون الأطعمة الغنية بالدهون.

- لا تحتاج إلى الكثير من المضغ : الأطعمة الغنية بالدهون عادة ما تتطلب مضغاً أقل وأسهل عند الأكل مقارنة بالأطعمة الغنية بالألياف الغذائية والكربوهيدرات المركبة، عند تناول الأطعمة الغنية بالدهون تكون أسرع وأسهل، ويكون الجزء المأكول غالباً أكبر (Golay & Bobbioni 1997)
- حجم / وزن الطعام : الكمية الثابتة (الحجم أو الوزن) من الطعام تؤكل عادة بصرف النظر عن كمية الطاقة. لذلك، كمية الطاقة المتأولة بسهولة تكون أكبر بكثير عند تناول الأطعمة الغنية بالدهون مقارنة بالأطعمة الفقيرة بالدهون .
- التأثير الضعيف للدهون على الشبع: تأثير الإشباع للدهون أضعف لكل وحدة من الطاقة مقارنة بالكربوهيدرات أو البروتين (Astrup et al. 2002) بعد الوجبة، يتم أيض الدهون بصورة أبطأ من الكربوهيدرات أو البروتين، وتأثير الإشباع للأحماض الدهنية الحرة في الدورة الدموية تتأخر (Reid and Hethernington 1997)
- لا تؤدي الدهون إلى زيادة الجلوكوز في الدم، وقد يعزى ضعف تأثير الدهون على الشبع إلى الهرمونات التي تتوسط توازن الطاقة. لا تحفز الدهون إفراز الأسولين، وبالتالي لا تسبب الشعور بالشبع في المخ .
- أيضاً، يفرز هرمون الليبتين بنسبة أقل بعد الوجبة الغنية بالدهون مقارنة بالوجبات الغنية بالكربوهيدرات (Romon et al. 1999) من ناحية أخرى، ومن المعروف أن الدهون تحفز إفراز الكولي سيستوكينين في الأمعاء الدقيقة (Havel 2001)، وبالتالي تعزيز نشوء الشعور بالشبع، تؤدي الدهون أيضاً إلى إبطاء معدل تفرغ المعدة التي من المتوقع أن تطيل فترة الشعور بالشبع .
- تؤدي وجبة الفطور الغنية بالكربوهيدرات والألياف إلى تقليل الطاقة المكتسبة طوال اليوم مقارنة مع وجبة الفطور الغنية بالدهون.
- لا تؤدي الوجبات الخفيفة إلى انخفاض كمية الطاقة المتأولة في العشاء. وعلى العكس توصل (Vozzo et al. 2003) إلى عدم وجود فروق بين الوجبات فيما يتعلق بالشعور الشخصي بالجوع. التوقيت التلقائي للوجبة التالية، أو الطاقة المتأولة خلال الـ (٧) ساعات التالية.
- وقد توصل (Raben et al. 2003) أيضاً إلى عدم وجود فروق في الشعور بالشبع أو الطاقة المكتسبة بعد وجبة الاختبار الغنية بالدهون ، الكربوهيدرات ، البروتين.
- توازن الدهون
- لا يرتبط توازن الدهون مع توازن الكربوهيدرات أو البروتين، في حين أن توازن الطاقة لدى الأفراد ذو البنية الضعيفة يرتبط بشكل جيد مع توازن الدهون (Golay and Bobbioni 1997) .
- تستخدم الدهون أو يتم تخزينها في الغالب كاستجابة للتقلبات في ميزان الطاقة . الأفراد المصابون بالسمنة يكون لديهم قدرة محدودة بالنسبة لأكسدة الدهون.
- هناك العديد من الأدلة تشير إلى أن أكسدة الأحماض الدهنية في الكبد تؤثر على السلوك الغذائي (Friedman 1999, Friedman et al. 1998)، وقد افترض أن الزيادات في أكسدة الأحماض الدهنية في الكبد يعزز



إشارات الشبع، وقد تجلى هذا في التجارب، حيث تبين أن تناول الطعام لدى الفئران يزيد بعد العلاج بإحدى العوامل التي تثبط أكسدة الأحماض الدهنية .

#### - تأثير تركيب الدهون

تتأثر الخصائص الفيزيوكيميائية للدهون بتركيبها . طول السلسلة ودرجة التشبع له تأثير على معدل الامتصاص، والأكسدة في الكبد والتخزين في الأنسجة الدهنية، إفراز العديد من الببتيدات المنظمة للشهية، والاستساغة، واستقبال الدهون في الخلايا المستقبلية للمذاق (Gilbertson et al. 1997, Tepper 1999). أوضحت القليل من الدراسات أن تناول السلسلة المتوسطة للدهون الثلاثية يؤدي إلى تأثير أسرع للإشباع مقارنة بالسلسلة الطويلة للدهون الثلاثية في كل من الفئران والإنسان (Wymelbeke et al. 1998, Rolls et al. 1998) ، وعلاوة على ذلك، يؤدي إضافة السلسلة المتوسطة للدهون الثلاثية إلى التغذية الفقيرة جداً بالطاقة إلى زيادة الشبع وتحسين معدل فقد الوزن في أول أسبوعين لفقد الوزن.

ويمكن أن يفسر امتصاص وأكسدة السلسلة المتوسطة للدهون الثلاثية أكثر فاعلية وبسرعة مقارنة بالسلسلة الطويلة للأحماض الثلاثية، حيث يتم امتصاص السلسلة المتوسطة للدهون الثلاثية مباشرة إلى الدورة الدموية البابية، في حين يتم نقل السلسلة الطويلة للأحماض الثلاثية إلى الكيلومكرونات عن طريق الجهاز اللمفاوي. أيضاً، وعلى النقيض لا تعتمد السلسلة المتوسطة والطويلة للأحماض الثلاثية على الكارنتين بالمولترانسفيراز (carnitine palmyltransferase I) لنقلها إلى الميتوكوندريا .

أشارت بعض الدراسات إلى أن الأحماض الدهنية متفاوتة في الإشباع، ويكون لها تأثيرات مختلفة على الشبع (Alfenas and Mattes 2003) الأحماض الدهنية غير المشبعة يكون لها تأثير أكبر على الشبع مقارنة بالأحماض الدهنية المشبعة، والتي يمكن تفسيرها بواسطة الامتصاص الفعال وأكسدة الأحماض الدهنية غير المشبعة (Stubbs et al. 1995, Piers et al. 2002) ومع ذلك، تظهر جميع الدراسات تأثيرات مختلفة للأحماض الدهنية متفاوتة في الشبع على الشبع بعد الأكل أو استهلاك الطاقة (Lawton et al. 2000, Kamphuis et al. 2001).

في دراسة أخرى أجريت على الإنسان إدراج كل من السمك الطري، أو السمك السمين، أو زيت السمك كجزء من التغذية مقيدة الطاقة نتج عنها فقد ١ كجم أكبر بعد ٤ أسابيع مقارنة بالتغذية المماثلة بدون مأكولات بحرية أو المكملات بحرية المنشأ، وقد يعزى جزءاً من التأثيرات إلى الأحماض الدهنية المشتقة من المأكولات البحرية.

#### - تأثير تناول الدهون على إفراز الهرمونات

تزيد إفرازات العديد من هرمونات القناة المعوية كاستجابة للتغذية الغنية بالدهون، كما أن مزج الدهون والكربوهيدرات يحفز إفراز الهرمونات داخلياً، والمحفز الرئيس لإفراز الكولي سيستوكينين هو وجود الدهون والبروتينات في الأمعاء الدقيقة (Liddle et al 1985) ذلك ، في الدراسات الحيوانية، فإن إشارات الشبع للأبوليبوبروتين (apolipoprotein) (Fujimoto et al. 1993, Liu et al. 2003) والإينتروستاتين (enterostatin) (Mei et al. 2002) أظهرت تنظماً بواسطة امتصاص وهضم الشحوم .

توصلت الدراسات إلى أن الكولي سيستوكنين والأبوليبوروتين والإينتروستاتين أنها تحفز الشبع وتقلل تناول الطعام .

### - بدائل الدهون

الأطعمة قليلة الدسم غالباً ما تقتصر إلى الاستساغة بالنسبة للأطعمة المألوفة التي تحل محلها، تم وضع عدد من شبيهات الدهون التي يمكن أن تؤدي إلى الإحساس الصحيح بالفم كالأطعمة الغنية بالدهون، ولكنها تحتوي على كميات أقل من الطاقة لكل جرام، وقد تم تطويرها .

أحد أكثر بدائل الدهون دراسة هو الأوليستر (Olestra)، وهو غير قابل لامتصاص السكروز البوليستر التي يتم تكوينها من خلال ربط الأحماض الدهنية إلى العمود الفقري لجزيئات السكروز. محتوى الطاقة الأيضية من اوليستر هو صفر، لأنه لم يتم هضمها وامتصاصها في جسم الإنسان، ويتمتع الأوليستر بخصائص فيزيائية وحسية مماثلة للتغذية الغنية بالدهون، وهو مستقر مع الحرارة، ويمكن استخدامها في الطبخ (Stubbs 2001). وقد أظهرت الدراسات قصيرة المدى التي تم فيها استبدال جزء من الدهون بالأوليستر يؤدي إلى انخفاض كل من كمية الدهون والطاقة المتناولة لدى المصابين بالسمنة (Stubbs 2001, Eldridge et al. 2002).

في حين قام Bray et al. (2002) بدراسة مقارنة لمدة تسعة أشهر لتأثير الحماية الغذائية (الضابطة) (٣٣٪ دهون) ، الحماية الغذائية منخفضة الدهون (٢٥٪ دهون) والحماية الغذائية قيد الاختبار (٢٥٪ من الدهون + ٨٪ اوليستر) على الوزن والدهون بالجسم. أدى الاستبدال الجزئي للدهون الغذائية مع الأوليستر إلى انخفاض الوزن بنسبة (٦,٢٧ كيلوجرامات) مقارنة بالمجموعة الضابطة (٣,٨ كجم) والوجبات الغذائية قليلة الدسم (١,٧٩ كجم)، كذلك وجود انخفاض في كمية الدهون في الجسم .

### ٣. الشبع والكربوهيدرات

يتم تنظيم الشبع بواسطة الجهاز العصبي المركزي من خلال نشاط النواقل العصبية، ويعتبر السيروتونين أحد أهم النواقل العصبية، والذي يمتلك الترتوفان كمادة أولية لتكوينه. زيادة إفراز السيروتونين، يصاحبه انخفاض في حافز الجوع. يتحرر السيروتونين من الخلايا العصبية بالمخ وهي فريدة من نوعها من حيث النواقل العصبية التي تتحرر في الطبيعي يتم التحكم فيها عن طريق تناول الطعام. تحرر السيروتونين لا يكون متشابهاً مع جميع الأطعمة، ولكن يرتبط إلى حد كبير بخصائص الطعام المتناول : تناول الكربوهيدرات، يعمل عن طريق إفراز الأنسولين ومن خلال الترتوفان بالبلازما، وزيادة تحرر السيروتونين.

تناول البروتين لا يؤدي إلى هذا التأثير، حيث تم إثبات أن تناول أنواع مختلفة من الكربوهيدرات (السكريات البسيطة والكربوهيدرات المعقدة) يزودنا بإشارات لتنظيم تناول الطعام عن طريق الشعور بالجوع و/أو الشهية. تناول الكربوهيدرات له تأثير قوي على الشبع، بل هو أكبر من تأثير الدهون، ولكن أقل من تأثير البروتينات، ومع ذلك، فإن الآليات التي تعمل بها الكربوهيدرات من حيث تأثيرها على الشبع لا تزال غير مفهومة تماماً. (Roger 1988, Roger 1989, Van Amelsvoort 1989, Cotton 1994) لدعم الدور المستشهد به

للكرهوهيدرءاء من حيث قدرءها علىء التحكم فيء الشهية ، أظهءت درءاسة أخرى (Johnstone 1996) بأن قدرة الإشبءاع العليا للكرهوهيدرءاء على المدى القصير (١٠ - ١٥ دقيقة). ووفقاً لنتائج هذه الدرءاسة ، فإن الأءطعمة الغنية بالبروتين تزود بقدرة أكبر من الإشبءاع بالنسبة للكرهوهيدرءاء كثيفة الطاقة أو التغذية الغنية بالدهون . الأغذية الغنية بالكرهوهيدرءاء تكون أكثر إشباعاً مؤقتاً بالنسبة للتغذية الغنية بالدهون بعد كل وجبة.

أظهءت درءاسة حديثة (Werterterp Plantenga 1999) أن الوجبات الغذائية الغنية بالكرهوهيدرءاء/البروتينات تزيد كل من الشبع والغذاء الناجم عن توليد الحرارة إلى حد أكبر من الوجبات الغنية بالدهون إلى فهم كامل لدور الكرهوهيدرءاء علىء التحكم فيء الشهية ، فمن المهم أيضاً تحليل تأثير أنواع مختلفة من الكرهوهيدرءاء (السكريات الأحادية، السكريات الثنائية، oligosaccharides، والكرهوهيدرءاء أكثر تعقيداً ، نظراً لأنه من الممكن إشارات الشهية التي تتشا من هذه المنتجات تختلف بين الكرهوهيدرءاء ودرجة تسكرها). (Anderson 1995, Stubbs 1999) وءعتبرت معدلات الاستيعاب فيء مرحلة ما بعد الامءصاص لفترة طويلة أهم الآليات المسؤولة. تستند هذه النظرية علىء افتراض أن مستقبلات الهيبوثلامس (فيء المخ) للجلوكوز تستجيب لمستوى الجلوكوز بالءم : انءفاض مستوى السكر بالءم يزيد من الإءساس بالجوع، فيء حين أن زيادة مستوى السكر فيء الءم يءفز بالشبع ويقلل من الرغبة فيء تناول الطعام. (Mayer 1953). بعد عشرين عاماً ، اقءرء Russek (1971) بأن إشارات الشبع تنتقل إلىء المخ من الكبد بواسطة مستقبلات الجلوكوز الكبدية.

وفيء الآونة الأخيرة (١٩٩٥)، أظهءت درءاسة أجراها Lavin أن زيادة اءصال الجلوكوز بالمءقبلات بالأمعاء تؤدي دوراً هاماً فيء تأثير الشبع بالنسبة للكرهوهيدرءاء. فيء الواقع فيء درءاسته أءظهر Lavin أن الشبع يزيد ويقلء الشعور بالجوع كلما انءفض الامءصاص المعوي للجلوكوز عن طريق إضافة صمغ غوار (يستخلص من بذور أحد أنواع البقوليات ويستخدم فيء منتجاتء تخفيف الوزن ومعالجة السكري)، بشكل مستقل من إفراغ المعدة.

### ٣. الكرهوهيدرءاء

تأثير الإشبءاع بالنسبة للكرهوهيدرءاء يعزى إلىء التغييرات فيء مستوى الجلوكوز بالءم، والتغير فيء الأيض بالكبد، والنواتج الأيضية للكرهوهيدرءاء، وإفراز هرمونات الشبع مثل الأنسولين، الببتيد الشبية بالجلوكاجون- ١ والأميلين (Feinle et al. 2002) ءءفز الفم والحلق بواسطة الألياف الغنية بالكرهوهيدرءاء وإبطاء ءفريء المعدة ، وامتصاص العناصر الغذائية (المغذيات) من العوامل الهامة التي ءزز وتبقي علىء الشبع، وقد ءمَّ إءءراح أن أكسدة الكرهوهيدرءاء فيء الكبد يؤثر علىء تناول الطعام.

#### - مؤءر مستوى الجلوكوز بالءم : (Glycemic index)

مؤءر مستوى الجلوكوز بالءم (GI) هو زيادة جلوكوز الءم بعد تناول مصدر للكرهوهيدرءاء (٥٠ جراماً من الكرهوهيدرءاء القابل للامتصاص) بعد ساعتين أو ثلاث ساعات من تناول الوجبة، ءمَّ قياس المنطقة السطءية ءء منءنى الجلوكوز بالمقارنة مع الخبز الأبيض أو الجلوكوز.

المنتجات المرتفعة (GI) (تحلل سريع / امتصاص سريع) زيادة جلوكوز الدم يكون أسرع مقارنة بالمنتجات المنخفضة (GI) (تحلل بطيء / امتصاص بطيء)

بشكل عام ، الأغذية المرتفعة في (GI) عادة ما تحتوي على نسبة عالية من الكربوهيدرات، ويتم هضمها بسرعة (Roberts 2000)، المنتجات عالية (GI) لديها نسبة عالية من الكربوهيدرات المكررة (لأن تأثير البروتين والدهون على مستوى السكر في الدم يكون أقل مقارنة مع الكربوهيدرات)، نسبة عالية من الجلوكوز/ أو النشا، ومحتوى منخفض من الألياف الغذائية (خاصة الألياف القابلة للذوبان) ، التغذية ذات التركيب اللين ، الناضج أو المجهزة للغاية (حيث يتم هضمها مقارنة بالأطعمة الأكثر تعقيداً في التركيب ، مثل الأطعمة النيئة والحبوب السليمة.

من جهة أخرى فإن المنتجات المنخفضة في (GI) تحتوي على الكربوهيدرات الأقل امتصاصاً والمزيد من الماء والألياف الغذائية، وبالتالي لديها كثافة أقل في الطاقة و يكون لها تأثير إيجابي على عملية التمثيل الغذائي (الأيض) : المنتجات المنخفضة في (GI) تؤدي إلى تقليل إفراز الأنسولين بعد الوجبات، المحافظة على الحساسية للأنسولين وتعزيز أكسدة الدهون على حساب الكربوهيدرات، والتي يمكن أن تساعد في تنظيم الوزن . وقد تم اقتراح أن تنظيم الوزن يكون أسهل وأكثر فعالية في حالة استخدام التغذية منخفضة الدهون، والكربوهيدرات البطيئة مقارنة بالتغذية منخفضة الدهون، و الكربوهيدرات السريعة.

في العديد من الدراسات، تسببت الحميات الغذائية التي يتم فيها التحكم في كمية الطاقة، والمحتوية على منتجات منخفضة في (GI)، قد أدت إلى إنقاص الوزن بدرجة أكبر مقارنة بالتغذية المماثلة من الكربوهيدرات سريعة الهضم، وعلى الرغم من ذلك توصلت بعض الدراسات إلى عدم وجود فروق دالة بين المنتجات المرتفعة والمنخفضة في (GI) (Raben 2002, Sloth et al. 2004) .

المنتجات المنخفضة في (GI) تكون مصاحبة للزيادة في الشبع و تأخير الشعور بالجوع، وقد أجريت العديد من الدراسات على المدى القصير لتفسير العلاقة بين مؤشر مستوى الجلوكوز بالدم (GI) والشعور بالشبع والجوع . في نحو نصف الدراسات التي قام بتحليلها (Raben 2002) ، توصل إلى أن المنتجات المنخفضة في (GI) تؤدي إلى تقليل الشعور بالجوع أو تزيد من الشعور بالشبع أكثر من المنتجات المرتفعة في مؤشر مستوى الجلوكوز بالدم (GI). أظهرت نتائج الدراسات أهمية مؤشر نسبة الجلوكوز بالدم في تنظيم الوزن ، الشبع، والجوع ، وكانت النتائج غير حاسمة ، وهناك حاجة إلى مزيد من البحث و الدراسة.

التوصيات الغذائية في الآونة الأخيرة تشير إلى استخدام منتجات الحبوب (السيريال) الغنية بالألياف والخضار والفواكه بدلاً من منتجات الحبوب المكررة والسكر .

### تأثير مصدر الكربوهيدرات

يؤثر تركيب الكربوهيدرات على عملية الهضم والامتصاص في الأمعاء، حيث يتم هضم وامتصاص السكريات (الأحادية و الثنائية ) والنشا في الأمعاء الدقيقة، وتستخدم كمصدر للطاقة .

الألياف الغذائية والسكريات قليلة السكر تنتقل إلى الأمعاء الغليظة، حيث يتم هضم النباتات الجرثومية لها.

تتاول السكرىات الأءاءة والشائفة ءؤءى إلى زفاءة ءلوكوز الدم ومستوىات الأنسولفن بسرعة. السكروز (الءلوكوز+ الفرءكوز) لها ءأفر أقل؁ وءأفر الفرءكوز فكون أقل. هءه السكرىات هف بالءرفب <الءلوكوز السكروز >الفرءكوز؁ وهو ما فعنف أنها مءساوفة فف ءرءة ءسكرف للسكروز والفرءكوز "ءفظ" الطاقفة . السكرىات الأءاءة و الشائفة الأءرف فف المواء الغذائفة هف الءلاءكوز؁ المالفوز (ءلوكوز+الءلوكوز)؁ وسكرف الشعفر) واللاءكوز (الءلوكوز + الءلاءكوز "سكر الءلفب). المالفوز فمءص بسرعة؁ اللاءكوز فكون أبءأ. قام (Feinle 2002) بمراءعة الءراساء ءف فؤءف ففها الفرءكوز إلى ءفض ءتاول الطعماف فف الوءبة اللاحقة (بعء نحو ساءءفن). أكثر من الءلوكوز . اقءرف (Elliott et al. 2002) فف اسءعراض الءراساء أن ءتاول الفرءكوز لفءراء طوفلة ءء فؤءف إلى الزفاءة فف الوزن؁ وءء فعزف ءلك إلى عءم إفراز الأنسولفن بعء ءتاول الفرءكوز . كما فنظم الأنسولفن ءزئفأ إءءاف هرمون اللفبءفن؁ ولها ءأفر مسءقل على زفاءة الشبع فف المء؁ ءتاول كمفاء ءبفرة من الفرءكوز فمكن أن ءؤءف إلى زفاءة الأكل وءعزز زفاءة الوزن (Havel 2001). أكبر المءاكل المرءبطة مع اسءءءام هءه المءلفاء والآءار السلطفة بالأمعاء مءل الإسهال؁ وانءفاء البطن والءفشان . هءا ءء فكون فف الواقع السبب فف انءفاض ءتاول الطعماف بعء ءتاول السكرىات (Feinle 2002) فف الرءال ذوف الوزن الطبفعف؁ اسءءال ٢٩ ءرامأ من السكروز مع ٢٩ ءرامأ من (D-tagatose)؁ كمءل إلى وءبة الإفءار؁ فقل الطاقفة المءءسبة بنسبة ١٥ ٪ (Buemann et al. 2000) . العواء المءءة المعوفة مءل ءأفر الإسمولففة لـ (D-tagatose) ءفر المءص؁ فءسبب فف انءفاء الأمعاء؁ وءء ءءوسء ءءأفر الءاء لكبء الشهفة . أءلة مءزفاءة ءءب أن السكرىاء البسطفة فف المءروباء فكون لها ءأفر أقل على الإشباع مءارءة بالسكرىاء البسطفة فف الأطعمة الصلبة . ولءلك؁ فعءبر الآن ءتاول كمفاء ءبفرة من المءروباء الفازفة كعامل ءظر ءبفر لزفاءة الوزن والسمنة (Astrup 2006; Dietz 2006) .

#### - ءطفقاء

- ءؤءف الكرفوهفءراء إلى ءرءة أعلى من الشبع لفءراء ءصفرة ومءوسءة الأءل مءارءة بالءهون.
- الوءباء الفنفة بالكرفوهفءراء ءء ءساعد على الءء من ءتاول السعراء الءرارفة مءارءة بالءغذفة الفنفة بالءهون .
- ءءاول العاءف للكرفوهفءراء عن طرفق ءقلفل كمفاء الطاقفة الكلفة ءء ءمنع السمنة؁ وءء فكون هءا ءءأفر أقوى من ءلال ربء ءءاول المءنظم من الكرفوهفءراء بأسلوب الءفاة الأكثر نشاءأ .
- الطعماف المءل مع السكرفن لا فمءلك نفس ءءرة الإشباع كالفءاء المءل بالءلوكوز أو السكروز؁ ففؤءر المءاق المءل اصءناعفأ على الشهفة و لفس على الشبع.

#### - الألفاف الغذائفة

أءاراء العءفء من الءراساء إلى أن ءغذفة الفنفة بالألفاف ءرءبء بالإشباع؁ و الشبع وءقلفل ءتاول الطاقفة المءءسبة (Gerstein et al. 2004, Delzenne and Cani 2005). وهناك العءفء من الآففاء ءف ءعمل بها الألفاف فف ءعزز ءتاول الطعماف؁ وءعمء هءه الآففاء على نوع الألفاف المءءولة (Delzenne and Cani 2005) ،

كما قد يتأثر الإشباع بتطويل فترة المضغ والعجن ، انتفاخ المعدة بسبب تكوين الهلام ، وتأخر تفرغ المعدة (Hoad et al. 2004, Slavin 2005).

وقد استنتج (Howarth et al. 2001) بعد أن قام بتحليل ٢٢ مقالة بحثية (بدون أي قيود على تناول الطاقة) أن إضافة ١٤ جم من الألياف المتناولة يؤدي إلى إنخفاض ١٠٪ من الطاقة المتناولة وفقد ١,٩ كجم من الوزن خلال ٣,٨ شهراً ، وكان التأثير أكبر لدى المصابين بالزيادة في الوزن والسمنة.

متوسط الطاقة المتناولة كان ٨٢٪ للطبيعي، بينما لدى الأشخاص الذين لديهم وزن طبيعي، فإن الطاقة المتناولة كانت ٩٤٪ من الوزن المفقود، وكان في المتوسط ٢,٤ كجم لدى الأشخاص المصابين بالزيادة في الوزن /السمنة و ٠,٨ كجم لدى الأفراد الذين لديهم وزن طبيعي.

التأثيرات الإيجابية على الطاقة المكتسبة وفقد الوزن تمّ الحصول عليها مع كل من الألياف الطبيعية و إضافة الألياف. في دراسة للتعرف على الارتباط النسبي للمتغيرات المكونة للغذاء (خاصة الدهون والألياف المتناولة) مع مؤشر كتلة الجسم بين صغار و متوسطي السن في الولايات المتحدة ، نسبة الطاقة من الدهون ارتبطت بمؤشر كتلة الجسم لدى الرجال (Howarth et al. 2005). لدى السيدات ترتبط التغذية التي تحتوي على نسبة قليلة من الألياف، ونسبة عالية من الدهون بالزيادة الكبيرة لمخاطر الإصابة بالزيادة في الوزن والسمنة مقارنة بالتغذية الغنية بالألياف والفقيرة بالدهون.

الألياف القابلة للذوبان أو غير القابلة للذوبان في الماء لها خصائص فيزيوكيميائية مختلفة ، وبالتالي قد يكون من المتوقع أن يكون لها تأثيرات مختلفة على إشارات الشبع بعد تناول الطعام. قارن (Delargy et al. 1997) بين تأثير نوعين من الفطور الخفيف أحدهما غني بالألياف (٢٢ جم) ومتساوي الطاقة على الشهية على المدى القصير (٢٤ ساعة).

عشبة البراغيث (عشبة طبية من الفصيلة الحمليّة من جنس لسان الحمل، وهي غنية بالألياف الذائبة التي لها كفاءة في تخفيض كوليسترول الدم) (الألياف القابلة للذوبان)، ونخالة القمح (الألياف غير القابلة للذوبان) تمّ إضافتهما إلى الإفطار (السيريال). وفقاً لمعدلات الجوع، يكون الأفراد أقل جوعاً، و يستهلكون طاقة أقل بدلالة في وقت تناول الوجبات الخفيفة بعد تناول الفطور المحتوي على الألياف غير القابلة للذوبان مقارنة بالألياف القابلة للذوبان الموجودة في فطور السيريال.

في حين تؤدي وجبة الإفطار المحتوية على الألياف القابلة للذوبان إلى كبح الجوع مقارنة بالوجبة الخفيفة غير المحتوية على الألياف.

ومن المثير للاهتمام ، كان هناك اتجاه نحو تقليل الشعور بالجوع وتناول الطاقة إرادياً بعد الألياف القابلة للذوبان مقارنة بالألياف غير القابلة للذوبان وبدرجة أكبر بكثير في اليوم (٩,٥ - ١٣,٥ ساعة بعد الفطور) ولكنه لم يكن دالاً.

لا يوجد هناك تأثير دال لنوع الإفطار على إجمالي الطاقة المتناولة يومياً . وهذه النتائج تقترح أن الأنواع المختلفة للألياف تعدل الوقت المحدد للتحكم في الشهية، وقد تؤدي إلى تغييرات في الدوافع و نمط الأكل دون أن يؤثر



بالضرورة على إجمالي الطاقة المكتسبة. قد تؤثر الألياف الغذائية في تنظيم الطاقة بواسطة عدة آليات مختلفة (Burton Freeman 2000, Howarth et al. 2001).

**التقليل من الطاقة:** من خلال التعريف، الألياف الغذائية لا تتكسر إنزيمياً إلى وحدات أقل قابلة للامتصاص في الأمعاء الدقيقة، ومعظم الألياف خاصة تلك القابلة للذوبان، تتخمر جزئياً في الأمعاء الغليظة، ويتم امتصاص الأحماض الدهنية قصيرة السلسلة المتكونة واستخدامها كمصدر للطاقة، نحو ٤٠٪ من الألياف يتم تخميرها فقط، مما يعني أن محتوى الطاقة من الألياف / وحدة الوزن تكون منخفضة، كما أن إضافة الألياف إلى الطعام تكون وسيلة فعالة لتقليل كثافة الطاقة، وبالإضافة إلى ذلك، فإن قدرة الماء لكل من الألياف القابلة للذوبان وغير القابلة للذوبان تقلل من كثافة الطاقة من المواد الغذائية الغنية بالألياف الأخرى. أظهرت الكميات المتساوية من الغذاء مع انخفاض كثافة الطاقة حدوث زيادة في الشبع، وتقلل من الطاقة المتناولة.

**المضغ:** الأطعمة الغنية بالألياف تتطلب مزيداً من المضغ (الوقت والقوة). ويزيد هذا من التحفيز لمنطقة الفم، ويزيد من إرسال إشارات الشبع إلى المخ.

**انتفاخ المعدة:** زيادة المضغ المطلوبة للألياف الغذائية يمكن أن يعزز انتفاخ المعدة عن طريق زيادة إفراز اللعاب، والأحماض المعدية، وبعض الألياف القابلة للذوبان تمتص كميات كبيرة من الماء، ويمكن أن تشكل المواد الهلامية، فإنها يمكن أن تعزز انتفاخ المعدة. وقد اقترح أنها تستهدف إشارات الشبع إلى النظام العصبي المركزي، وبالتالي تعزيز الإشباع عند الوجبات وزيادة الشبع بعد الوجبة.

**تفريغ المعدة ومعدل امتصاص العناصر الغذائية:** الألياف القابلة للذوبان تبطئ من إفراغ المعدة من خلال تكوين قالب هولامي فسكوزي (محلول السليولوز)، تلك العناصر الغذائية تعوق وتبطئ عبورها عبر المعدة، وهضمها في الأمعاء الدقيقة. (Mälkki 2001)

تقلل التغذية الغنية بالألياف القابلة للذوبان من معدل امتصاص وهضم العناصر الغذائية. نموذج تنظيم الطاقة ل (Friedman 1995) يفترض أن توفر/ قابلية العناصر الغذائية (المغذيات) للاستخدام بالدورة الدموية، يرسل إشارات الجوع و/ أو الشبع. ومن ثمَّ قدرة الألياف لإطالة الوقت لامتصاص العناصر الغذائية يمكن أن تقلل من الشعور بالجوع و/ أو زيادة الشعور بالشبع. يمكن أن تعمل الألياف في الأمعاء الدقيقة على تقليل استجابات الجلوكوز والأنسولين، وبالتالي يؤدي إلى تأخير ظهور الجوع، وتقليل كمية الطاقة المتناولة في الوجبة التالية.

**هرمونات القناة الهضمية:** التغذية الغنية بالألياف يمكن أيضاً أن تؤثر على الطاقة المكتسبة ووزن الجسم عن طريق الهرمونات رغم أن معظم من الآليات المقترحة لا تزال محل جدل.

إن إبطاء امتصاص العناصر الغذائية (المغذيات) في الجزء الأول من الأمعاء الدقيقة يطيل اتصالها بامتصاص السطوح لاحقاً في الأمعاء الدقيقة.

هذه المواد الغذائية غير الممتصة الطاقة في الجزء الأخير من الأمعاء الدقيقة قد يقترن بأبطأ زمن لتفريغ المعدة وكبح اللفائفي. يمكن لبعض هرمونات القناة الهضمية أن تتوسط كبح اللفائفي (البيبتيد الشبيه بالجلوكاجون

- ١، البيبتيد YY)

**امتصاص الطاقة:** بعض الألياف خاصة الأكثر قابلية للذوبان والألياف المتخمرة للفواكه والخضراوات، تقلل الامتصاص الكلي للدهون والبروتين. وقد يكون ذلك حاجزاً مادياً ناتجاً عن وجودها في الأمعاء لتقليل الاتصال بين العناصر الغذائية والزوائد المعوية (villi) كشرط للامتصاص. تناول الألياف وهضم الدهون والبروتينات لديهم علاقة سلبية. وهكذا فإن التغذية الغنية بالألياف تقلل مقدار الطاقة الممتصة، ويعزز التحكم في الوزن على المدى الطويل.

الدراسات الوبائية تدعم هذا الرأي، حيث توصلت إلى أن السمنة تكون أقل لدى الأفراد الذين يتناولون التغذية الغنية بالألياف، وعند تقييم الأسباب يجب على المرء أن يأخذ في الاعتبار أن يرتبط تناول الألياف مع كمية العناصر الغذائية المتناولة، على سبيل المثال التغذية الفقيرة بالألياف عادة ما تحتوي على كميات عالية من الدهون، والطعام يكون كثيفاً في الطاقة. (Howarth et al. 2005, 2006) وتوصلت بعض الدراسات إلى حدوث زيادة في الشعور بالشبع والامتلاء يتناسب مع الزيادة في كمية الألياف.

### تأثير تناول الكربوهيدرات على إفراز الهرمونات

يحفز تناول الكربوهيدرات إفراز عدد من الهرمونات المعوية، مثل الأميلين، والبيبتيد الشبيه بالجلوكاجون - ١، والبيبتيد المتعدد للجلوكوز المعتمد على إفراز الأنسولين، وقد تبين أن جميع هذه الهرمونات لها إشارات الشبع باستثناء البيبتيد المتعدد للجلوكوز المعتمد على إفراز الأنسولين.

### العناصر الغذائية وإفراز الجريلين

تتأثر استجابة الجريلين بعد الأكل بواسطة تكوين العناصر الغذائية الكبيرة في الوجبة. ومع ذلك، خلافاً لما كان متوقعاً في البداية، يبدو أن كبح الجريلين بعد الأكل أنه لا يتأثر بالعناصر الغذائية في المعدة أو الأثني عشر (Cummins 2006).

من بين العناصر الغذائية الكبيرة، قد تبين أن الكربوهيدرات تكون أكثر فعالية في كبح تركيز الجريلين بعد الأكل (Monteleone et al. 2003; Khoury et al. 2006)، وقد شوهد انخفاض في تركيز الجريلين بعد تناول الجلوكوز (Shiia et al. 2002)، وكذلك بعد تناول الكربوهيدرات البسيطة أو المركبة. تكبح الكربوهيدرات المختلفة الجريلين بما يتناسب مع محتواها من الطاقة.

تأثير الألياف على الجريلين بعد الأكل لم يفهم بطريقة جيدة حتى الآن، نظراً لوجود عدد محدود من الدراسات، فضلاً عن وجود مجموعة كبيرة من الألياف ذات الخصائص الفيزيائية والكيميائية المختلفة. أظهرت بعض الدراسات أن زيادة محتوى الوجبة من الألياف يؤدي إلى تقليل تركيز هرمون الجريلين بعد الأكل، وأيضاً كبح انخفاضه بعد الأكل. في دراسة أخرى، يؤدي استهلاك كمية صغيرة (٤ جم) من السعرات الحرارية غير القابلة للذوبان من ألياف السيلليوم مع الماء كانت فعالة في تثبيط تركيز الجريلين بالبلازما بعد الأكل لدى الأشخاص

الأصحاء. وكذلك وجبة مختلطة تحتوي على ٥٨٥ سعرة حرارية (Nedvidkova et al., 2003) ، على النقيض من ذلك ، وفي دراسة أخرى لم يلاحظ انخفاض الجريلين بعد تناول وجبة تحتوي على ٣٠٠ سعر حراري. وبالمثل، لا يوجد انخفاض في الجريلين بعد الأكل بعد تناول السوائل التي لا تحتوي على السعرات الحرارية (Erdmann et al. 2003) وعلاوة على ذلك ، في دراسة قام بها (Möhlig et al., 2005) ، توصل إلى أن إضافة ألياف (arabinoxylan) القابلة للذوبان مثل (٦ جرام) إلى الفطور تؤدي إلى انخفاض الجريلين مقارنة بوجبة الفطور العادية.

وبالمثل، يؤدي إضافة (١٠) جرامات من ألياف القمح غير قابلة للذوبان إلى الخبز إلى انخفاض تركيز الجريلين بعد الأكل، في حين أن نفس الكمية من ألياف الشوفان لا تؤدي إلى نفس النتيجة مقارنة بالخبز الأبيض الذي يحتوي على نفس كمية الطاقة و محتوى الكربوهيدرات. (Weickert et al. 2006) إن إضافة الألياف كربوهيدراتية (٥ جم - ١٠ جم - ٢٠ جم) إلى وجبة سائلة تؤدي إلى تقليل الجريلين بغض النظر عن تأثير الجرعة.

أظهرت نتائج الدراسات تضارباً في تأثير البروتين على تركيز الجريلين بعد الأكل. في بعض الدراسات ، لم يحدث تغيير في تركيز الجريلين بعد الأكل أو حتى زيادته بعد تناول وجبة غنية بالبروتين أو جرعة من الأحماض الأمينية الأساسية .

على النقيض من ذلك، أظهرت دراسات أخرى أن وجبة الإفطار الغنية بالبروتين التزويد بالحليب الغني بالبروتينات (Al-Awar et al. 2005, Blom et al. 2006) أو السائل بتحميلها مسبقاً من مصّل اللبن، الكازين والصويا والجلوتين قد يتسبب في كبح الجريلين لفترات طويلة مقارنة بالكربوهيدرات. إن نوع البروتين قد يؤدي دوراً في إفراز الجريلين بعد الأكل.

استمرار الانخفاض في تركيز هرمون الجريلين بعد تناول الحليب الغني بالبروتينات، وكذلك بعد تناول بروتين اللحوم (Erdmann et al. 2006, Erdmann et al. 2003) .

وتمشياً مع هذا، كان تركيز هرمون الجريلين متساوياً بين الناس في ميزان الطاقة المستهلكة متساوية السعرات الحرارية في الحمية الطبيعية مقابل نسبة عالية من البروتين، مع محتوى ثابت من الدهون (Lejeune et al. 2006). إن تأثير التغذية الغنية بالدهون على تحرر الجريلين بعد الأكل لا يزال غير واضح. التزويد بالدهون وريدياً قد يؤثر على تركيز الجريلين (Möhlig et al. 2002, Murray et al. 2006).

قد ينخفض تركيز الجريلين بعد تناول وجبة غنية بالدهون (Monteleone et al. 2003, Greenman et al. 2004) أو يزيد (Erdmann et al. 2004) ، وعلاوة على ذلك، إذا انخفض تركيز الجريلين، يتميز الانخفاض بنسبة أبطأ من العودة إلى المستوى الأساس مقارنة بعد تناول وجبة غنية بالكربوهيدرات (Romon et al. 2006, Otto et al. 2006) وعلاوة على ذلك، فإن تأثير الأحماض الدهنية على إفراز هرمون الجريلين يبدو أنه يعتمد على طول سلسلة الأحماض الدهنية .

ومع ذلك، عندما يكون محتوى الوجبات من السعرات الحرارية متنوعاً، ولكن توزيع العناصر الغذائية الكبيرة والمتغيرات الأخرى يتم الاحتفاظ بها ثابتة، وعمق ومدة كبح الجريلين بعد الأكل يعتمد على الجرعة والمرتبطة بعدد السعرات الحرارية المستهلكة (Callahan et al. 2004) الوجبات الغنية بالطاقة أكثر نشاطاً في كبح الجريلين مقارنة بالوجبات الصغيرة.

وفي الختام، دور الجريلين كابيتيد مرتبط بالشبع ليس واضحاً على الإطلاق، ولا يعرف أي نوع من البروفيل بعد الأكل هو الأكثر كفاءة فيما يرتبط بتعزيز الشبع، حيث توصلت الدراسات إلى حدوث زيادة وانخفاض في تركيز الجريلين بعد تناول الطعام مع قيمة أعلى للشبع، مثل الوجبات التي تحتوي على نسبة عالية من الألياف أو البروتين. من ناحية أخرى، العلاقة بين الجريلين والشعور بالجوع والشبع لم يتم إثباتها في جميع الدراسات.

### العناصر الغذائية وإفراز الأوبيستاتين

وفي دراسة قام (Guo et al. 2007) توصل فيها إلى أن وجبة الفطور الصينية التي تحتوي على نحو 500 - 600 سعر حراري مع مزيج من الكربوهيدرات والبروتين والدهون تؤدي إلى انخفاض تركيز الأوبيستاتين بعد الأكل لدى كل من الأشخاص الذين يتمتعون بالوزن الطبيعي والمصابين بالسمنة.

### العناصر الغذائية وإفراز اللبتين المعدي

يبدو أن تناول الطعام يؤدي إلى تحفيز إفراز هرمون اللبتين بالمعدة، ولكنه ليس هناك حتى الآن بيانات بشأن الآثار المحتملة من للعناصر الغذائية المختلفة على إفراز هرمون اللبتين. ومع ذلك، تؤدي مكونات الطعام دوراً رئيسياً في تحرر اللبتين في المعدة لدى القوارض.

اللبتين والحمض النووي الريبي الرسول في الغشاء المخاطي للمعدة لدى الفئران يتم استجابته بواسطة الوجبات الغنية بالسكر، ولكن ليس عن طريق الوجبات الغذائية الغنية بالدهون (Lindqvist et al. 2005) وبالمثل، كما توصلت بعض الدراسات إلى أن إعادة تغذية الفئران بعد الصيام بوجبات غنية بالكربوهيدرات إلى زيادة تخليق اللبتين بالمعدة (Sanchez et al. 2004).

### العناصر الغذائية وإفراز الكولي سيستوكينين

يحدث تحرر الكولي سيستوكينين كاستجابة للعناصر الغذائية (المغذيات) في الأمعاء، وتكون التركيزات أكبر مع الدهون والبروتينات بعد الأكل مقارنة بالكربوهيدرات (Hopman et al. 1985, Moran and Kinzig (2004) ومع ذلك، تزيد الكربوهيدرات من تركيز الكولي سيستوكينين بالبلازما، وقد شوهد هذا بعد تناول الجلوكوز (Hasegawa et al. 1996, Bowen et al. 2006) عن طريق الفم أو الحقن للوجبات متساوية السعرات الحرارية مع كميات مختلفة من الكربوهيدرات (50 - 79 ٪) (Mössner et al.1992)

تكون الاستجابة سريعة وتحدث في غضون ١٥ دقيقة من تناول الطعام. بعد تناول الكربوهيدرات تحدث زيادة في تركيز الكولي سيستوكنين ، ومع ذلك ، لم تدم طويلاً ، وتعود إلى مستواها الطبيعي في غضون أقل من ساعة واحدة (Bowen et al. 2006) و نتائج الدراسات التعرف على تأثير الألياف المختلفة على إفراز الكولي سيستوكنين محدودة.

الألياف الغذائية المختلفة، بما فيها صمغ الغار (guar gum) القابل للتحلل في الماء (Heini et al. 1998)، والبيتاغلوكان في معجون الشعير ، أو الألياف في قشرة الفول، و الألياف من دقيق الشوفان ونخالة الشوفان (Bourdon et al. 2001)، وقد ثبت أنها تؤدي إلى زيادة أكبر في تركيز الكولي سيستوكنين بعد الأكل ، فضلاً عن ارتفاع الهرمون لفترات طويلة بعد تناول الوجبات الغنية بالألياف مقارنة بالوجبات التي تحتوي على نسبة قليلة من الألياف أو الوجبات التي لا تحتوي على الألياف.

قد يكون التأثير مرتبطاً بتأخير تفرغ المعدة، ومن ثم يبطئ /يثبط امتصاص الكربوهيدرات ، وعلى الرغم من أن دور الكولي سيستوكنين (CCK) قد يساهم في ذلك، فإن الببتيد المشبه للجلوكاجون-١ في تثبيط تفرغ المعدة بعد تناول وجبة مختلطة (Enc et al. 2001).

يؤدي التحميل بالبروتين إلى زيادة في الكولي سيستوكنين مقارنة بالكربوهيدرات. كما يظل الكولي سيستوكنين مرتفعاً بعد تناول السوائل التي تحتوي على مصّل اللبن (شرش)، والكازين والصويا و الغلوتين أو بعد تناول الوجبات منزوعة البروتين مقارنة مع الجلوكوز واللاكتوز .

يقبل زمن تفرغ المعدة أيضاً بعد تناول الوجبة الغنية بالبروتين منزوع الشرش. استجابات الكولي سيستوكنين الكبيرة بعد تناول البروتينات (مصّل اللبن، الكازين) ترتبط أيضاً مع الشبع ولكن لا تؤثر على تناول الطعام (Bowen et al. 2006) في حين توصلت بعض الدراسات إلى أن تحرر الكولي سيستوكنين بعد الأكل يكون أكبر بعد مصّل اللبن مقارنة بالكازين.

يجب تحلل ثلاثي الجلسريد إلى الأحماض الدهنية لتحفيز إفراز الكولي سيستوكنين (CCK) سلسلة الأحماض الدهنية يجب أن لا تقل فيها عدد ذرات الكربون عن ١٢ ، وذلك لتحفيز الكولي سيستوكنين بشكل ملحوظ . الدهون المحتوية على سلسلة طويلة من الأحماض الدهنية تؤدي إلى نفس النتائج بالنسبة لزيادة تركيز (CCK) مقارنة بالدهون المحتوية على سلسلة قصيرة من الأحماض الدهنية، وتكون أيضاً أكثر فاعلية في كبح الشهية وتناول الطعام (Feltrin et al. 2004).

يبدو أن تناول التغذية الغنية بالدهون يكون لها تأثير طويل المدى على الكولي سيستوكنين ، بعد تناول وجبة غنية بالدهون في المساء، فإن الكولي سيستوكنين (CCK) يبقى مرتفعاً حتى الصباح التالي. (Robertson et al. 2002) وكذلك التغذية الغنية بالدهون ، والفقيرة في الكربوهيدرات، ومع ذلك ، تقليل (CCK) يؤدي إلى الشبع ، وقد يرجع ذلك إلى نقص عدد مستقبلات (CCK1R) مما يؤدي إلى ضعف الاستجابة للهرمون (French et al, 1995). ويبدو أيضاً أن هناك أختلافات في الاستجابة للكولي سيستوكنين وفقاً للجنس بعد تناول نسبة عالية من الدهون.

وفي الختام، الكولي سيستوكنين له دور هام في الإشباع أو إنهاء الوجبة. الأظعمة التي قد يكون لها قدرة عالية لإفراز (CCK) بالتالي يكون لها تأثير أكبر على الشبع. (De Graaf et al. 2004)

### العناصر الغذائية وإفراز البيبتيد المثبط للمعدة

المحفزات الرئيسية لتحرر البيبتيد المثبط للمعدة هي التغذية بالدهون والكربوهيدرات في حين لا يؤدي البروتين إلى نفس التأثير، ولكن هناك بعض الدراسات توصلت إلى أن الأحماض الأمينية قد تؤدي إلى تحفيز إفراز (GIP) (Thomas et al. 1976)

بين المصادر المختلفة للكربوهيدرات يؤدي الجلوكوز، والسكروز، ولكن ليس الفركتوز، إلى زيادة تركيز البيبتيد المثبط للمعدة (GIP)، وكان كلاهما متساوياً من حيث تأثيرهما في كبح تناول الطعام في الوجبة قيد الاختبار. (Vozzo et al, 2002)

علاوة على ذلك، فإن تناول كمية متساوية من الكربوهيدرات سواءً بسيطة (الجلوكوز) أو مركبة (الأرز البني المسلوق أو الشعير)، نتج عنها استجابات مختلفة وفقاً لاختلاف الحجم، وكانت الزيادة أكبر بعد تناول الجلوكوز، وكانت أقل بعد وجبة الشعير.

قد يتأثر إفراز البيبتيد المثبط للمعدة بواسطة تشبع الأحماض الدهنية، حيث يؤدي زيت الزيتون إلى تركيز أعلى من (GIP) مقارنة بالزبد، مما يشير إلى العلاقة بين تركيب الأحماض الدهنية، و التمثيل الغذائي لثلاثي الجلسريد في مرحلة ما بعد الوجبة. (Thomsen et al. 1999)

### العناصر الغذائية والبيبتيد الشبيهة بالجلوكاجون- ١

يرتفع تركيز البيبتيد الشبيه بالجلوكاجون- ١ بالبلازما بسرعة في غضون دقائق من تناول الطعام (Drucker 2006) تناول الغذاء يحفز إفراز (GLP-1) بطريقة غير المباشرة، وتفعيلها بالأنتى عشر، عن طريق الآليات العصبية.

بالطبع قبل هضم العناصر الغذائية (المغذيات) تعبر الأمعاء الدقيقة، وكذلك في وقت لاحق عن طريق الاتصال المباشر مع الخلايا (L) في الأمعاء البعيدة، وتعد الكربوهيدرات محفزاً قوياً لتحرر البيبتيد الشبيه بالجلوكاجون- ١.

### العناصر الغذائية والبيبتيد تيروسين تيروسين (PYY)

زيادة البيبتيد (PYY) بعد تناول الوجبة وانخفاضه أثناء الصيام بطريقة تتفق مع إشارة الوجبة المرتبطة بتوازن الطاقة. على أية حال، يعمل ذلك بشكل مستقل عن التنظيم بواسطة اللبتين (Chan et al. 2006) إفراز البيبتيد (PYY) يحدث حتى قبل أن تصل العناصر الغذائية إلى الخلايا المحتوية على (PYY) في المعى اللفائضي. إفراز البيبتيد (PYY) العناصر بعد الأكل هو ثنائي المراحل وهكذا، في البداية يتم التحفيز بواسطة الأتروبين العصبي الحسي من المعى الأمامي، تليها التحفيز المباشر للغذاء في الأمعاء.

تحفز العناصر الغذائية (المغذيات) مستويات (PYY) بالبلازما في غضون ٣٠ دقيقة من تناول وجبة الطعام، حيث تصل إلى قمة التركيز في غضون ٦٠ دقيقة.

تحرر (PYY) يتناسب مع السعرات الحرارية المتناولة، وكلما زادت الطاقة المتناولة زاد تحرر الـ (PYY)، بالإضافة إلى أن مكونات الوجبة تؤثر أيضاً على تحرر الـ (PYY) بعد الأكل. أظهرت التغذية الغنية بالدهون، الكربوهيدرات، والبروتين أنها تحفز تحرر (PYY) ولكن بدرجة مختلفة مع اختلاف زمن الاستجابة.

وقد توصل (Adrian et al. 1985)، إلى أن الدهون تظهر زيادة أكبر في تركيز (PYY) بعد الأكل، ويؤدي البروتين (سمك القد) إلى زيادة متوسطة، في حين يؤدي مشروب الجلوكوز إلى تحرر قليل ومؤقت لـ (PYY).

لا تؤدي الدهون إلى تحفيز (PYY) بدرجة متساوية. الدهون التي تؤدي إلى تحفيز (PYY) تعتمد على هضم الدهون (Feinle-Bissett et al. 2005)

تأثير الأحماض الدهنية داخل الإثني عشر على (PYY) يعتمد على طول سلسلة الأحماض الدهنية. سلسلة الاحماض الدهنية المحتوية على ١٢ ذرة كربون تؤدي إلى زيادة (PYY) مقارنة مع المجموعة الضابطة مع عدم وجود تأثير

لسلسلة الأحماض الدهنية التي تحتوي على ١٠ ذرات كربون (Feltrin et al. 2006)

توصلت الدراسات إلى أن حمض الأوليك يؤدي أيضاً إلى إبطاء تفرغ المعدة، ويعتمد معدل تفرغ المعدة على الجرعة من حيث تأثيره على تركيز الـ (PYY).

الوجبات الغنية بألياف السيليوم تؤدي إلى زيادة قليلة في تركيز الـ (PYY) ولكنها تستمر لفترة أطول مقارنة بالوجبات المتساوية في السعرات الحرارية مع عدم إضافة ألياف. (Karhunen et al. 2005) ومع ذلك، قد

تكون هناك اختلافات في استجابات (PYY) بعد الأكل بين الأنواع المختلفة من الألياف. في دراسة حديثة، تم تحرر (PYY) بعد الأكل بنسبة أكبر بعد تناول الخبز الغني بالشوفان أو خبز القمح الأبيض مقارنة بخبز يحنوي

على ألياف القمح (Weickert et al. 2006)

وقد شوهد تأثير تشيطي للبروتين على (PYY) بعد تناول مشروبات بروتينية مختلفة ومتشابهة في كثافة الطاقة (مصل اللبن أو الكازين كامل البروتين، مصل اللبن أو الكازين المتحلل مائياً) (Calbet and Holst 2004) قد

تكون هناك خلافاً في الفترة الزمنية للإفراز بعد الأكل بين المصادر المختلفة للبروتين.

وفي الختام، يزيد (PYY) بعد الوجبة، وينخفض بعد الصيام، وينخفض بطريقة تتفق مع إشارة الوجبة المرتبطة بتوازن الطاقة. الوجبات الغذائية الغنية بالدهون والكربوهيدرات والبروتين تحفز جميعاً إفراز (PYY) لكن

بدرجات مختلفة ولفترات زمنية مختلفة. أبطأ معدل تفرغ المعدة يعتمد على الجرعة المرتبطة بالزيادة في تركيز (PYY) بالبلازما، وعلى الرغم من أن دور (PYY) يبدو أنه يساهم مع البيبتد الشبيه بالجلوكاجون - ١ في تثبيط

تفرغ المعدة بعد تناول وجبة مختلطة.

### العناصر الغذائية وإفراز الإينترستاتين

حتى الآن، هناك عدد قليل من الدراسات التي بحثت في تأثير تناول الطعام على تحرر (ENT) لدى البشر. توصل Prasad et al. (1999) إلى أن مستويات (ENT) قبل انقطاع الطمث لدى النساء النحيفات والبدنيات لم تختلف



بين ما قبل وبعد الأكل. ومع ذلك، كان هناك انخفاض طفيف في مستويات مصلى الدم بعد تناول وجبة مع زيادة السمنة، مما يشير إلى حدوث تأخير في ظهور الشبع في السمنة.

### العناصر الغذائية و الأبوليبوبروتين

زيادة تخليق الأبوليبوبروتين بعد الأكل وإفرازه بعد تناول وجبه غنية بالدهون تم إثباته، وعلاوة على ذلك، يبدو أن تركيز الأبوليبوبروتين بالبلازما يرتفع اعتماداً على الجرعة مع زيادة محتوى الدهون الغذائية (Weinberg et al. 1990).

### العناصر الغذائية و الأنسولين

تستجيب خلايا الغدد الصماء في البنكرياس بسرعة للعناصر الغذائية الموجودة في تيار الدم. الجزيئات الصغيرة فقط، مثل السكريات الأحادية والأحماض الدهنية طويلة السلسلة، والأحماض الأمينية، والأجسام الكيتونية تؤثر على إفراز الأنسولين في حين لا تؤدي العناصر الغذائية الكبيرة، مثل الجليكوجين أو الدهون الثلاثية إلى ذلك. الجدير بالذكر، أنه لا يؤثر الغذاء على تثبيط إفراز الأنسولين، وإنما تؤدي جميع العناصر الغذائية إلى تحفيز إفراز الأنسولين. ومع ذلك، ولكن قد تثبط العناصر الغذائية إفراز الأنسولين بشكل غير مباشر عن طريق التأثير في إفراز الهرمونات المثبطة الأخرى، مثل السوماتوستاتين أو الجلوكاجون، وهذا بدوره يقلل من إفراز الأنسولين. (Kiefer et al 2001, Patel 1999)

النواتج الأيضية أو الوسيطة مثل اللاكتات، الجلوسرول، والسترات، لا تؤثر على إفراز الأنسولين. بالنظر إلى مصادر الكربوهيدرات القابلة للهضم، يعتبر الجلوكوز أقوى منشط من حيث التأثير على إفراز الأنسولين ومستقلة من أنواع الوقود الأخرى في حين أنه يمكن التأثير على المحفزات الأخرى.

وبناءً عليه، فإن التغذية بالجلوكوز تؤدي إلى زيادة أكبر في تحرر الأنسولين مقارنة بنفس الكمية من النشا (Ullrich and Albrink 1985) على النقيض من ذلك، فإن الكربوهيدرات، والفركتوز، لا تحفز إفراز الأنسولين.

الأحماض الأمينية والأحماض الدهنية ليست فعالة في حالة عدم وجود الجلوكوز، أو يكون إفراز الأنسولين ضعيفاً عندما ينخفض تركيز الجلوكوز بالدم (في حالة الصوم). عندما يكون تركيز الجلوكوز أكبر من 5 مليمول، يتم تحفيز تحرر الأنسولين (Newgard and Matschinsky 2001) مع معدل أعلى من الإفراز عندما يكون معدل تركيز الجلوكوز ما بين 5 مليمول إلى 10 مليمول. (Henquin et al. 2006)

تناول الكربوهيدرات المركبة على سبيل المثال، الأشكال المختلفة من التغذية الغنية بالألياف، قد يكون لها تأثيرات مفيدة على عمل الأنسولين بعد الأكل. الأطعمة الغنية بالألياف تسبب استجابة أقل للأنسولين مقارنة بالجلوكوز (Ullrich and Albrink 1985) التغذية بالألياف يمكن أن تحل محل بعض من الكربوهيدرات التي تكون عادة قابلة للامتصاص في الأمعاء الدقيقة، أو يمكن نقلها من مكان لآخر والكربوهيدرات إلى نقطة أقل

فئ الأءاء؁ ءفء سفكون هناك تأففر أقل على إفراز الأنسولفن. وبناءً علىه؁ ففن تناول الغذاء الغنى بالألفاف فربط بالآأففرات المففءة على ءساسفة الأنسولفن ومقاومة الأنسولفن؁ وقد شوهد هذا الآأففر وءصواً بعد تناول الألفاف القابلة للذوبان؁ مثل الشوفان والبفا ءلوكان؁ أفضاً الألفاف ءفر القابلة للذوبان؁ مثل منآجات ءبوب (السرفال)؁ مع مؤشرات منءفضة على سبفل المآال فف الإصابة بأمراض القلب.

وقد اقآرآء العفءف من الءراساء ءءفءة أن الوءبات الغذائفة المنءفضة فف مؤشر نسبة السكر قد آءسن ءساسفة الأنسولفن (Ludwig et al. 1999, Wolever 2000) فآصرف البروففن بوصفه مءفزاً لإفراز الأنسولفن (Simpson et al. 1985). مع وءوء آآلافاء فف اسآجاباء الأنسولفن بعد الأكل بعد تناول أنواع مآآلفة من البروففن (von Post-Skagegård et al. 2006). على سبفل المآال؁ قد أء تناول بروففناء ءلفب إلى اسآجابة أكبر فف إفراز الأنسولفن بعد الأكل مقارنة بالأسماك (القد) أو البروففن النبافف (فول الصوفا). وعلاوة على ذلك؁ ففن بروففناء ءلفب؁ ومصل اللبن ءؤءف إلى آركفز أعلى للأنسولفن مقارنة مع الكازفن (Dangin et al. 2001) فف الواقع آآآلف الأءماض الأمفنفة من ءفء قءرفها على آآرر الأنسولفن. بوءه عام؁ ء ءلوفامفن؁ اللانفن؁ و اللففن؁ وسلسلة الأءماض الأمفنفة الفرعة (لفسن؁ آفزلفسفن؁ الفالفن) آآفز إفراز الأنسولفن. وما زال ءور الأءماض الءهنفة ءرة على إفراز الأنسولفن مآفراً للءءل.

ومن المءروف أن الارتفاع لفآرة قصفرة من الأءماض الءهنفة ءرة البلازما فكون مففءاً لإفراز الأنسولفن؁ طول سلسلة الأءماض الءهنفة المشبعة (وآصواً البلمففاء والسآفراف) فكون لها آأفر على آحففز إفراز الأنسولفن؁ فف ءفن لم آكن سلسلة الأءماض الءهنفة المشبعة المآوسطة ذات آأفر فف البنكرفاس لءف الفئران (Stein et al. 1997). وبالرءم مع ذلك؁ عءما آرففع الأءماض الءهنفة ءرة بشكل مزمن؁ ففن القءرة على إفراز الأنسولفن من آلافا ببفا آضطرب (McGarry 2002). وآمشياً مع ذلك الارتباط بفن ارتفاع الأءماض الءهنفة ءرة؁ السمفة؁ المصابون بمرض السكرف من النوع الآنف تم آأكفءها.

آؤءف الزفءاء المزمفة فف الأءماض الءهنفة ءرة إلى بءافة الزفءاء فف اسآجابة الأنسولفن آشاء انءفاض آركفز ءلوكوز؁ وبالإضافة إلى ذلك؁ تم اقآراح أن الأءماض الءهنفة ءرة فمكن أن آآنافس مع ءلوكوز كماءة مؤكسءة ءؤءف إلى آشبب لإشارات لآءة. (Randle 1998)

### العناصر الغذائفة والأمفلن

ففما فآعلق بالأمفلن كهمون فؤءف إلى الشبع؁ تم الآوصل إلى أن الأمفلن فآآرر آشاء الوءبات (Lutz 2006) آأفر العناصر الغذائفة (المغذفاء) على إفراز الأمفلن فكون مشابهاً للأنسولفن. (Moore and Cooper 1991) فف الءراساء الإنسانفة؁ لقف آب أن آركفز الأمفلن بالبلازما فرففع بعد الآمفلن بالءلوكوز؁ الوءبة الغنفة بالكرفبوهفءراء (van Hulst et al. 1996) وبعء الوءبات المآآآفة.

### العناصر الغذائية وإفراز هرمون الببتيد المتعدد البنكرياسي

تعزز العوامل الغذائية المختلفة تحرر الببتيد المتعدد البنكرياسي، و توصلت العديد من الدراسات إلى حدوث زيادة في الهرمون بعد تناول وجبة مختلطة. كما يؤدي الجلوكوز وكذلك النشا إلى تحفيز إفراز الببتيد المتعدد البنكرياسي .

النتائج السلبية تم إثباتها أيضاً في دراسات متأخرة تمت باستخدام الألياف الغذائية (٢٠ جم صمغ غار) (Trinick et al. 1986) ومن ناحية أخرى، هناك أدلة أن هناك بعد الألياف الغذائية مثل الصويا متعدد السكريد (١٠ جرام) يمكن أن تؤثر على تركيز الببتيد المتعدد البنكرياسي، تحفز الوجبات الغنية بالبروتين إفراز الببتيد المتعدد البنكرياسي ، وبطريقة تعتمد على الجرعة.

وفي الواقع، فإن التأثير التحفيزي للتغذية الغنية بالبروتين على تحرر الببتيد المتعدد البنكرياسي بعد الأكل في حالة الإطعام الزائف. تؤدي التغذية الغنية بالدهون إلى زيادة تحرر الهرمون بعد الأكل كذلك

### الحميات الغذائية وعلاقتها بكبح الشهية و التحكم في الوزن

#### - الحمية الغذائية منخفضة الدهون

الحمية الغذائية قليلة الدهون هي أفضل مدخل تمّ دراسته لفقد الوزن . في أول دراسة تبادلية تضمنت ٢٨ محاولة سريرية قام (Bray & Popkin 1998) بها توصلت إلى تخفيض ١٠ ٪ من نسبة الطاقة من الدهون، وقد ارتبط ذلك مع الانخفاض في وزن الجسم ب ٨,٨ كجم لمدة ١٨ شهراً .

وبالمثل، حدوث انخفاض قدره ١٠ ٪ من إجمالي الطاقة من الدهون أدى إلى فقدان الوزن بنسبة ٢,٨ كيلوجراماً في تحليل تبادلي آخر (Yu-Poth et al. 1999) تضمن ٢٧ محاولة لمدة ٤ أسابيع - ٤ أعوام بهدف تقييم تأثير الحمية الغذائية منخفضة الدهون على العوامل الرئيسية المرتبطة بمخاطر الأمراض القلبية الوعائية.

قام (Astrup et al.,2000) بنشر دراستين للتحليل (meta-analyses) وكانت الأولى أقل تقييداً محكياً ، وتوصلت إلى أن الحمية منخفضة الدهون قد أدت إلى زيادة فقد الوزن ب ٢,٦ كجم مقارنة بالمجموعة الضابطة. وكل ١٪ انخفاض في الدهون يرتبط مع فقد ٠,٣٧ كجم من وزن الجسم. (Astrup et al. 2000)

في التحليل الثاني توصل (Astrup et al.,2000) إلى أن الانخفاض بنسبة ١٠,٢ ٪ في التغذية الغنية بالدهون يمكن أن يؤدي إلى انخفاض أكبر يعادل ١١٢٨ كيلوجول /اليوم و ٣,٢ كجم أكبر في فقد الوزن مقارنة بالمجموعة الضابطة. أستنتجت الدراسات السابقة أن التغذية الغنية بالدهون تؤدي دوراً في السمنة وإتباع نظام غذائي منخفض الدهون هو أفضل استراتيجية لإنقاص الوزن .

تأثيرات الحمية منخفضة الدهون لمدة من ٣- ١٨ شهراً مع متابعة من ٦- ١٨ شهراً تؤدي إلى المحافظة على الوزن المفقود . أشتملت الدراسة على ٥٩٤ فرداً من ٦ محاولات ضابطة، تمّ اختيارهم بطريقة عشوائية واستنتجت الدراسة أن الحميات الغذائية منخفضة الدهون فعالة في خفض الوزن مثل غيرها من الوجبات الغذائية التي تهدف إلى تحقيق المحافظة على الوزن المفقود. (Pirozzo et al. 2003).

في مبادرة لصحة المرأة التي تنطوي على تعديل النظام الغذائي شارك في المحاولة ٥٠,٠٠٠ تقريباً، تم في التجربة مقارنة اتباع نظام غذائي منخفض الدهون مع حمية ضابطة غنية بالدهون، وقد أقرحت أن خفض الدهون (٢٤ ٪ - ٢٩ ٪ من الطاقة من الدهون) ينتج عنه فقد متوسط، ولكنها أكبر خسارة خلال السنة الأولى من المحاولة وأقل زيادة في الوزن لأكثر من ٧,٥ سنوات مقارنة بالحمية الغذائية الغنية بالدهون (٣٥ ٪ - ٣٧ ٪ من الطاقة في الدهون) (Howard et al. 2006). وقد ظهر بغض النظر عن حقيقة الوزن المفقود بين المجموعات كان ١,٩ كجم و ٠,٤ كجم بعد ٧,٥ سنة. الامتثال لحمية غذائية منخفضة الدهون قد يكون فقيراً خلال مثل هذه الفترة الطويلة.

توصل العديد من الباحثين إلى أن التغذية الغنية بالدهون ليس لها أهمية في تطوير السمنة. التفسيرات المقدمة تشمل حقيقة أن انتشار السمنة قد زادت في الولايات المتحدة على الرغم من إنخفاض تناول الدهون. وأن دراسات بيئية أخرى لم تجد علاقة بين التغذية بالدهون ودهون الجسم. علاوة على ذلك، تمّ التوصل إلى وجود تأثير قليل للتغذية الغنية بالدهون على وزن الجسم. (Katan et al. 1997, Willett 1998)

#### نوع الدهون

على الرغم من أن جميع أنواع الدهون تحتوي تقريباً على نفس القدر من الطاقة، يبدو أن الفروق قد تكون موجودة في قدرتها على التأثير على توازن الطاقة. نشرت في الآونة الأخيرة على أساس السكان، دراسة للمتابعة أشتملت على أكثر من ٤٠,٠٠٠ امرأة، تتراوح أعمارهن بين ٤١ - ٦٨، وجدت بعد ٨ سنوات من المتابعة وجود ارتباط إيجابي ضعيف بين الدهون المتأولة والزيادة في الوزن. رغم ذلك، لم ترتبط الزيوت النباتية بالزيادة في الوزن ولكن مع زيادة الدهون الحيوانية، والدهون غير المشبعة لها علاقة إيجابية مع التغير في الوزن (Field et al. 2007)

دراسات أخرى تشير أيضاً إلى أن كمية من الدهون غير المشبعة لا تؤدي إلى نفس الزيادة في الوزن مقارنة بحمية الدهون المشبعة، ومن المعروف أن كلاً من الشبع واستهلاك الطاقة قد يتأثرا بواسطة نوعية الأغذية الغنية بالدهون. توصلت بعض الدراسات إلى أن جميع أنواع الدهون باستثناء الدهون النباتية ترتبط إيجابياً بمؤشر كتلة الجسم (Colditz et al. 1990)

علاوة على ذلك، فقد وجد أن الزيوت النباتية تؤدي إلى مستويات أقل من الشبع، و مستوى أكبر من الطاقة المكتسبة مقارنة بالدهون الحيوانية لدى الأشخاص غير المصابين بالسمنة والذين يتناولون وجبات غنية بالدهون، واختلاف في تكوين الأحماض الدهنية (Lawton et al. 2000)

كما وجد أن الدهون النباتية تكون أكثر ملاءمة مقارنة بالدهون الحيوانية من حيث التغيرات في الوزن والدهون بالجسم. كما توصل (Piers et al. 2003) إلى حدوث فقد بسيط في وزن الجسم وكتلة الدهون مع عدم حدوث تغيرات دالة في الطاقة الكلية المكتسبة أو تناول الدهون بعد إستبدال الدهون المشبعة بالدهون غير المشبعة، في الغالب، زيوت نباتية لمدة (٤) أسابيع. وتوقع الباحثون هذه النتائج كنتيجة للزيادة في تأكسد الدهون مع الحمية الغنية بالزيوت النباتية مقارنة بالحمية الغنية بالدهون الحيوانية.

وفضلاً عن ذلك، تم التوصل إلى أن زيت الزيتون يعزز أكسدة الدهون بعد الأكل، ويحفز (زيادة التوليد الحراري) لدى النساء المصابات بالسمنة في منطقة البطن بعد انقطاع الطمث (Soares et al. 2004). دراسات أجريت على الحيوانات أظهرت أن الفئران التي تغذت على وجبات غنية في زيت القرطم بدلاً من إتباع نظام غذائي غني في الشحم لحوم البقر (دهون حيوانية) كان لديهم نسبة أقل في تراكم الدهون بالجسم. وقد يرجع ذلك إلى زيادة التوليد الحراري، وأكسدة الدهون وارتفاع النشاط الجهاز العصبي السمبثاوي. نسبة التغذية المشبعة بالدهون إلى غير المشبعة قد يؤثر على مساهمة الدهون إلى الطاقة المستهلكة لدى الإنسان (Jones et al. 1985)، وقد تبين أن زيادة نسبة الزيوت النباتية / الدهون الحيوانية يؤدي إلى زيادة في التوليد الحراري.

#### الحمية الغذائية منخفضة الكربوهيدرات

تعد الحمية منخفضة الكربوهيدرات استراتيجية شائعة جداً لإنقاص الوزن والحفاظ عليه خلال العقد الماضي، حيث يوجد العديد من الحميات الغذائية منخفضة الكربوهيدرات (مثل حمية أتكينز)، تركيز الحميات منخفضة الكربوهيدرات على تقييد الأطعمة التي تحتوي على الكربوهيدرات بناءً على الكربوهيدرات المكررة (الصلافية) (مثل الخبز الأبيض والأرز والمعكرونة والكعك، ورقائق البطاطس)، وتشجيع استهلاك كميات محددة من المغذيات الغنية بالكربوهيدرات (مثل، الخضروات المنخفضة في مؤشر التسكر (GI)، والفواكه، ومنتجات الحبوب الكاملة). وأيضاً تناول الأطعمة التي لا تحتوي على الكربوهيدرات (مثل اللحوم والدواجن والأسماك، وكذلك الزبدة والزيت) لا يتم منعها، وينصب التركيز على الاعتدال والكيف وليس الكم في معظم الحميات الغذائية منخفضة الكربوهيدرات، باستثناء حمية أتكينز.

أجريت خمس دراسات على مدى من ٦-١٢ شهراً، وقد هدفت إلى مقارنة تأثيرات الحمية منخفضة الكربوهيدرات مع التحكم في السعرات الحرارية، والحمية الغذائية منخفضة الدهون على وزن وتركيب الجسم لدى البالغين المصابين بالسمنة. (Brehm et al. 2003, Foster et al. 2003, Samaha et al. 2003, Stern et al. 2004, Yancy, Jr. et al. 2004, Dansinger et al. 2005)

كانت وصفات النظام الغذائي في هذه الدراسات الخمس مماثلة (مثل إتباع الحمية الغذائية منخفضة الكربوهيدرات التي تحتوي على ٢٠-٦٠ جراماً من الكربوهيدرات) ومؤشر كتلة الجسم (BMI)، والسن تراوح ما بين ٣٣-٤٣ كجم/م<sup>٢</sup> و٤٣-٥٤ سنة على التوالي.

المشاركون الذين تناولوا وجبات منخفضة الكربوهيدرات فقدوا وزناً أكبر بكثير من أولئك الذين تناولوا وجبات غذائية منخفضة الدهون خلال الـ ٦ أشهر الأولى من العلاج في أربع من خمس دراسات (Brehm et al. 2003, Foster et al. 2003, Samaha et al. 2003, Yancy, Jr. et al. 2004) الموجودة في الـ ٦ أشهر الأولى، لم يكن هناك فروق في فقدان الوزن بعد سنة (Foster et al. 2003, Samaha et al. 2005). في بعض الدراسات تم استعادة الوزن في كل من المجموعتين بعد ٦ أشهر، لوحظ زيادة أكبر في استعادة الوزن في المجموعة المستخدمة للحمية الغذائية منخفضة الكربوهيدرات.

بينما لم يستعد المشاركون في الحمية منخفضة الكربوهيدرات الوزن في العام الثالث، في حين أستمرت المجموعة المتبعة للحمية الغذائية منخفضة الدهون في إنقاص الوزن بعد ٦ أشهر، مما أدى إلى خسائر مماثلة في الوزن بعد سنة (Stern et al. 2004)

### تركيب الغذاء

تأثير الغذاء على الشبع والتحكم في الوزن يعتمد على مكوناته ومحتواه من الطاقة، ولكن الخصائص الفيزيائية للغذاء، مثل تركيبه، تعتبر هامة أيضاً، يؤثر تركيب الغذاء على معدل ومدة الهضم، ومعدل امتصاص العناصر الغذائية. الأطعمة الصلبة التي تحتوي على أنسجة قوية مثل الفواكه الكاملة والطازجة والخضروات، والخبز الذي يحتوي على الحبوب الكاملة، ومنتجات اللحوم بالكامل يتم هضمها ببطء، وتكون أكثر إشباعاً من الأطعمة اللينة، الناضجة (Porrini et al. 1995)، كما يعتبر استساغة الطعام من العوامل الهامة أيضاً في تحديد الشبع وكمية الغذاء المستهلك.

### الأطعمة التي تحتوي على الجزيئات الكبيرة

تخرج الجزيئات الكبيرة الصلبة من المعدة فقط بعد تقليل حجمها إلى أقل من ٢ ملمتر في القطر. على سبيل المثال تتطلب المكرونة نشاطاً حركياً واسعاً من المعدة لتقليل حجم الجزيئات بما فيه الكفاية للخروج من المعدة. بالنسبة للمكرونة الاسباغيتي، نصف الوقت المطلوب لتفريغ المعدة يكون نحو ٧٥ دقيقة، وبالنسبة للبطاطس المهروسة نحو ٣٥ دقيقة (Mourot et al. 1988) ترتبط السرعة التي يخرج الطعام من المعدة بمستوى الجلوكوز والأنسولين بالدم. ويمكن أيضاً أن تؤثر على الشعور بالشبع (Björck and Elmståhl, 2000) يرتبط معدل تفريغ المعدة مع الشبع اعتماداً على تكوين الغذاء، (Bergmann et al. 1992) منتجات الحبوب (السريرال) بواسطة مقارنة تأثير المستخلص المطحون على التأثيرات الفسيولوجية، تمّ التوصل إلى أن الحبوب الكاملة تؤدي إلى انخفاض إستجابة الجلوكوز والأنسولين وارتفاع الشعور بالشبع مقارنة بالحبوب المسحوقة، والتي بدورها كانت أفضل من الدقيق المطحون.

لوحظ أيضاً وجود فرق بين الدقيق الأبيض والدقيق الأسمر، ومع ذلك، توصل (Behall et al. 1999) إلى عدم وجود فروق في استجابات الجلوكوز والأنسولين بين الدقيق النقي والدقيق بالحبوب الكاملة. وبالمثل تؤثر الفواكه والخضراوات على مستوى الجلوكوز بالدم، واستجابات الأنسولين، والشبع، وقد لوحظ مع الفواكه الطازجة والعصير ومعجون الفواكه، التفاح الكامل، والبرتقال الكامل والعنب تؤدي إلى شعور أكبر بالشبع مقارنة بمعجون الفواكه.

تأثير الإشباع للهريس بدوره يكون أعلى من العصير. وتضمن أجزاء اختبار نفس الكمية من الكربوهيدرات امتصاص (٦٠ جم)، ولكن قد أزيلت الألياف من العصير، الأمر الذي جعله مختلفاً في تكوينها.

الأشكال المختلفة للفواكة تؤثر على معدل الأكل : العصير المتناول كان أسرع بمعدل (١١) مرة مقارنة بالعصير الكامل و٤مرات أسرع مقارنة بمعجون الفواكه ، وارتفاع مستوى الجلوكوز بالدم إلى المستوى نفسه بعد كل جزء، ومع ذلك، انخفاض مستوى الجلوكوز بشكل حاد بعد تناول العصير ، وبشكل أقل حادة بعد معجون الفواكة، وأقل بعد الفاكهة بأكملها، وكان أعلى مستوى الأنسولين بعد العصير ومعجون الفاكهة مقارنة بالفواكة الكاملة.

إزالة الألياف من العصير ، وكسر الألياف في معجون الفواكة يجعل الفواكة أسرع وأسهل في الأكل، وهكذا يتغير تأثيرها على الشبع والجلوكوز و الأنسولين إلى اتجاه أقل تفضيلاً فيما يتعلق بالتحكم في الوزن.

قام (Meat French et al. 1991) بدراسة تأثير نوع اللحوم وحجم الجزيئات على الشبع في أوقات مختلفة، وقد تناول أفراد الدراسة الطبق الرئيس قبل مرق اللحم، والذي يحتوي على المعكرونة وجزيئات صغيرة (٢ ملم) أو كبير (٤ ملم) من لحوم البقر أو الدجاج. بعد البدء بالجزيئات الكبيرة ، الأفراد الذين يستهلكون الوجبة التي تحتوي على طاقة أقل مقارنة بالوجبة المستهلكة بعد البدء بالجزيئات الصغيرة. كلتا الوجبتين تم ابتلاعهما ٣,٣٠ ساعة بعد البداية، وبالإضافة إلى ذلك، أدى البدء بلحم البقر إلى خفض الطاقة المكتسبة مقارنة بالبدء بالدجاج ، واقتُرحت صلابة النسيج الضام، فضلاً عن حجم الجزيئات تؤدي إلى بطء إفراغ المعدة وإطالة أمدها، وبالتالي الشبع ، وقياس محتوى الطاقة في الوجبة التالية.

### مسامية الطعام

المسامية العالية للخبز يعزز تدهور مكوناته في الفم والمعدة. النشا في الخبز عالي المسامية يكون أكثر تحللاً قبل استهلاكه ، مقارنة بالخبز الأكثر كثافة (Autio et al. 2003) ، بوجه عام المكرونة و خبز الجاودار يتم ابتلاعها كجزيئات كبيرة ، و البروتين الموجود بها لا يتم هضمه بسهولة في المعدة. يهضم بسهولة بروتين من الخبز الأبيض في المعدة ، وكذلك حبيبات النشا منفصلة يمكن نقلها بسهولة إلى الأمعاء الدقيقة.

البروتين الموجود بالخبز الأبيض يتم هضمه في المعدة وحببيبات النشا المنفصلة يتم انتقالها بسهولة إلى الأمعاء الدقيقة. الأحماض العضوية أو أملاحها في الأطعمة المحتوية على النشا تؤدي إلى تقليل استجابات الجلوكوز وخاصة استجابات الأنسولين. والأليات المقترحة، هي إبطاء تفريغ المعدة أو تثبيط عمل الأميليز .

الأحماض العضوية أو أملاحها، على سبيل المثال حمض اللبنيك، أو حمض الخليك، بروبيونات الصوديوم يمكن إضافتها إلى المنتجات مثل عجينة الخبز أو وجبة الطعام.

ويشكل أيضاً حمض الخل وحمض اللاكتيك في تخمير العجين أو تخمير الخضروات، وقد لوحظت الخبز الذي يحتوي على بروبيونات الصوديوم (تستخدم في صناعة الخبز لمنع نمو العفن والبكتيريا) تم ملاحظة إنها تؤدي إلى زيادة الشعور بالشبع أكثر من الخبز العادي.



### أناياً: المكملات الغذائية الكابحة للشهية

هناك العديد من المكملات الغذائية المستخدمة حالياً لإنقاص الوزن والتي يتم تداولها في الأسواق، ويدعى إنها تؤدي إلى إنقاص الوزن بسهولة وبسرعة، حيث ينفق الأمريكيان ما يعادل ٣٣ مليار دولار سنوياً على شراء المكملات الغذائية لمحاربة السمنة، وهناك المئات بل الآلاف من هذه المكملات مثل الكارنتين (Carnitine) والكروميوم (Chromium) والبيروفيت (Pyruvate) وغيرها من المكملات المروج لها بأنها تزيد وتسرع من فقدان الوزن.

ولما كانت وكالة الغذاء والدواء الأمريكية (FDA) قد وافقت على قانون المكملات الغذائية عام ١٩٩٢ والذي يسمح بإنتاج مثل هذه المكملات وتسويقها دون مراقبة فاعليتها، مما أدى إلى فقدان التحكم بهذه المكملات، الأمر الذي ساهم في إدعاء المنتجين بكفاءة مكملاتهم الغذائية في إنقاص الوزن دون براهين أو إثباتات على صحة ادعاءاتهم، وحقيقة أن معظم هذه المكملات لم تثبت كفاءتها في إنقاص الوزن لدى الإنسان.

### الكارنتين (Carnitine)

هو عبارة عن مادة بروتينية تنتج داخل الجسم خاصة في الكبد وهي مهمة في عملية نقل الأحماض الدهنية الحرة (FFA) إلى داخل ميتوكوندرىا الخلايا العضية، حيث يتم أكسدة الدهون لإنتاج الطاقة، ومكملات الكارنتين شائعة الاستخدام تحت عنوان (حارقات الدهون)، وهناك العديد من هذه المكملات بأسماء تجارية مختلفة يدعى أنها تذيب الدهون من تحت الجلد، وبالتالي زيادة نقله إلى العضلات، حيث يتم استخدامه كمصدر للطاقة، إلا أن مكمل الكارنتين لا يؤدي إلى زيادة استقلاب الدهون ولا ينصح بإعطائه لزيادة مستوى العضلة من الكارنتين، بالرغم من الترويج له بأنه مادة تؤدي إلى إنقاص الوزن، حيث لا توجد بيانات أو أبحاث علمية تؤيد ذلك.

**الكروميوم (Chromium)**: وهو عبارة عن ملح معدني ضروري للإنسان، ونحتاج منه يومياً ما بين ٥٠ - ٢٠٠ ميكروجرام، ولمكملات الكروميوم أسماء كثيرة، ولكن أشهرها هو كروميوم بيكوليبييت (Chromium Chloride) إن الاهتمام بهذا المكمل قد يكون بسبب علاقته بزيادة تأثير هرمون الأنسولين والذي له دور ملحوظ في استقلاب الدهون.

**البيروفيت (Pyruvate)**: ينتج البيروفيت من تحلل السكر خلال التفاعلات الأكسجينية لإنتاج الطاقة، وهذا المنتج غير ضروري يروج له على أنه مادة تنقص الوزن، ووجد أن البيروفيت يعتبر مانعاً لتراكم الشحم في النسجة الدهنية تحت الجلد ويزيد من الطاقة المصروفة، كما تشير نتائج العديد من الدراسات إلى أن مكمل البيروفيت قد عمل على تسريع فقدان الدهون بمعدل كيلوجرامين خلال (٢١) يوماً.

### - العقاقير التجريبية و/ أو غير المصدقة حالياً كعلاج للسمنة

**اكاربواز (Acarbose)** هو مشيط لـ (glucosidase) التي تقلل من هضم الكربوهيدرات المركبة، مما يؤدي إلى دخول الطعام غير المهضوم إلى القولون. (٥٠) ويُربط ذلك بالتقلصات، الغازات، الإحساس بعدم الراحة في

البطن، والإسهال. هذا العقار مصدق عليه لمعالجة مرضى السكري في الولايات المتحدة الأمريكية لكنه ليس فعالاً في علاج تخفيف الوزن.

**شيتوسان (Chitosan)** منتج روج له من خلال صناعة الغذاء الصحي. هذا glucosamine متعدد تم استخلاصه من غلاف mollusk ولقد توصلت بعض الدراسات إلى أنه يؤدي إلى خفض امتصاص الدهون بواسطة الارتباط بالغذاء الغني بالدهون. وقد كشفت الدراسات التي أجريت على الحيوانات التي تتناول تغذية غنية بالدهون أن شيتوسان (chitosan) يمنع الزيادة في الوزن، الكبد الدهني، إفراط الشحوم. الدراسات التي أجريت على الإنسان محدودة وغير جيدة.

**الإفيدرين (Ephedrine)** يعمل بشكل مركزي وطريفي كمنبه غير محدد للبيتا أدرينالين (b-adrenergic). تم استخدامه بمفرده وبالمزج مع الكافيين و/أو الأسبرين في معالجة السمنة.

يحفز الإفيدرين مستقبلات البيتا- أدرينالين بطريقة مباشرة وأيضاً يحفز النهايات العصبية السمبثاوية المحررة للنورأدرينالين. يؤخر الكافيين تحلل الإفيدرين (ephedrine) ويثبط postsynaptic phosphodiesterase، بذلك يُشغط تأثير الإفيدرين. يسبب الكافيين أيضاً زيادة متوسطة في توليد الحرارة. ينشط الأسبرين ويثبط نشاط النورأدرينالين بواسطة التداخل مع prostaglandins والنورأدرينالين في الشق العصبي.

الطبيعة غير المحددة لتأثيرات بيتا المنبه على مستقبلات بيتا I و II قد تسبب زيادة في ضغط الدم و/أو معدل القلب وأيضاً العصبية والرعاشة أثناء المرحلة الأولى من العلاج، وترتبط أيضاً بالارتفاع في مستويات الأنسولين.

هناك حالياً قلق بخصوص تسويق صناعة الطعام الصحي للمكملات الغذائية التي تحتوي على ثلاثة مكونات: Ma Huang، العشب الصيني الذي يحتوي على الإفيدرين؛ حبات القهوة؛ وحمض acetosalicylic. لأن مثل هذه المستخلصات قد تُسوق كمكملات غذائية في الولايات المتحدة الأمريكية، وتخضع لإشراف غير دقيق من قبل (FDA)، ولجنة التجارة الاتحادية (FTC) أصبحت قلقة، وأصدرت تحذيرات وقد يرجع ذلك إلى أن إصابة عدد من الأشخاص بأمراض القلب أو ماتوا عندما استخدموا هذه المركبات، ولكن السبب المباشر وتأثير العلاقة لم يتم التعرف عليه بعد.

### حامض اللينوليك

أظهر حامض اللينوليك (linoleic) زيادة في الكتلة العضلية لدى الحيوانات، خصوصاً في نمو الحيوانات الصغيرة. تجرية هذا الدواء على تخفيف الوزن كان غير فعال؛ على أية حال، هناك تجارب مستمرة لتحديد إذا كانت استعادة الوزن ستكون على الأرجح من الكتلة العضلية بدلاً من الأنسجة الدهنية.

### البوتاسيوم، المغنيسيوم، والفوسفات

توصلت بعض التقارير إلى أن البوتاسيوم، والمغنيسيوم، والفوسفات الموجود في عصير البرتقال يزيد من التأثير الحراري للطعام لدى السيدات المصابات بالوزن الزائد. ارتبطت السمنة بانخفاض البوتاسيوم في العضلات الهيكلية

والفوسفات في مصل الدم. وقد أفترض الباحثون انخفاض البوتاسيوم والمغنسيوم والفوسفات لدى المصابين بالسمنة وتعويض هذه الأملاح المعدنية قد يزيد من التوليد الحراري. يتم إضافة البوتاسيوم والمغنسيوم والفوسفات إلى عصير البرتقال. هذا المزج يسهل تحول البوتاسيوم الخلوي مع الأنسولين ويزيد من نشاط الصوديوم/البوتاسيوم و ثلاثي إدينوزين الفوسفات، والتي يكون لديها نفقات طاقة أعلى. زيادة ٦,٣٪ في الطاقة المستهلكة، تم التوصل إليها خلال ٣٠ دقيقة في الأملاح المعدنية بالإضافة إلى مجموعة عصير البرتقال بالمقارنة بالمجموعة التي تناولت فقط عصير البرتقال.

### الميتافورمين (Metformin)

بايجوانايدات (المستخدمة في علاج الحالات المتأخرة لمرضى السكر) يتم تناولها عن طريق الفم وهي عقاقير مضادة لارتفاع مستوى السكر بالدم، وتستخدم لتحسين الحساسية للأنسولين، وأيضاً لتقليل إنتاج الجلوكوز وتقليل امتصاص الجلوكوز في الأمعاء. ومن المعروف ارتباط السمنة بالزيادة المفرطة في إفراز الأنسولين (hyperinsulinemia) ومقاومة الأنسولين. تشير الدراسات أنه قد يكون مفيداً في تثبيط تناول الطعام، تقليل وزن الجسم ودهون الجسم لدى المرضى المصابين بالسمنة وغير المصابين بالسكري وكذلك المصابين بالسكري. ويكون فعالاً في بعض الحالات الأيضية غير الطبيعية المرتبطة بمتلازمة المبايض المتكلسة.

### توبيرامات (Topiramate)

عقار مضاد للصرع والذي أصبح متوافراً مؤخراً في الولايات المتحدة الأمريكية وفي العديد من الدول الأوروبية، ويشار إليها في حالات الصرع الجزئية. وقد لوحظ أن فقد الوزن وفقدان الشهية أحد الأعراض السلبية لاستخدام هذا العقار، بجانب الأعراض المرتبطة بالجهاز العصبي المركزي مثل الدوخة، التعب، اضطراب الرؤية، الترنح، ضعف التركيز، و داء الحصى الكلوي (nephrolithiasis).

تأثير التوبيرامات على وزن الجسم حاز على مزيد من الانتباه. العديد من مضادات الصرع تُعرف بأنها تؤدي إلى زيادة وزن الجسم وملاحظة أن التوبيرامات (topiramate) يؤدي إلى فقدان الوزن قد يكون له تطبيق في تخفيف الوزن لدى بعض المرضى المصابين بالسمنة خاصة لدى المرضى الذين يعالجون من اضطراب الحالة المزاجية والسمنة وأيضاً بعض الأشخاص المفرطين في تناول الطعام.

### سيتوميل (Cytomel)

لوحظ أن مستويات ثلاثي يود الثيرونين (triiodothyronine)، تتخفض مع فقدان الوزن السريع، المجاعة أو تقييد تناول السعرات الحرارية. هناك زيادة مصاحبة تُبطل ثلاثي يود الثيرونين (triiodothyronine) التي يكون نشاطها الأيضي أقل. محاولات معالجة الانخفاض في ثلاثي يود الثيرونين باستخدام السيتوميل يؤدي إلى زيادة طفيفة في خفض الوزن، ولكن زيادة معدل الأيض بالعضلات، تخفيف الوزن الإضافي أن يكون على حساب الكتلة العضلية وليس الأنسجة الدهنية. السيتوميل (Cytomel) لم يوصى به في هذا الوقت. تاريخ استخدام هورمون الغدة

الدرقية (T4) في معالجة السمنة لم تصل إلى نتائج إحصائية دالة، وله العديد من الآثار السلبية الخطرة، ولم يعد اختيار لعلاج السمنة في الوقت الحاضر.

### - العقاقير الدوائية الكابحة للشهية

هناك عدة فئات من العقاقير الدوائية التي تؤدي إلى تكبح الشهية بما في ذلك العقاقير المقلدة للجهاز السمبثاوي، السيروتونين، الخ. عند مناقشة الشهية، من المهم التفريق بين مفهومين للجوع. أولاً يشير الشبع إلى الإحساس بالامتلاء عند الأكل. الشبع الأكبر يعني بأن الشخص يعجل التوقف عن الأكل. إنَّ المكوّن الثاني للشهية هو الإشباع، والذي يمثل طول الفترة التي يشعر فيها الفرد بالامتلاء بعد الأكل، زيادة الفترة الزمنية بين الوجبات يشار إليه بزيادة الإشباع. إذا أدى العقار إلى تقليل الوقت للإشباع بمعدل النصف، لكن المريض يأكل ضعف الوجبات، فإن ذلك لا يؤدي إلى تقليل السرعات الحرارية المأخوذة. هذا الجانب يعد أحد الأسباب التي يعمل بها المزج بين الفينيتيرمين والفينفلورامين، حيث يعمل الفينيتيرمين (Phentermine) كعامل مقلد للجهاز العصبي السمبثاوي، ويزيد الوقت بين الوجبات، بينما الفينفلورامين (Fenfluramine) عامل مقلد للسيروتونين ويعجل الوقت لإيقاف الأكل.

جميع الأدوية التي تؤثر على الشهية والمعتمدة من قبل المنظمة الأمريكية للدواء والغذاء يعتقد بأنها تعمل على الجهاز العصبي المركزي لتقليل السرعات الحرارية المأخوذة. على أية حال، هناك عقاقير أخرى محتملة تعمل على كبح الشهية، بما في ذلك الإشباع الخارجي و تثبيط إشارات الأنسجة الدهنية. العوامل المثبطة للشهية مركزياً (المقلدة للجهاز العصبي السمبثاوي والسيروتونين) كانت من الفئات الأولية للاعتماد لفقد الوزن.

جميع العوامل المثبطة للشهية والتي تعمل مركزياً باستثناء المازيندول (mazindol) مشتقات بيتا فينيل ثيلامين (phenylethylamine) المشابه للدوبامين، والنور أدرينالين، والإدرينالين، والإميفيتامين له تركيب كيميائي مشابه. هذه العوامل لها العديد من التأثيرات أيضاً. بعض العوامل، مثل diethylpropion، phentermine، و phendimetrazine مشابهة للاميفيامين ويحفز تحرر النورأدرينالين، بينما تؤثر العوامل الأخرى مثل fenfluramine، dexfenfluramine على تحرر السيروتونين وإعادة امتصاصه. السيبيوترامين (Sibutramine) في منتصف النطاق وتعيق إعادة امتصاص النورأدرينالين، والسيروتونين، والدوبامين.

### - الآليات الفسيولوجية والدوائية لتقليل كمية الطاقة المكتسبة

تمثل الفئة الأولى من الفئات الثلاث المستخدمة في علاج المرضى الذين يعانون من الزيادة في الوزن والسمنة. العناصر الغذائية و المركبات أحادية الأمين كلاهما قد يعمل على تقليل كمية الطاقة المكتسبة، و في عدد قليل من الحالات قد تؤدي إلى العكس. نظراً لأن العديد من هذه المواد قد يعطي الأفكار إلى النظرات المستقبلية في المعالجة الدوائية، فإنه سوف يتم تغطيتها في الجزء التالي.

### أ. العوامل التي تعمل خارجياً

معظم العناصر الغذائية والمركبات أحادية الأمين، والبيبتيدات (Peptides) التي تغير كمية الطاقة المتأولة من الخارج عن طريق تقليل الأكل المتأول. هذه الإشارات الواردة تم تأولها في الجزء السابق والتي تعمل بشكل أساس لإحداث الشبع وكبح الأكل.

#### - نظائر الهكسوز (سكر أحادي يحتوي على ٦ ذرات كربون - Hexose) ونواتجه الأيضية

الافتراضات المتعلقة باستقرار الجلوكوز تقترح أن معدلات الاستفادة من الجلوكوز أو التغيير في تركيزه قد تكون إشارة للحاجة للأكل أو توقف الأكل. البيانات التي أشارت إلى الدور الذي يؤديه الجلوكوز تم تأكيدها بواسطة Louis-Sylvestre and Le حيث توصلوا إلى الانخفاض في الجلوكوز، يمكن أن يسبق ويسبب بداية الأكل لدى الحيوانات والأنسان.

حقن الجلوكوز في الوريد من الخارج يقلل من الأكل المتأول في حيوانات التجارب، العصب المبهم (عصب رئوي معدي) vagus nerve قد يصل بين مستقبلات الجلوكوز الطرفية والمخ. عندما يتم الحقن بالجلوكوز داخل الدوران البابي، فإن إشارات الإشعال الواردة من العصب المبهم تقل كلما زاد تركيز الجلوكوز. حقن كل من الجلوكوز أو الأرجينين (arginine) سوف يقلل من معدل الإشعال للعصب المبهم (التأئة) ويزيد الإشعال السمبثاوي الصادر من الأعصاب إلى الأنسجة الدهنية البنية.

البايروقات واللاكتات اثنان من النواتج الأيضية للجلوكوز، أيضاً يؤدي الحقن بهما إلى تقليل الأكل المتأول.

#### - الكيتونات و الأحماض الدهنية و البروتينات الشحمية

إعطاء حمض ٣-hydroxybutyric داخل الصفاق (Intraperitoneal) الناتج الإيضي الأساس لأكسدة الأحماض الدهنية، يقلل من كمية الأكل المتأول، ويزيد من مستويات هذه النواتج الأيضية بالدورة الدموية والتي يقترح بأنها تعمل كإشارات للشبع.

تشبيط تناول الطعام بواسطة حمض ٣-hydroxybutyric يعتمد على سلامة العصب المبهم لأن العلاج بإزالة العصب المبهم جراحياً يؤدي إلى تدمير الألياف العصبية المبهم الواردة و يمنع التأثيرات التثبيطية لحمض ٣-hydroxybutyric على الطعام.

#### - المركبات أحادية الأمين

أ. النوايينفرين (Norepinephrine) والمركبات المرتبطة

يؤدي حقن حيوانات التجارب بالنورإينفرين خارجياً إلى تقليل الأكل المتأول. كل من مستقبلات بيتا ٢ وبيتا ٣ قد تتوسط هذا التأثير. المعالجة بنظائر بيتا ٢ الإدرينالية سوف يقلل كمية الأكل المتأولة مع تأثير قليل على توليد الحرارة (thermogenesis) الكلينبترول (Clenbuterol) كان أكثر فعالية ب ١٠ - ٣٠ مرة بالنسبة بنظائر بيتا ١ أو بيتا ٣ في تقليل الأكل المتأول (١٥٣) وعلى الرغم من ذلك تؤدي نظائر بيتا ٣ إلى تقليل الأكل المتأول لدى الفئران (٢١٠، ٢١١) ولكن هذا التأثير يزول مع استمرار العلاج.

في الفئران، تعمل مستقبلات بيتا ٣ في الأنسجة الدهنية البيضاء على كبح التقليل في الأكل المتناول بواسطة نظائر بيتا ٣ مما يشير إلى أن هناك مشاركة لمستقبلات بيتا ٣ في تعديل الأكل المتناول والتي تعمل على الخلايا الدهنية، ومن المحتمل بعض الأنسجة الأخرى التي تؤدي إلى إشارات تثبيطية للأكل.

توزع مستقبلات ألفا ( $\alpha$ ) إدرتالية التنبية على نحو واسع ولها العديد من الوظائف . خلال فقد الوزن الناتج عن الحمية ، الفينترامين، أو الفينفلورامين ، ترتبط مستقبلات ألفا ( $\alpha$ ) بالصفائح الدموية (platelets) زاد في كل المجموعات. مما يعني ضعف الارتباط بين مستقبلات ألفا ( $\alpha$ ) على الصفائح الدموية للأشخاص الذين يعانون من السمنة غير واضح .

### ب. السيروتونين (Serotonin)

يقلل الحقن الخارجي بالسيروتونين إلى تقليل الأكل المتناول والدهون المتأولة، وذلك لأن معظم السيروتونين يوجد في القناة المعوية المعوية، وفي هذه الأنسجة تؤدي دوراً هاماً في تعديل الأكل المتناول كاستجابة للإشارات المعوية.

### ج. الببتيدات (Peptides)

الكولي سيستوكينين (CCK)، الجلوكاجون (glucagon)، الأنسولين (insulin)، البومبسين (bombesin)، الإنترستاتين (entrostatin)، الأملين (amylin)، اللبتين (laptin) جميعها يؤدي إلى تقليل كمية الأكل المتناول.

فعلى سبيل المثال ينتج اللبتين (leptin)، في الأنسجة الدهنية وهو أحد أهم الببتيدات، حيث يؤدي إلى تقليل الطعام المتناول وتحفز الجهاز العصبي السمبثاوي، وكذلك يُعد الكولي سيستوكينين (CCK) هو أكثر الببتيدات المعوية وضوحاً من حيث تأثيراته الفسيولوجية المشاركة في كبح تناول الأكل.

### - العوامل التي تعمل مركزياً

عدد من النواتج الأيضية والببتيدات يمكن أن تعمل داخل الجهاز العصبي المركزي لتعديل تناول الأكل . سوف يتم مناقشتها فيما يلي:

#### أ. الجلوكوز ونظائر الجلوكوز

الحقن بالجلوكوز في الجهاز البطيني (ventricular system) للمخ بجرعة تتراوح من ٢- ٣٠ مليمول أظهرت إنها تقلل من الأكل المتناول في نفس التجارب. وجود مستقبلات الجلوكوز في الهيبوثلامس يقترح أن الجلوكوز في الجهاز العصبي المركزي قد يلعب دوراً في تعديل الأكل، وأيضاً هذه المستقبلات قد تشترك في العمليات الأخرى. الحقن بالجلوكوز في البطين المنخي الثالث يزيد من معدل الإشعال السمبثاوي إلى الأنسجة الدهنية البنية أظهرت الدور الوظيفي لمستقبلات الجلوكوز بالهيبوثلامس والعلاقة المتبادلة للأكل المتناول ونشاط الجهاز العصبي المركزي.

### ب. الأحماض الدهنية والكيتونات

حقن 3-hydroxybutyrate - ٣ داخل الجهاز البطني للمخ سوف يقلل من الأكل المتناول لدى الحيوانات غير البدينة اعتماداً على الحمية الغذائية. يؤدي الحقن ب 3-hydroxybutyrate - ٣ إلى تقليل الأكل المتناول بدلالة ووزن الجسم ويزيد من النشاط السمبثاوي. هذه التأثيرات في الجهاز العصبي المركزي تتفق مع ملاحظات Oomura et al. التي أظهرت وجود الأحماض الدهنية - الخلايا العصبية المتجاوبة في الجزء الوحشي من الهيبوثلامس.

### ج. الأحماض الأمينية

علاج الأشخاص المصابين بمرض السكري أو الذين يعانون من السمنة ب ٥ هيدروكسي تروتوفان ( hydroxy tryptophan - ٥ ) سوف يقلل الأكل المتناول بواسطة تعزيز تروتوفان المخ ، الذي يتحول إلى السيروتونين الناقل العصبي الذي يقلل الأكل المتناول. التروتوفان ينقل عبر دم المخ بواسطة الناقل الذي ينقل أيضا الأحماض الأمينية الكبيرة المحايدة . عندما تزيد الأحماض الدهنية الأخرى يقل دخول التروتوفان بواسطة المنافسة للناقل. الأحماض الدهنية في الجهاز العصبي المركزي يمكن أن يكون مائلاً للإثارة أو التثييط . يخدم (Glutamic acid) كمثير عصبي عام للحمض الأميني ، ويعمل الـ (glycine) كمثبط عام للأحماض الأمينية.

### ٢. المركبات أحادية الأمين

جميع المركبات أحادية الأمين الرئيسة بما في ذلك النورايبينفرين، والسيروتونين، والدوبامين، والهستامين تعدل في آلية الأكل بناءً على تنشيط نظام المستقبلات، يمكنها أيضاً زيادة أو نقصان الأكل المتناول. تنشيط مستقبلات (serotonin 1A) أو مستقبلات بيتا ٢ يمكن أن تؤدي إلى زيادة كمية الأكل المتأولة. تنشيط المستقبلات الأخرى للنورايبينفرين والدوبامين أو الهستامين يقلل من الأكل المتناول.

### أ. النورايبينفرين

#### - المستقبلات الإدرينالية التبية (Adrenergic receptors)

أهمية النورايبينفرين في تنظيم تناول الأكل تم اقتراحه بواسطة ثلاث ملاحظات: الأولى: تلف حزمة النورايبينفرين البطنية التي تبطل تحرر النورايبينفرين في منطقة perifornical ترتبط مع اكتساب أو الزيادة في الوزن. الآفة أيضاً تكبح التأثير المثبط للشهية للأمفيتامين والديثيلبروبين (diethylpropion). ثانياً: كبح أنزيم tyrosine hydroxylase بواسطة حقن α-methyl-tyrosine في منطقة (perifornical) يزيد الأكل بواسطة كبح تخليق النورايبينفرين . وأخيراً الحقن بالنورايبينفرين داخل الوريد يمكن أن يؤدي إلى زيادة الأكل المتناول، تخفيض نشاط الجهاز العصبي السمبثاوي يؤدي إلى الإصابة بالسمنة. هذا يسمح لإستراتيجيتين جديدتين لإكتشاف



العقاقير التي تستخدم في علاج السمنة. الإستراتيجية الأولى: لتصميم النظائر الخاصة بالمستقبلات او المستقبلات المطلوبة، الإستراتيجية الثانية وتتمثل في كبح إعادة امتصاص النورايينفرين في المناطق التي يزيد فيها النورايينفرين ويكون له التأثير المطلوب على كمية الأكل التي يتم تناولها. يمكن للنورايينفرين أن يؤدي إلى زيادة أو نقص الطعام المتناول اعتماداً على نوع المستقبلات إدرينالية التبية التي تعمل في المخ. يعمل النورايينفرين على مستقبلات الفا ١ ( $\alpha_1$ ) في (PVN) يؤدي إلى تقليل تناول الأكل. النظائر إدرينالية التبية مثل (phenylpropanolamine) أو (metaraminol) سوف تقلل من تناول الأكل. هذا التأثير يكبح بواسطة الحقن بواسطة النظائر المثبطة لمستقبلات ألفا ( $\alpha$ ).

نظام مستقبلات الفا ١ ( $\alpha_1$ ) إدرينالية التبية يكون مشاركاً في تعديل وزن الجسم لدى الإنسان تم اقتراحه بواسطة حقيقة أن النظائر المثبطة لمستقبلات ألفا ١ (terazosin)، الذي يتم استخدامه في علاج مرضى ضغط الدم المرتفع، يرتبط بالزيادة البسيطة في الوزن بالمقارنة بالعقاقير ذات التأثير الوهمي (placebo). تحفيز النورايينفرين لمستقبلات بيتا ٢ إدرينالية التبية تقع في منطقة (perifornical) سوف تقلل من تناول الغذاء. مستقبلات بيتا ٢ ( $\beta_2$ ) مثل الكلينبترول (clenbuterol)، و سالبوتامول (salbutamol) سوف تقلل من تناول الغذاء عندما يتم حقنها في الجهاز العصبي المركزي. الحقن بواسطة مستقبلات بيتا ٢ ( $\beta_2$ ) داخل الجهاز العصبي المركزي سوف يؤدي أيضاً إلى تقليل تناول الغذاء.

#### - آلية تنشيط المستقبلات إدرينالية التبية

المستقبلات المحفزة هي إحدى الآليات لتنشيط هذا النظام. عدد من نظائر بيتا ٢ تكبح الحاجة للأكل كبديل لذا العقاقير يمكنها منع إعادة امتصاص النورايينفرين. المازيندول (Mazindol) هو يعمل على إعاقة إعادة امتصاص النورايينفرين. وبالرغم من ذلك المستقبل الخاص بإعادة امتصاص النورايينفرين (nisoxetine) فقط لا يؤدي إلى زياد تناول الطعام ، مما يقترح أن النورايينفرين فقط غير كافٍ للتأثير على الغذاء، أو إعادة امتصاص النورايينفرين بواسطة (nisoxetine) تعمل في المكان الخاطئ.

#### ب. السيروتونين (Serotonin)

- مستقبلات السيروتونين: هناك (٧) عائلات مختلفة من مستقبلات السيروتونين مع العديد من المستقبلات الفرعية في نفس العائلة. هذه المستقبلات قد تتوسط تخفيض كمية الغذاء، ويحدث ذلك عندما تكون نظائر السيروتونين المحفزة مثل (quipazine)، (chlorophenylpiperazine (mCPP) و d-norfenfluramine تم حقنهم داخل (PVN). نظام تحويل الإشارات لمعظم مستقبلات السيروتونين تكون عن طريق تنشيط (G-coupled) أو تنشيط أنزيم الأدينيلات سيكليز (adenylate cyclase).

- آليات تشط مستقبلات السيروتونين

العقاقير التي تمنع إعادة امتصاص السيروتونين، مثل الفلوكسيتين (fluoxetine) والسيرترلين (sertraline) تؤدي إلى تقليل تناول الطعام بدلالة. تأثير الفلوكسيتين (fluoxetine) على تناول الطعام لا يتم تثبيطة بواسطة (metergoline) مما يقترح أن هذا التأثير قد يكون ناتجاً عن آلية أخرى غير السيروتونين. في أسلوب مماثل للنوراييفرين، فإن مستقبلات السيروتونين التي تتوسط الغذاء يمكن أن تشط بواسطة تعزيز تحرر السيروتونين أو منع إعادة امتصاص السيروتونين. العقاقير مثل الديكسفينفلورامين (dexfenfluramine) الذي يحرر السيروتونين ويعمل جزئياً كمستقبلات لإعادة الامتصاص أيضاً تؤدي إلى تقليل تناول الطعام.

ج. مستقبلات الدوبامين. (Dopamine receptors)

على الأقل تم التعرف على خمسة أنواع من مستقبلات الدوبامين D1 و D2 ومتشابهان جداً وبالمثل D3 و D4 و D5 . العقاقير التي تعمل على هذه المجموعة من المستقبلات يمكنها أن تغير تناول الطعام، ولكن أيضاً يرتبط بالعديد من التأثيرات على الناحية المزاجية.

د. مستقبلات الهستامين. (Histamine receptors)

لقد ثبت بالتجربة أن مستقبلات الهستامين (H1) و (H3) بالجهاز العصبي المركزي تتدخل في تعديل تناول الغذاء . مستقبل الهستامين (H3) مستقبل ذاتي خلال تثبيط الهستامين لتحرير الهستامين في النهاية العصبية. نظائر الهستامين (H3) المثبطة، مثل (thioperamide) تكبح تناول الغذاء بواسطة منع هذا المستقبل الذاتي (autoreceptor) ومن ثم تحرر الهستامين. هناك تقريران عن الأشخاص المصابين بالسمنة الذين استخدموا سيميدين (cimetidine)، مستقبل الهستامين (H2) المتنوع للعقار أدى إلى بيانات متضاربة. في التقرير الأول، المرضى المصابون بالسمنة تم علاجهم باستخدام ٢٠٠ ملجم من السيميدين (cimetidine) دقيقة ٣٠ قبل الوجبات، ثلاث مرات يومياً، وقد فقدوا ٧,٣ كجم أكثر بالمقارنة بالعقاقير ذات التأثير الوهمي (placebo) لمدة ٨ أسابيع. في الدراسة الثانية والتي اشتملت على ٦٠ شخصاً تم معالجتهم باستخدام نفس الجرعة من السيميدين (cimetidine) لمدة ٨ أسابيع، ولم تتوصل نتائج الدراسة إلى وجود فروق دالة في وزن الجسم المفقود بين المجموعتين.

٣. العقاقير التي تعمل من خلال المستقبلات أحادية الأمين

العقاقير التي تعمل على مستقبلات الأدرينالين أو مستقبلات السيروتونين سوف تعمل على تقليل تناول الغذاء. بعض منهم يؤدي إلى زيادة توليد الحرارة (thermogenesis) وهذه العقاقير يتم امتصاصها بسرعة. المدة لتأثيرها سريري يصاع يعتمد على نواتجها الإيضية. كل من الديكسفينفلورامين (dexfenfluramine) والسيرونين لذيها

نواتج افضفة ءبى لفءرات طوولة. العقاقر الء لها نفس ءأءر النوراءفنفرن فمكن أن ءحفز الجهاز العصبى المركزى والجهاز القلبى الوعاءى. عدد من ءأءرات الأفضفة وءأءرات الإفرازفة سوف فءم وصفها ففما فلى.

### أ. ءءارب ءوافة.

ءمفم العقاقر الء ءعمل مركزفا ءكون مءبءة للشهفة باءءءاء مازفءءول (mazindol) وهى مشءءاء الـ (b-phenylethylamine)، وهى ءشكل العموء الفقرف للنواقل العصبفة للءوبامفن، النوراءفنفرن، والأففنفرن. هءه النواقل العصبفة فءم ءءلفقها من ( tyrosine ) فف النهافة العصبفة للعمل على المسءءبلاء ءلف العءءة. هءه النواقل العصبفة فءم ءءلفقها من (tyrosine) فف النهافة العصبفة وفءزن فف ءبفباء وفءحرر فف النهافة العصبفة للعمل على مسءءبلاء ءلف العءءة. بعء العمل على هءه المسءءبلاء ءءبفء نءاطها بواءءة أنزفم (-catechol-O-methyltransferase ) أو اسءرءاءه إلى النهافة العصبفة. ءءءفء الكفمفائى لـ ( b-phenylethylamine ) سوف فؤءى إلى مءى واسع من الإسءءاباء ءوافة. هى المشءءاء الء ءؤءر على النواقل العصبفة للءوبامفن والنوراءفنفرن (الإمففامفن). هناك بعض المركباء مءل Phentermine ، diethylpropion ، benzphetamine ، phendimetrazine ءحفز أيضاً ءحرر النوراءفنفرن من النهافة العصبفة إلى الشق (cleft) مابفن الوءءاء العصبفة، ومن ءم زفءاء كمفة النوراءفنفرن الء ءءفاعل مع المسءءبلاء العصبفة بعء العءءة العصبفة. على أفة ءالة فمكنهم أيضاً ءحففز ءحرر ءوبامفن وءمنع إعاءة امءصاص النوراءفنفرن و/أو ءوبامفن. أظهرء ءراسة ءءفءة أن الففنءفراءمفن (phentermine) فحفز ءحرر ءوبامفن، وفف النهافة الأءرى للطفف هى أن العقاقر الء ءؤءر على ءحرر السفروءونفن وإعاءة امءصاصه مءل ءفكسففلوراءمفن (dexfenfluramine) فف المنءصف العقاقر الجءفة الء ءمنع إعاءة امءصاص النوراءفنفرن ، والسفروءونفن، وءوبامفن (السفبوءرءمفن - sibutramine).

### - مسءءبلاء الففنءفءفءلامفن (Phenethylamine)

أكءشف Paul وزملاءه ارءباط  $[^3\text{H}]$ mazindol &  $[^3\text{H}]$ amphetamine بالمسءءبلاء فف الأنسءة المءفة. وقء ءوصلوا إلى ءوء الفء (انءءاب) منءفضة وعالفة لموقع ارءباط البروءفن الءاصة القابلة للءشبع للإمففءامفن والمازفءءول على الأغشفة الإءءءاك العصبى فف الهفبوءءلامس والجسم المءطء (corpus striatum) . إن الجاءبفة النسبفة للارءباط للمسءءاء المءءءة للفنءفءفءلامفن (phenylethylamine) كما ءم قفاسها بواءءة ءءبفء الإرءباط بـ  $[^3\text{H}]$ amphetamine أو  $[^3\text{H}]$ mazindol ءرءبء مع فاعلفءها كمءبء للشهفة ولكن لفس بءصاءءصها ءءففزفة.

مواقع ارءباط الإمففءامفن فف الهفبوءءلامس فءم ءءظفمه بواءءة مسءوفااء الجلوكوز. ففءو أن الجلوكوز والأفمفءامفن فعملان على نفس الموقع فف الهفبوءءلامس لءحففز أنزفم (sodium-potassium ATPase) والءى قء فءشارك على ءءظفم اسءقرار الجلوكوز للأكء المءءول.

المازيندول (Mazindol) و (ouabain) يرتبطان بتركيز الجلوكوز، ولكن (alloxan) يؤدي إلى عدم تنشيط مستقبلات الجلوكوز تفصل موقع التعرف على العقاقير المثبطة للشهية من استقرار الجلوكوز بالهيبوثلامس.

**(أ) الخواص الدوائية:** بوجه عام تمتص العقاقير المثبطة للشهية (ذات التأثير المشابه للإدرينالين) من القناة الهضمية بشكل جيد. تصل قمة التركيز بالدم خلال أول ١ - ٢ ساعة لمعظمهم، التخلص منها من الدم يتم بواسطة الأيض أو الاقتران في الكبد، والذي ينتج نواتج أيضية من نفس العقاقير (الفينفلورامين، السيروتروامين) وعدم تنشيط الأخرى. يزيد إخراج العقاقير غير المستعملة ونواتجها الأيضية في البول عندما يكون البول حمضياً. نصف العمر للعقار بالبلازما طويل للفينفلورامين، والديكسفينفلورامين و للنواتج الأيضية للسيروتروامين. بالنسبة للعقاقير الأخرى أقصر. السمنة يمكن أن تؤثر التمثيل الغذائي للعقاقير المثبطة للشهية.

الديكسفينفلورامين (Dexfenfluramine) يتم التخلص منها بسرعة عالية، وتوزع بشكل كبير في الأنسجة العضلية والدهنية. هناك بيانات مشابهة للعقاقير الأخرى التي لها تأثير مشابه لتأثير الجهاز العصبي السمبثاوي.

#### (ب) تناول الغذاء

تمّ توثيق الانخفاض في تناول الغذاء لدى الإنسان والتي تحدث بعد التزويد بالعديد من العقاقير المثبطة للشهية. تقلل العقاقير ذات التأثير المشابه للنوراينفرين بدون التأثيرات الخاصة على العناصر الغذائية الكبرى المختارة. تأثيرات الدي إمفيتامين (d-amphetamine) على تناول الغذاء تضعف بواسطة (odensatron) تقترح أن مسار السيروتونين قد يشارك كاستجابة للعقاقير المشابهة للإدرينالين. العقاقير ذات التأثير المشابه للسيروتونين (الفيفلورامين و الديكسفينفلورامين) تمّ التوصل إلى تأثيرها على تقليل تناول الكربوهيدرات في الغذاء المتناول. تصميم التجارب التي بنيت عليها الاستنتاجات قد تمّ فيها استخدام الوجبات الخفيفة التي تحتوي على الدهون والكربوهيدرات، مما يجعلها هناك صعوبة في فصل العناصر الغذائية الكبرى المتأولة عندما تمّ منع تناول الوجبات الخفيفة.

أكثر الدراسات اقترحت أن السيروتونين والديكسفينفلورامين تقلل من تناول الدهون والبروتين. أو جميع العناصر الغذائية. مزج الدي إمفيتامين (d-amphetamine) مع الدي فينفلورامين (d-fenfluramine) لم تكن أكثر تأثيراً في تخفيض كمية الغذاء بالمقارنة بالدي إمفيتامين فقط. ولكن المزج أدى إلى تقليل تناول الأطعمة حلوة المذاق أكثر من المركبات الفردية.

الديكسفينفلورامين (Dexfenfluramine) يقلل من حجم الوجبة وينهي الحاجة إلى تناول الوجبات الخفيفة تقريباً. الديكسفينفلورامين أكثر تأثيراً في تخفيض الغذاء المتناول المحتوي على نسبة عالية من الدهون، الدراسات التي أجريت على الإنسان تقترح أن الديكسفينفلورامين يؤدي إلى تقليل تناول الغذاء بواسطة تأثيره على الغذاء الدهني. توصل Goodall et al. إلى أن التزويد بـ ٣٠ ملجم من الديكسفينفلورامين قد أدى إلى تخفيض تناول الدهون بدلالة.

### ج. تأثيراته على الجهاز القلبي الوعائي

نظراً لأن ( b-phenethylamine ) يعد العمود الفقري للعقاقير المثبطة للشهية المتوافرة، وكذلك بالنسبة للدوبامين والنورإبينفرين و الإبينفرين، يمكن أن توقع أن العقاقير المثبطة للشهية ذات التأثير المشابه للنورإبينفرين قد تكون مشابهة لتأثيرات الجهاز العصبي السبمطاوي من حيث تأثيرها على الجهاز القلبي الوعائي.

هذه العقاقير لديها تأثير تحفيزي بسيط على معدل القلب وضغط الدم بعد التزويد بجرعات كبيرة. بالنسبة للإمفيتامين ١ ملجم من الفينميترازين يتطلب من ٢- ٤ ملجم لإحداث نفس التأثير على ضغط الدم . الفينفلورامين (Fenfluramine) على العكس من الإمفيتامين ليس لديه تأثير على ضغط الدم، درجة الحرارة أو النوم لكنه يسبب انخفاضاً في تناول الغذاء والقلق الشديد لدى الإنسان بالنسبة للإمفيتامين.

إن معظم التقارير، العودة إلى النبض وضغط الدم الطبيعي قد يكون جزئياً كنتيجة لفقد الوزن الذي يؤدي إلى تخفيض ضغط الدم. ينخفض ضغط الدم مع فقد الوزن في معظم، ولكن ليس لدى جميع المرضى ينخفض معدل النبض أيضاً مع فقد الوزن ولكنه يستقر في الأسبوع الثالث من العلاج. أثناء المعالجة باستخدام معظم العقاقير المثبطة للشهية أو باستخدام الحمية فقط، ينخفض ضغط الدم ومعدل النبض إلى مستوى أقل من المستوى الطبيعي بعد من ٨- ١٢ أسبوعاً من المعالجة .

يبدو أن السيوترامين (Sibutramine) استثناءً لهذا المبدء. يؤدي العقار في حالة استخدامه بجرعات صغيرة إلى ارتفاع في ضغط الدم الانقباضي من ٣- ٥ ملليمتر/زئبق، ويزيد معدل النبض من ٢- ٤ نبضة/دقيقة في الدقيقة. الديكسفينفلورامين والفينفلورامين يؤدي إلى خفض ضغط الدم لدى الأشخاص الذين لديهم مستوى طبيعي من ضغط الدم، ولدى مرضى ضغط الدم، ولدى المرضى المصابون بالسمنة. يقل ضغط الدم أيضاً في الدراسات قصيرة المدى عندما لا يقل فقد الوزن. يقل الأدرينالين والرئينين في البلازما أيضاً اعتماداً على الوزن المفقود خلال المعالجة قصيرة المدى مع الديكسفينفلورامين.

### د) التأثيرات الأيضية والإفرازية

تخفيف الوزن يؤدي إلى تصحيح العديد العمليات الأيضية غير الطبيعية المرتبطة بالسمنة. أظهرت الدراسات المبكرة أن الفينفلورامين اعتماداً على الوزن المفقود، يزيد من الجلوكوز (glucose disposal). ويكون لديه تأثير الانخفاض المفاجئ في تركيز السكر بالدم لدى مرضى السكري.

وعلى العكس من ذلك لم يتوصل Petrie et al. إلى أن الفينفلورامين يؤدي إلى تخفيض الجلوكوز بالدم. في حين وجد Larsen et al. أن التأثير يكون في ال ٧ أيام الأولى من المعالجة، وبعد ذلك لا يتبقى تأثير للديكسفينفلورامين على اختبار تحمل الجلوكوز.

### عوامل الأمان في حالة استخدام الأدوية المشابهة في التأثير للنورإبينفرين والسيروتونين

عدد من التأثيرات الجانبية تمّ تأكيدها بواسطة نتائج الدراسات العلمية والنتيجة عن تناول العقاقير المشابهة للنورإبينفرين والسيروتونين المتوافرة في الوقت الحالي. الإمفيتامين عقار مسبب للإدمان، يجب عدم استخدامه

كعلاج للسمنة، ولكن العقاقير المثبطة للشهية الأخرى ( benzphetamine, diethylpropion, mazindol, ) لها تأثير قليل أو منعدم (sibutramine) لسوء الاستخدام. التغيرات التشريحية العصبية تمّ تأكيدها أيضاً عند استخدام جرعات كبيرة من الفينفلورامين أو الديكسفينفلورامين تمّ التزويد بها عن طريق الحقن، لكن البيانات المقابلة لدى الإنسان غير موجودة.

ارتفاع ضغط الدم الرئوي يعد من الأمراض الخطيرة التي قد تنتج عن استخدام الأمينوريكس (aminorex) والتي تؤدي إلى سحبها من الأسواق. الحالة الحقيقية لارتفاع ضغط الدم الرئوي ارتبطت باستخدام الفينفلورامين. المشكلة الكبرى مع العقاقير المشابهة للنوايبنفرين والسيروتونين هي القصور الصمامي القلبي لدى المرضى الذين تمّ علاجهم باستخدام الفينفلورامين والفينيتيرامين، معدل هذه المشكلة كان أعلى من ٣٢٪.

#### - البروفيل الخاص بالآثار الجانبية

من المحاولات السريرية التي تمّ فيها استخدام المجموعات الضابطة (العقاقير ذات التأثير الوهمي) للتعرف على الآثار الجانبية لمثبطات الشهية: جفاف الفم، الوهن، تقليل الشهية، والأرق من الآثار الجانبية التي تمّ تأكيدها. يؤثر الدي إيثيل بروبيون (Diethylpropion) بشكل واضح على التحفيز ويحدث تردد الإستيقاظ، ويؤخر النوم (حركة العين السريعة)، ويزيد من الوقت في المرحلة الأولى (النعاس). ونفس الشيء صحيح بالنسبة للدي إمفيتامين (d amphetamine) والفينترامين والفينفلورامين.

#### ٢. زيادة الطاقة المستهلكة

تُسوّق بعض الشركات حبوب للحمية لزيادة الطاقة المستهلكة، وفي الغالب ما يطلق عليها "حارقات الدهون" كحلّ سريع لمشكلة طويلة المدى، مستخدمه ادّعاءات مثل "فقد الوزن بدون حمية أو تمرين"، مما يجعل الحبوب تبدو الحلّ المثالي، لكن هل يجب أن تصدق هذه الادّعاءات؟ هل يمكن أن تكون العملية بهذه البساطة، وهو ليس كذلك: قبل أن نقرر شراء هذه الحبوب، يجب أن نتوقّف ونسأل أنفسنا هذه الأسئلة المهمة:

- هل هذه المنتجات مضبوطة لذا أعرف ماذا سوف أحصل عليه؟
- ما هي مكوناتها وكيف تعمل؟
- ما هي الآثار الجانبية أو تفاعلات العقاقير المحتملة؟
- هل يتم الترويج لها لتخفيف الوزن الآمن وعلى المدى الطويل؟

فيما يتعلق بضمان هذه المواد فبعد أن سمح قانون المكملات الغذائية بالولايات المتحدة الأمريكية للشركات بتصنيع وتسويق العقاقير الخاصة بالحمية بدون أية ضوابط حكومية، هذا يعني بأنه ليس هناك ضمان بأن المنتج يعمل كما سوّق له أو يحتوي على المكونات المكتوبة عليه.

في الحقيقة، أظهرت العديد من الدراسات أن أكثر من ٣٠٪ من المكونات الموضوعة على العبوات غير دقيقة، وأظهرت دراسات أخرى بأن منتجاً معيناً لم يحتوِ على أيّ من المكونات الفعالة المدرجة على العبوة، وقد تكون

بعض المنتجات ملوثة بالمنشطات أو المواد الكفمفائفة مثل الرصاص والزئبق، الفف ففب أبدأ عدم تناولها، والخلاصة إنه لا فمكنك الففة فف كل ما هو مكتبوب على العبوة. فف الفالب ما فهدف هذه المنتجات إلى ففباف حالة من الفوازن السلبي للطاقفة للفللص من الوزن الزائف، ففمكن ففقفق ذلك عن فطرفق زفافة الطاقفة المسفهلكة.

### فولفب الففارة وزفافة الطاقفة المسفهلكة

فمفع الكائفنات أءاففة ومفعدة الفلأفا ففكون مولفة للففارة. ففرففبب فولفب الففارة باسفهللك الأكسففن، و هو فففة ففمفة للففمفل الففائف (الأفص)، و على وفه الففصوف عملفات الهفم والنشاط، وذلك لأنه لفس كل الطاقفة المففرفة عن الأكسفة فمكن ففولفبها فف صورة كفمفائفة (فلافف أءفنوزفن الفوسفاف). فف ففن أن الففواناف فف حالة السباف ففب أن فففف قفءراً كففبراً من الففارة، والففففباف الفف لا ففءل فف حالة سباف، مثل الإنسان، فإنه ففب عليها المفاففلة على فففة ففارة الففسم عنف ٣٧ فففة مئوفة بواسففة فولفب الففارة الأفصففة بصورة فائمة.

فرففبب فولفب الففارة (Thermogenesis) إلى فف كففب بأكسفة المواد الكربونفة الفف ففراكم لءف الأشفاص المصابفن بالسمفة، وكذلك فف فمبال الففوف الفف فهدف إلى مءالفة السمفة. ففشممل الطاقفة المسفهلكة (المصرففة) على اففراق المواد بواسففة الأوكسففن وعمل الففسم (الففلق، المفاففلة على ففرفق الأفون، ونشاط العصفلاف). هذا الاسفهللك ففقسف بشكل فقلفءف إلى أرفعة أنواع :

- فولفب الففارة الففبارف المرففبفة بالأفص الفلوفف، ووظائف الأعضاء، والففاظ على ووظائف الففسم الففوففة .
- فولفب الففارة بعء الأكل، أو الفأففرف الففارف للفضاء .
- الفولفب الففارف الففاف عن الففشاط البفنف .

الفولفب الففارف الففارف ففقابل الطاقفة المسفهلكة كوظففة لءففة ففارة البفئة المففطة والففضفة على المفسفوف الفزفئف فرففع الطاقفة المصرففة (المسفهلكة) من الفففاعلاف الفف ففشفأ من الفاقفرفن ففر الكامل لففول الطاقفة، على سبفل المفال، نقل واسفءام فلافف أءفنوزفن الفوسفاف (ATP)، وإءافة أكسفة الأنزفم المساعء (NADH) و ففسفرة ففائف أءفنوزفن الفوسفاف (ADP). بفض الفظر عن الففالة الففاصة بممارسة الأنشطة الرفاصففة المفكففة، نسبة كففبفة من الففارة الفلوففة للطاقفة المسفهلكة فف الرفافة ففم ففنافبها بواسففة (cellular respiration)، وهو إءافة أكسفة الصورة المففزلة لـ NADH و FADH ، فف السلسلة الفففسفة (respiratory chain).

هذه الأكسفة ففرفر الطاقفة (exergonic) وفزفء من الطاقفة الففرة المفوافرة، فف حالة عدم اققرفن (respiration) بفكوفن فلافف أءفنوزفن الفوسفاف، ففءو أن عملفة امفصاص الطاقفة، (cellular respiration) فولفب ففارة فقط. اققرفن إءافة أكسفة الصورة المففزلة لـ (NADH) لففسفرة ففائف أءفنوزفن الفوسفاف (ADP) فسفهلك فزءاً كففبراً من الطاقفة المففرفة بواسففة الأكسفة، وفقلل كففبراً من نسبة الطاقفة المنبعففة فف شكل ففارة. الآفة



الجزئية لاقتزان إعادة أكسدة الصورة المختزلة لـ (NADH) بالميتاكوندريا (عن طريق المركبات التي تشكل السلسلة التنفسية) لفسفرة ثنائي أدينوزين الفوسفات (بواسطة تخليق ثلاثي أدينوزين الفوسفات).

### توليد الحرارة والسمنة

السمنة قد تتجم عن الفرق بين الطاقة المكتسبة و الطاقة المستهلكة، الإفراط في تناول الطعام هو السبب المتكرر للسمنة، ولكن من الناحية النظرية، فإن العجز في الطاقة المصروفة يمكن أن يساهم أيضاً في تخزين الدهون الثلاثية والسمنة، لماذا يجب أن تقاس الطاقة المستهلكة في الراحة لدى المرضى الذين يعانون من السمنة؟ ارتكزت العديد من الدراسات على قياس أكسدة الجلوكوز أو الأحماض الدهنية، العجز في أكسدة الدهون يمكن أن يؤدي إلى تراكم ثلاثي الجليسيريد لدى الأشخاص المصابين بالسمنة، وأيضاً يمكن أن تكون قليلة جداً مع صعوبة اكتشافها، هذا التأثير يمكن أن ينتج عنه الزيادة في الوزن على المدى البعيد. فكرة زيادة التوليد الحراري غير المرتبط بالتمارين الرياضية تم استخدامها في الوقت الحالي بهدف إنقاص الوزن والكتلة الدهنية.

### زيادة الطاقة المستهلكة ونشاط الجهاز العصبي السمبثاوي

يعتبر الجهاز العصبي السمبثاوي (SNS) مكون أساس من الجهاز العصبي الذاتي، ويؤدي دوراً هاماً في المحافظة على توازن الطاقة بواسطة التحكم العصبي والهرموني. وقد تم وصف الجهاز العصبي المركزي على أنه جهاز تنظيمي معقد، ينطوي على التأثيرات المباشرة للأعصاب السمبثاوية والتي تزود معظم الأنسجة بالجسم والتأثيرات غير المباشرة لتأثيرات الكاتيكولامين، الإدرينالين، النورأدرينالين اللذين يتحرران داخل الدم من لب الغدة الكظرية. ومن المهم أن ندرك أن الجهاز العصبي المركزي (SNS) لا يؤدي إلى تنشيط موحد (منتظم) لجميع أنسجة الجسم، التي تغذى بعصب سمبثاوي، ولكن هناك تنشيط انتقائي لأنسجة أو أجهزة معينة، مع عدم وجود تأثير أو حتى تثبيط لمناطق أخرى.

وينبغي أن يكون موضع تقدير، ولذا، فإن الدهون الكلية، أو البنية، أو التغييرات في نشاط كهربائية الأعصاب الصادر عن التنشيط العصبي يكون خاصاً لهذه الأنسجة، وكذلك تحول النور أدرينالين. بالإضافة إلى ذلك، لا توجد فروق في تدفق الجهاز العصبي السمبثاوي إلى الأنسجة المختلفة فقط ولكن أيضاً داخل نفس نوع النسيج.

النشاط السمبثاوي للأعضاء المستجيبة للتمثيل الغذائي (الأبيض) تعتبر العامل الرئيس للمحافظة على وزن الجسم، والتي تدل على التأثيرات المحفزة على توليد الحرارة لزيادة النشاط السمبثاوي، أيضاً تنظيم التمثيل الغذائي للدهون على سبيل المثال التأثيرات المحفزة على توليد الحرارة تكون محاكية للجهاز السمبثاوي وتؤدي إلى التغييرات في توازن الطاقة من خلال زيادة الطاقة المستهلكة.

وقد أظهرت بعض الدراسات أن نشاط الجهاز العصبي السمبثاوي (تمَّ تحديده بواسطة تركيز النورأدرينالين) ينظم الطاقة المستهلكة في الراحة (قياس معدل الأيض القاعدي بعد صيام الليل) ، والذي يمثل الجزء الأكبر للطاقة المستهلكة يومياً.

وقد يعزى ذلك إلى أن النورأدرينالين لديه القدرة على زيادة استخدام ثلاثي أدينوزين الفوسفات (ATP) من خلال ضخ الأيون وتدوير المواد، أو زيادة معدل الأكسدة في الميتاكوندريا مع ضعف في تخليق ثلاثي فوسفات الأدينوزين يؤدي إلى زيادة إنتاج الحرارة ، وقد يعزى ذلك إلى مشاركة الجهاز العصبي السمبثاوي في توليد الحرارة. وفي الواقع، لقد أظهرت بعض الدراسات التي أجريت على الإنسان أن التوليد الحراري، الذي تمَّ تحديده بقياس درجة حرارة الجسم ككل ، بعد الحقن بالنورأدرينالين والأدرينالين قد أدى إلى زيادة دالة في قدرة الجسم على توليد الحرارة.

تتضمن التأثيرات الخاصة بالأنسجة زيادة أمتصاص العضلات الهيكلية للأكسجين، دورة ثلاثي الجلسريد - الأحماض الدهنية تساهم في تحرر النورأدرينالين والذي يؤدي إلى زيادة الطاقة المستهلكة للأنسجة غير العضلية لدى الأشخاص الذين لديهم وزن طبيعي.

الاستجابات المحفزة على توليد الحرارة للكاتيكولامين أظهرت أنها تعمل من خلال المزج بين مستقبلات بيتا- ١ ، بيتا- ٢ ، وبيتا- ٣ .

وقد تمَّ تقييم نشاط الجهاز العصبي السمبثاوي بطرق عدة بما في ذلك مستويات الكاتيكولامينات بالبلازما، تحول الكاتيكولامينات، والنشاط العضلي العصبي السمبثاوي. ومع ذلك جاءت النتائج متناقضة بسبب الاختلافات المنهجية.

على سبيل المثال، من وجهة نظر Esler & Eikelis ، والذي أشار إلى أن نشاط الجهاز العصبي السمبثاوي يكون منخفضاً لدى الأشخاص المصابين بالسمنة .

فضلاً عن ذلك، اقترح Dulloo أن الآلية المحتملة التي يؤثر بها الكافيين على التوليد الحراري تنطوي على تثبيط الفسفو داي ستراز المؤدي إلى تحلل أحادي فوسفات الأدينوزين الحلقي (cAMP) بين الخلايا، و إلى مدى أقل مقاومة (مضاد) للتأثيرات المثبطة للأدينوزين على تحرر النورأدرينالين.

أيضاً، لم تلاحظ دراسات أخرى أجريت على البشر تأثير قليل للتوليد الحراري بعد المعالجة بحاصرات بيتا، وهكذا يمكن أن يتأثر التوليد الحراري بواسطة الكافيين و الخليط بين الشاي الأخضر والكافيين بواسطة مسارات مختلفة عن التأثيرات المثبطة للأدينوزين على تحرر النورأدرينالين.

ويتم تثبط الفسفو داي ستراز (phosphodiesterase) وتؤدي إلى تحلل أحادي فوسفات الأدينوزين الحلقي (cAMP) بين الخلايا (الكافيين) وتثبيط (COMT)، الأنزيم الذي يكسر النورأدرينالين (الكاتكين-catechins).

وفي الدراسات التي أجريت على حيوانات التجارب أظهر Landsberg and Young أن تثبيط الجهاز العصبي السمبثاوي هو العنصر الأساس للاستجابة للتنظيمات المضادة للزيادة المفرطة لتناول الطعام .

وعلاوة على ذلك، أظهرت الدراسات التي أجريت على الإنسان أن تنشيط الجهاز العصبي السمبثاوي يمثل جانباً هاماً للاستجابة للإفراط في تناول الطعام .

كما توصل McCargar et al إلى أن مستويات النوأدرينالين في البول تزيد أثناء الإفراط في تناول الطعام، ويقترح تنشيط الجهاز العصبي السمبثاوي. يُزيد تنشيط الجهاز العصبي السمبثاوي من التوليد الحراري والتخلص من الطاقة الزائدة على هيئة حرارة ، وبذلك يؤدي إلى التخلص من الوزن الزائد.

هذه الفرضية تدعم بواسطة كل من Vaz et al و Grassi et al حيث توصلوا إلى أن السمنة لدى الإنسان تكون مصحوبة بتنشيط الجهاز العصبي السمبثاوي بالنسبة لكبحه ، (على أساس تسجيل نشاط العصب السمبثاوي في مناطق العضلات الهيكلية و الجلد و القياسات المشتقة من النظائر المخففة لتحرر النوأدرينالين من القلب والكليتين إلى البلازما).

النشاط العصبي السمبثاوي المرتفع بالكليتين والمنخفضة في القلب لدى الأشخاص المصابين بالزيادة في الوزن يمثل الفروق بين الأعصاب السمبثاوية للجهاز العصبي المركزي والانخفاض في إشعال العصب السمبثاوي القلبي.

احد الأليات المرشحة لتنشيط تدفق السمبثاوي الكلوي هو فرط اللبتين (hyperleptinemia) ، بالنظر إلى أن التزويد باللبتين في الموديل الحيواني يزيد من النشاط السمبثاوي الكلوي .

من خلال التوازن السلبي للطاقة فقط، يبدو أن نشاط الجهاز العصبي السمبثاوي يتأثر سلباً. قام Spraul et al بقياس النشاط العصبي السمبثاوي بالعضلات الهيكلية في حالة الصيام وعلاقتها بالطاقة المستهلكة، وقد توصلوا إلى أن الأشخاص المعرضين للإصابة بالسمنة يكون لديهم النشاط العصبي السمبثاوي منخفضاً بالعضلات في الراحة. (مؤشراً على انخفاض نشاط الجهاز العصبي السمبثاوي) ويرتبط ذلك بتقليل الطاقة المستهلكة، وهو المسؤول عن زيادة اكتساب الوزن والسمنة .

وبالإضافة إلى ذلك، كان التوازن السلبي في الطاقة مرتبطاً مع الزيادة في تحلل الدهون (lipolysis) كاستجابة للكاتيكلولامينات في الأنسجة الدهنية .

ومما لا شك فيه أن الجهاز العصبي السمبثاوي يؤدي دوراً هاماً في تنظيم التمثيل الغذائي للدهون. ونظراً لأهمية تحلل الدهون بالعضلات للطاقة المستهلكة، النشاط السمبثاوي المنخفض يتوسط الطاقة المستهلكة والذي يعتبر عامل الخطورة لاكتساب الزيادة في الوزن .

تشير الأدلة الفسيولوجية والعصبية بقوة أن الجهاز العصبي السمبثاوي يشارك في تنظيم تحلل الدهون (lipolysis). وقد استعرض Bamshad و Bartness تغذية الجهاز العصبي السمبثاوي للأنسجة الدهنية البيضاء (WAT).

وقد أقتراحاً إنه بالإضافة إلى تحفيز تحلل الدهون (lipolysis) بواسطة الكاتيكلولامينات في المختبر ، مما يعني أن تعبئة (تحرك) الدهون يمكن التحكم به في المقام الأول عن طريق الكاتيكلولامينات المنقولة بالدم، تغذية الجهاز العصبي السمبثاوي للأنسجة الدهنية البيضاء يحدث مباشرة . إنها توفر أدلة كثيرة تدعم دور تغذية الجهاز العصبي السمبثاوي للأنسجة الدهنية البيضاء في تحريك الدهون.

تشتمل الأدلة الفسيولوجية التسجيلات الكهروفسيولوجية و دراسات إزالة العصب، والتنبية الكهربائي للأعصاب المغذية للنسيج. ومن أبرز الأدلة المرتبطة بالتشريح العصبي (neuroanatomical) التي تدعم دور الجهاز العصبي السمبثاوي في تغذية الأنسجة الدهنية البيضاء تمّ التأكيد عليها بواسطة استخدام المسارات العصبية الفيروسية للتعرف على الأعصاب المرتبطة بالسلسلة الوظيفية والتي تشتمل على تدفق الجهاز العصبي السمبثاوي من المخ إلى الأنسجة الدهنية البيضاء.

أستنتج Bamshad و Bartness أن التغذية العصبية المباشرة للأنسجة الدهنية البيضاء بواسطة الجهاز العصبي السمبثاوي قد تؤدي دوراً في تنظيم الدهون الكلية بالجسم بوجه عام. العقاقير الأخرى التي قد تسيطر على السمنة عن طريق تعديل العمليات الأيضية في النظام المسيطر عليه مثل العقاقير المستخدمة في علاج ارتفاع ضغط الدم الذي يؤثر على نظام الأنجيوتنسن (بروتين في الدم يفرز من الكلى بفعل إنزيم الرنين ويؤدي إلى زيادة إفراز الألدسترون من الغدة الكظرية مما يزيد من تضيق الأوعية الدموية وضغط الدم) أو أكسيد النتريك.

### العقاقير المقلدة لنشاط الجهاز العصبي السمبثاوي

هي مواد تقلد في تأثيرها الجهاز العصبي السمبثاوي مثل الكاتيكولامين، الإدرينالين، النور أدرينالين، الدوبامين، الخ... وتستخدم مثل هذه العقاقير في معالجة السكتات القلبية، وإنخفاض ضغط الدم، أو حتى تأخير الولادة المبكرة، بالإضافة إلى العديد من الأمراض الأخرى.

تعمل هذه العقاقير على النهايات السمبثاوية خلف العقدة، سواءً بالتنشيط المباشر للمستقبلات بعد المشبك (على جدار الأعصاب الحسية)، إعاقة تحلل و إعادة الامتصاص، أو تحفيز إنتاج وتحرر الكاتيكولامين. آلية عمل العقاقير المقلدة للجهاز العصبي السمبثاوي يمكن أن تعمل بطريقة مباشرة مثل تنشيط مستقبلات ألفا، مستقبلات بيتا الأدرينالية، ومستقبلات الدوبامين، أو تعمل بطريقة غير مباشرة مثل مثبطات MAOIs, COMT، تحرر المحفزات، ومثبطات إعادة الامتصاص.

### التصنيف

#### ١. مركبات الكاتيكولامين الطبيعية

ذات المنشأ الداخلي، سميت الكاتيكولامين لوجود حلقة الكاتيكول فيها، ومنها:

- الأدرينالين . Adrenaline

- النورأدرينالين . Noradrenaline

- سينفرين . Synephrine

- تيرامين . Tyramine

- أوكتابامين . Octapamine

- دوبامين . Dopamine

٢. مركبات الكاتيكولامين الصناعية

- منبهات : بيتا - ٢ تستخدم في معالجة الربو : ويمثلها:
- مركب إيزوبرينالين . Isoprenaline
- أورسبرينالين . Orceprenaline
- سالبوتامول (Salbutamole) تجارياً فنتولين . (Ventolin)
- إيفورميتيرون (Eformoterol) تجارياً . ( Fradil )
- سالميترون . Salmeterol
- بروكتاترون (Proctatrol) تجارياً ماسكاسين .
- بيوتاترون (Butatrol) تجارياً تورنالات .
- منبهات: بيتا- ١ ويمثلها دوبوتامين (Dobutamine) تجارياً ديبوتركس.

٣. المقلدات غير المباشرة

- إيفيدرين . Ephedrine
- بسودوايفيدرين . Pseudo Ephedrine
- أمفيتامين Amphetamine ومشتقاته:
- ديكسامفيتامين Dexamphetamine
- ميثامفيتامين . Methamphetamine
- فن فلورامين . Phenfloramine
- دي نور بسودو إيفيدرين DinorpseudoEphedrine

٤. مشتقات الفنول إيثانولامين ، وتشمل :

- فنيل إفرين Phenylephrine
- ميفين تيرامين . Mephentermin
- ميتارامينول . Metaraminol
- ميثوكسامين (Methoxamine) فازوكسين
- نيليريدين . Nyliiridine
- (إيزوكسوبرين ) Isoxuprine

العقاقير الدوائية والطاقة المستهلكة

توليد الحرارة (Thermogenesis) هي الآلية الثانية لتطوير العقاقير المضادة للسمنة، وتعتبر هرمونات الغدة الدرقية هي النوع الأول الذي تطورت على أساسها العقاقير في هذه الفئة، وفيما يلي بعض العقاقير التي تستخدم في معالجة السمنة.

### هرمونات الغدة الدرقية والأبيض

تؤدي هرمونات الغدة الدرقية إلى زيادة معدلات الأيض في العديد من الأنسجة بالجسم، وتنتج هذه الهرمونات بواسطة الغدة الدرقية، وهي غدة صغيرة، على شكل فراشة تقع في الجزء الأمامي من الرقبة مباشرة أمام القصبة الهوائية. هذه الغدة تتكون من فصين هما الفص الأيسر والفص الأيمن، ترتبط فيما بينهما بواسطة فرع صغير أو برزخ.

وتعتبر الغدة الدرقية هي غدة فريدة من نوعها بين الغدد الصماء الأخرى من حيث إنها تتطلب عنصراً صغيراً في إنتاج الهرمونات. هذا العنصر الصغير هو اليود. الميزة الأخرى الفريدة في الغدة الدرقية هي قدرتها على تخزين الهرمونات الناتجة داخل الحويصلات في حين أن الغدد الصماء الأخرى تقوم بإنتاج الهرمونات وتفرزها مباشرة.

**الأبيض:** تحفز هرمونات الغدة الدرقية الأنشطة الأيضية في معظم الأنسجة مما يؤدي إلى زيادة معدل الأيض القاعدي (BMR). وينتج عن ذلك زيادة إنتاج الحرارة بالجسم، وقد يعزى ذلك، جزئياً إلى زيادة استهلاك الأوكسجين، وزيادة معدل تحلل ثلاثي أدينوزين الفوسفات (ATP) على سبيل القياس، عمل هرمونات الغدة الدرقية هو أقرب إلى النفخ في النار المشتعلة. وهناك أمثلة قليلة على التأثيرات الأيضية لهرمونات الغدة الدرقية، منها ما يلي:

**أيض الدهون:** زيادة مستويات هرمونات الغدة الدرقية يحفز تحريك (تعبئة) الدهون، مما يؤدي إلى زيادة تركيز الأحماض الدهنية في البلازما، وهي أيضاً تزيد من أكسدة الأحماض الدهنية في العديد من الأنسجة، وأخيراً، تركيز البلازما من الكوليسترول والدهون الثلاثية ترتبط عكسياً مع مستويات هرمونات الغدة الدرقية - يؤدي نقص إفرازات الغدة الدرقية إلى زيادة تركيز الكوليسترول في الدم.

**أيض الكربوهيدرات:** هرمونات الغدة الدرقية تحفز تقريباً جميع جوانب التمثيل الغذائي للكربوهيدرات، بما في ذلك تعزيز دخول الأنسولين المعتمد على الجلوكوز إلى الخلايا وزيادة تكوين الجلوكوز من مصادر غير كربوهيدراتية وتحلل الجليكوجين.

**الجهاز القلبي الوعائي:** تزيد هرمونات الغدة الدرقية من معدلات القلب، قدرة القلب على الانقباض والدفع القلبي. كما أنها تعزز توسع الأوعية الدموية، مما يؤدي إلى زيادة تدفق الدم إلى العديد من الأعضاء.

### ١- هرمونات الغدة الدرقية والطاقة المستهلكة

المادة النشطة من الدرق تمّ استخلاصها من أكثر من ١٠٠ عام مضت، وقد استخدمت في علاج السمّنة عام ١٨٩٣، فيما بعد تمّ عزل الثايروكسين (T4) والتعرف على تركيبه. الثايروكسين هو مركب اليود الأساس في الغدة الدرقية ويفرز في الدورة الدموية.

تمّ اكتشاف ثلاثي يود الثيرونين (T3) في عام ١٩٥٣ تلى ذلك الإقرار بأنه المصدر الأساس للصورة النشطة من هرمونات الغدة الدرقية، يكون ذلك من خلال تحول الثايروكسين (T4) إلى ثلاثي يود الثيرونين (T3) بواسطة أنزيم (5-deiodinase).

هذا الأنزيم يكون نشط في عدد من الأنسجة وتحت سيطرة الجهاز العصبي السمبثاوي في الأنسجة الدهنية البنية.

عندما استنتجت الدراسات التي أجريت في بداية القرن الماضي أن الأشخاص المصابين بالسمنة يكون لديهم " معدل أيضي أقل " أصبح مستخلص الغدة الدرقية الوسيلة الشائعة لعلاج السمنة، مع تقدم الأنظمة الخاصة بقياس السعرات الحرارية بطريقة غير مباشرة، أظهرت الدراسات أن المعدل الأيضي للأشخاص المصابين بالسمنة يرتبط خطياً مع كتلة الدهون الحرة وبنفس الطريقة مع استخدام تقنيات متطورة لتقييم حالة هرمونات الغدة الدرقية لدى المصابين بالسمنة، أظهرت الهرمونات المحفزة للغدة الدرقية (TSH)، مستوى طبيعياً من هرمون (T4) ولكن كان هناك زيادة واضحة في هرمون (T3) مع الزيادة في وزن الجسم، وقد يرجع ذلك للحالة الغذائية لأن مستوى هرمون الثايروكسين (T3) يزيد مع الإفراط في تناول الطعام ويقل في حالة المجاعة، أو مع الحميات الغذائية الفقيرة بالكربوهيدرات.

عندما تكون هناك زيادة في استهلاك الطاقة الناتجة عن طريق هرمونات الغدة الدرقية تكون مقسمة بين هدم البروتين والدهون.

أظهرت أكسدة الدهون بإنها تزود بـ ٧٥٪ تقريباً من الطاقة و٢٥٪ من البروتين ولكن فقد الأنسجة العضلية يحسب لـ ٧٥٪ من الوزن المفقود، بسبب احتوائها على كمية كبيرة من الماء (محتوى قليل من الطاقة). لدى الأشخاص الذين يتناولون حمية غذائية فقيرة جداً بالسعرات الحرارية.

توصل (Sabeh et al.1965) إلى أن الغدة الدرقية المحفزة تزيد من الوزن المفقود بـ ٤٠٪ في دراسة أخرى قام بها) (Wilson & Lamberts) حيث أضافا ٢٥ ملجم من (T3) ثلاث مرات يومياً إلى حمية غذائية تحتوي على ٣٢٠ سعراً حرارياً يومياً، وقد لاحظا أن معدل الفقد اليومي قد زاد من (٢٧ + ٢٦٩) جم /يوم إلى (٣٥ + ٣٩٥) جم في حين لم يتغير التوازن النتروجيني، وقد لوحظ زيادة الفقد في البروتين.

تاريخ استخدام هورمون الغدة الدرقية (T4) في معالجة السمنة لم تصل إلى نتائج إحصائية دالة ولها العديد من الآثار السلبية الخطرة، ولم يعد اختياراً مناسباً لعلاج السمنة في الوقت الحاضر.

## ٢. التريبوتالين (Terbutaline):

التريبوتالين هو عقار موسع للقصبات الهوائية يستخدم في علاج مرضى الربو، توصلت الدراسات التي أجراها Scheidegger et al إلى أن المعالجة بـ ١٥ ملجم من التريبوتالين يومياً لمدة أسبوعين أدى إلى زيادة دالة في معدل الأيض القاعدي (BMR) (٠,١٦٧ + ٥,٠٤) مقابل (٠,٢٣٤ + ٥,٤٢١ كيلوجول/دقيقة)، التخلص من الأنسولين المحفز للجلوكوز عن طريق تحسين تخزين الجلوكوز غير المؤكسد، ونسبة (T3) إلى (T4)

قام (Acheson et al.,1988) بدراسة تأثير البروبرانولول (propranolol) أو التريبوتالين (١٦٠ ملجم بروبرانولول / يومياً أو ١٥ ملجم تريبوتالين يومياً لمدة أسبوعين) تلى ذلك التزويد بالعقاقير ذات التأثير الوهمي لمدة اسبوعين، وتمّ تبديل العقاقير التي لم يتم تناولها في الأسبوعين الأولين في آخر يومين من كل فترة تمّ إبقاء المفحوصين في غرفة أيضية، والتي يتم فيها قياس الطاقة المستهلكة والتوازن الأيضي، وقد توصلت نتائج الدراسة



إلى وجود فروق دالة بين البروبرانولول والعقاقير ذات التأثير الوهمي والتريوتالين على التوالي بالنسبة لمعدل القلب، التخلص من النتروجين ، ونسبة الثايروكسين ( T4 ) إلى ثلاثي يود الثيرونين (T3). وتقترح هذه النتائج أن تحفيز مستقبلات بيتا - ٢ يؤدي إلى زيادة معدلات الأيض من خلال زيادة أكسدة الدهون و المحافظة على كتلة الجسم العضلية، مشابهة لتأثير الإفيدرين والكافيين.

### ٣. نظائر مستقبلات بيتا ٢ الإدرينالية التبية (B<sub>3</sub>-Adrenergic agonists)

يحفز النورأدرينالين عملية توليد الحرارة في التجارب التي أجريت على الحيوانات، هذه الاستجابة التحفيزية تتحسن مع التعرض للبرد. أحد مواقع العمل لهذه الاستجابة هو الأنسجة الدهنية البنية وتكون هذه الأنسجة غزيرة لدى الحيوانات حديثة الولادة ويعتقد بأنها مهمة في إبقاء التنظيم الحراري لدى الأطفال حديثي الولادة.

### ٤. الميتافورمين (Metformin)

وهي عقاقير مضادة لإرتفاع مستوى السكر بالدم، وتستخدم لتحسين الحساسية للأنسولين، وأيضاً لتقليل إنتاج الجلوكوز، وتقليل امتصاص الجلوكوز في الأمعاء. ومن المعروف ارتباط السمنة بالزيادة المفرطة في إفراز الأنسولين (hyperinsulinemia) ومقاومة الأنسولين.

تشير بعض الدراسات إلى أنه قد يكون مفيداً في تثبيط الشهية، تقليل وزن الجسم ودهون الجسم لدى المرضى المصابين بالسمنة وغير المصابين بالسكري وكذلك المصابون بالسكري، ويكون فعالاً في بعض الحالات الأيضية غير الطبيعية المرتبطة بمتلازمة المبايض المتكلسة.

### ٥. توبيرامات (Topiramate)

وهي عقاقير مضادة للصرع والتي أصبحت متوافرة مؤخراً في الولايات المتحدة الأمريكية، وفي العديد من الدول الأوروبية، ويتم استخدامها في حالات الصرع الجزئية. وقد لوحظ أن فقد الوزن وفقدان الشهية أحد الأعراض السلبية لاستخدام هذا العقار. بجانب الأعراض المرتبطة بالجهاز العصبي المركزي مثل الدوخة، التعب، اضطراب الرؤية، الترنح، ضعف التركيز، و داء الحصى الكلوي (nephrolithiasis).

تأثير التوبيرامات على وزن الجسم حاز على مزيد من الإنتباه. العديد من مضادات الصرع تُعرف بأنها تؤدي إلى زيادة وزن الجسم وملاحظة أن التوبيرامات (topiramate) يؤدي إلى فقدان الوزن قد يكون له تطبيق في تخفيف الوزن لدى بعض المرضى المصابين بالسمنة خاصة لدى المرضى الذين يعالجون من اضطراب الحالة المزاجية والسمنة، وأيضاً بعض الأشخاص المفرطين في تناول الطعام.

### ٦. سيتوميل (Cytomel)

لوحظ أن مستويات ثلاثي يود الثايرونين (triiodothyronine) ، تنخفض مع فقدان الوزن السريع ، المجاعة أو تقييد تناول السعرات الحرارية. هناك زيادة مصاحبة تُبطل ثلاثي يود الثايرونين (triiodothyronine) التي يكون نشاطها الأيضي أقل. محاولات معالجة الإنخفاض في ثلاثي يود الثايرونين باستخدام السيتوميل يؤدي إلى زيادة طفيفة في خفض الوزن، ولكن زيادة معدل الأيض بالعضلات، تخفيف الوزن الإضافي أن يُكونَ على حساب الكتلة العضلية وليسَ الأنسجة الدهنية. السيتوميل (Cytomel) لم يُوصَ به في هذا الوقت.

### ٧. الليبتين (Leptin)

هو هرمون يفرز بواسطة الخلايا الدهنية، وتم اكتشافه في عام ١٩٩٤ ويعمل بطريقة مباشرة أو غير مباشرة من خلال مستقبلات خاصة في الجهاز العصبي المركزي لتقليل الطعام المتناول و زيادة الطاقة المستهلكة، ويؤثر أيضاً على التمثيل الغذائي للجلوكوز والدهون ولديه وظائف عصبية غذية أخرى . الأهداف المتعددة لليبتين (leptin) وتفاعلاتها في النظام العصبي المركزي والطرفي فتح عدداً كبيراً من المسارات التي تُؤثرُ على ميزان الطاقة.

التفاؤل حول دور الليبتين (leptin) في معالجة السمنة لدى الإنسان تضاعف كنتيجة الحقيقة التي تفيد بأن معظم المصابين بالسمنة يكون لديهم مستويات مرتفعة لليبتين، وبالرغم من ذلك هناك محاولات حديثة أظهرت أن الحقن باللبتين مقابل العقاقير الوهمية (البلاسيبو) جاءت دالة، ويعتمد ذلك على الجرعة المستخدمة من الليبتين، حيث كان الوزن المفقود في المجموعة التي استخدمت أكبر كمية من اللبتين ٧,١ كجم مقابل ١,٧ كجم في مجموعة البلاسيبو بعد ٢٤ أسبوعاً .

وكما هو مبين أعلاه، قد يكون هناك طريقتان للتفاعل بين اللبتين والجهاز العصبي السمبثاوي، حيث يؤدي اللبتين إلى تحفيز تحرر الأدرينالين من لب الغدة الكظرية، وعلى العكس يثبط الجهاز العصبي السمبثاوي تحرر هرمون الليبتين .

لا يؤثر التزويد باللبتين على تقلب النورأدرينالين في الأنسجة الدهنية البيضاء، ومن ناحية أخرى تم إثبات أن الجهاز العصبي السمبثاوي يثبط تحرر اللبتين من الأنسجة الدهنية البيضاء.

بالإضافة إلى ذلك أظهر Ramsey et al. أن تناول خليط من الإفيدرين /الكافيين ينتج عنه انخفاض في تركيز اللبتين بمصل الدم لدى القرود . وقد أظهرت دراسات أخرى أن تنشيط مستقبلات بيتا - ٣ الإدرينالية تكبح جين اللبتين، ووفقاً لذلك، التأثير المحفز للعوامل المحاكية للجهاز العصبي السمبثاوي على الجهاز العصبي السمبثاوي قد تؤدي إلى انخفاض المستقبلات والاستجابة لتحرر اللبتين .

ونتيجة لانخفاض تركيز هرمون الليبتين قد تزيد كمية الطعام المتأولة، والتي من شأنها أن تقلل من تأثير تنشيط الجهاز العصبي السمبثاوي على فقدان الوزن. ومع ذلك، فإن تأثير الشبع، على سبيل المثال، أظهر

الكافيين السيطرة على التأثير المحتمل لضعف الإستجابة للبتين لدى الأشخاص الذين لديهم زيادة في الوزن، لأن الأشخاص الذين يتناولون كميات كبيرة من الكافيين في العادة يكونون أكثر إشباعاً ويفقدون وزناً أكبر .

لا تدعم النتائج التي توصل إليها Eikelis .et al. لدى الإنسان ، الفرضية القائلة بأن الجهاز العصبي السمبثاوي يثببط تحرر اللبتين، وتوصل الباحثون إلى أن معدل إفراز اللبتين بالجسم يرتبط مباشرة مع النورأدرينالين الكلوي والجسم ككل، مشيراً إلى أن فرط اللبتين (hyperleptinemia) قد يكون المحرك الأساس لتثببط الأعصاب السمبثاوية في سمنة الإنسان و خاصة في التدفق السمبثاوي إلى الكليتين.

وبالإضافة إلى ذلك، توصل الباحثون إلى أن معدل إفراز اللبتين بالجسم لا يمت بصلة بفرط إفراز النورأدرينالين القلبي أو إفراز الإدرينالين.

### المكملات الغذائية و زيادة الطاقة المستهلكة

السمنة تكون نتيجة للتوازن الإيجابي للطاقة لفترات طويلة، نتيجة لزيادة الطاقة المكتسبة عن الطاقة المستهلكة. لذا تكون هناك حاجة إلى إيجاد حالة التوازن السلبي للطاقة للتخلص من الوزن الزائد، ويمكن تحقيق ذلك عن طريق تقليل الطاقة المكتسبة أو زيادة الطاقة المستهلكة.

وفيما يلي سوف نتناول بعض المكملات الغذائية مثل الإفيدرين والكافيين، الكابسيسين، الشاي الأخضر، البرتقال المر كإستراتيجيات لفقد الوزن، لأنها قد تزيد من الطاقة المستهلكة، وكذلك سوف تتناول الخصائص المولدة للحرارة لأيفيدرين، والكافيين، الكابسيسين، والشاي الأخضر فيما يتعلق بتنظيم الوزن. الأدلة على الآليات التي تعزى إليها الخصائص المولدة للحرارة لهذه المكملات مثيرة للجدل، وسوف يتم مناقشتها فيما يلي:

**الإفيدرين.** الإفيدرا سينكا هو شجيرة موطنها الأصلي الصين ومنغوليا، و تحتوي على مركبات مشابهة في عملها للجهاز العصبي السمبثاوي، ويشار إليها بالإفيدرا القلوي. تحتوي الإفيدرا على أربع نظائر، ويعتقد أن يكون الإفيدرين المسؤول الأكبر عن التأثيرات المولدة للحرارة .

تأثيرات الإفيدرين المولدة للحرارة يمكن تحفيزها بواسطة الكافيين . الإفيدرين يتوسط تأثيراته المولدة للحرارة ، في المقام الأول عن طريق تعزيز إطلاق الجهاز العصبي السمبثاوي للإدرينالين والنورادرينالين .

ومع ذلك، أظهرت الدراسات المعملية أن الإفيدرين يحفز الخلايا الدهنية البنية (brown adipocyte) مباشرة عن طريق مستقبلات بيتا الإدرينالية (β-adrenoceptors) . وقد يؤثر الإفيدرين على الجهاز القلبي الوعائي عن طريق الآليات الأدرينالية والتي لا تكون بالكامل مماثلة لتلك التي تتوسطها عملية توليد الحرارة (thermogenesis). ومن ثم فإن الاقتراح الذي يطرح نفسه هو أن توليد الحرارة يكون وسيطاً فقط بشكل جزئي بواسطة المستقبلات الأدرينالية .

في دراسة أجريت على حيوانات التجارب، أدى العلاج بالإفيدرين إلى زيادة الطاقة المستهلكة بنحو ١٠ ٪، ومن ثم فقدان في الوزن والدهون بالجسم. وأظهرت الدراسات لدى الإنسان وجود تأثير مماثل، وبالتالي فإن الإفيدرين يحفز استهلاك الطاقة، والمحافظة على هذا التأثير لعدة أشهر بعد التزويد بالإفيدرين.

لا يؤدي استخدام الإفيدرين على المدى الطويل بالضرورة إلى الزيادة في الوزن المفقود. قد تكون هذه النتائج المتباينة بسبب التأثيرات المولدة للحرارة للإفيدرين، مما يعزز تحرر النورادرينالين من الجهاز العصبي السمبثاوي، للتأثيرات المحفزة لمستقبلات بيتا الأدرينالية (adrenoceptors)، أو التكيف إلى الأدرينالين بعد بضعة أشهر، ما لم يتم دمجها مع الكافيين.

يعمل الإفيدرين بشكل مركزي وطريفي كمنبه غير محدد لمستقبلات بيتا، تم استخدامه بمفرده، وبالمزج مع الكافيين و/أو الإسبرين في معالجة السمنة.

يحفز الإفيدرين مستقبلات بيتا بطريقة مباشرة، وأيضاً يحفز النهايات العصبية السمبثاوية المحررة للنورادرينالين. يُؤخّر الكافيين تحلل الإفيدرين (ephedrine) ويثبط أنزيم postsynaptic phosphodiesterase، بذلك يُنشّط تأثير الإفيدرين. يسبب الكافيين أيضاً زيادة متوسطة في توليد الحرارة. ينشط الإسبرين ويطيل نشاط النورادرينالين بواسطة التداخل مع prostaglandins والنورادرينالين في الشق العصبي.

هناك قلق حالياً فيما يتعلق بتسويق المكملات الغذائية التي تحتوي على ثلاثة مكونات: ماهونج Ma Huang، العشب الصيني الذي يحتوي على الإفيدرين؛ حبات القهوة؛ وحمض acetosalicylic. لأن مثل هذه المستخلصات تُسوّق في الولايات المتحدة الأمريكية كمكملات غذائية وتخضع لإشراف غير دقيق من قبل (FDA)، ولجنة التجارة الاتحادية (FTC) أصبحت قلقة، وأصدرت تحذيرات قد يرجع ذلك إلى أن إصابة عدد من الأشخاص بأمراض القلب أو ماتوا عندما استخدموا هذه المركبات.

والخلاصة إنَّ المكوّن الرئيس لحبوب الحمية هو الإفيدرين، ويعرف أيضاً بالإفيدرا أو الما هونج. تأثيرات الإفيدرين، الإفيدرا أو الما هونج تكون متشابهة عملياً، وتعمل كمحفز للجهاز العصبي المركزي، مما يعني زيادة بعض المواد الكيميائية في الجسم التي تتحكم في معدل القلب، التنفس، الأيض، ضغط الدم، والعمليات الأساسية الأخرى، وهذا يؤدي كيميائياً إلى زيادة الطاقة المستهلكة وفقدان الشهية مؤقتاً. على أية حال، عندما يتوقف الشخص عن تناول الإفيدرا، سوف يؤدي ذلك إلى إبطاء عمليات الأيض بدرجة كبيرة مما يؤدي إلى الزيادة السريعة والدالة في الوزن. الإفيدرين أيضاً مسبب للإدمان، لذا تحتاج أكثر فأكثر للاستمرار والمحافظة على نفس التأثيرات.

الآلية التي يؤثر بها الإفيدرين على الوزن تعزى جزئياً لتأثيره على توليد الحرارة (thermogenesis)، توصل (Astrup et al., 1985) إلى أن زيادة استهلاك الأكسجين بالمقارنة بالعقاقير ذات التأثير الوهمي بعد ٣ ساعات من تناول جرعة من الإفيدرين (١ مجم/كجم من وزن الجسم) كانت  $1.1 \pm 1.2$  و  $1.1 \pm 1.3$  لتر قبل وبعد شهرين من المعالجة بـ ٦٠ ملجم إفيدرين/يومياً بالمقارنة مع زيادة استهلاك الأكسجين  $2.3 \pm 7.0$  و  $1.8 \pm 6.9$  لتر بعد ٤ و ١٢ أسبوعاً من استمرار المعالجة بالإفيدرين. وقد أظهر الأشخاص المصابون بالسمنة انخفاض الاستجابات التي تحث على توليد الحرارة (thermogenic) وللتعرض للبرد وللإفيدرين.

توليد الحرارة قد يكون الوسيلة الوحيدة للإفيدرين لإظهار تأثيره، في حين يشير كل من ( Jonderko & Kucio.,1991) إلى أن تناول ٥٠ ملجم من الإفيدرين يؤدي إلى تأخير تفرغ المعدة بدلالة بالمقارنة بالعقاقير ذات التأثير الوهمي. كمية الطعام المتبقية بالمعدة بعد ٩٠ دقيقة كان  $0.1 \pm 70.3\%$  بعد العقاقير ذات التأثير الوهمي و  $3 \pm 80.9\%$  في مجموعة الإفيدرين وقد تزودنا بألية لتقليل الإحساس بالجوع.

الإفيدرين لديه قائمة طويلة من الآثار الجانبية السلبية وتشتمل على زيادة ضغط الدم وعدم انتظام ضربات القلب، والأرق، والعصبية (القلق)، والتشنجات، والصداع، الوفاة كنتيجة للنوبات القلبية والسكتات الدماغية، وتتفاقم الآثار الجانبية عندما يتم الجمع بين الإفيدرين مع غيرها من المنشطات الأخرى مثل الكافيين، السنفرين (من الفواكه والحمضيات أو النارج)، يوهمبين (الذي يأتي من لحاء شجرة يوهمبي) والأسبرين. وقد إرتبط الإفيدرين بأكثر من ٢٢٠٠ تقرير من التأثيرات السلبية، بما في ذلك الموت، قبل أن تقوم إدارة الأغذية والعقاقير بوضعه ضمن المواد المحظورة، وبالرغم من ذلك، فإنه لا يزال يمكن العثور عليها في الأدوية دون وصفة طبية، وفي الطب الصيني التقليدي.

**الكافيين.** يحرق الكافيين الكاتاكولامين، وتم استخدامه لأكثر من ٧٠ عاماً في علاج مرض الربو (asthma). الكافيين مكون القهوة ومقطفات النباتات الأخرى، والزانتين (xanthine) بجانب الثيوفيلين (theophylline) والثيوبرومين (theobromine). الكافيين كان جزءاً من الطعام لعدة قرون.

يؤدي مزج الكافيين مع الإفيدرين إلى استثارة كل من مستقبلات الفا و بيتا الإدرينالية التنبية. إيقاف عمل مستقبلات بيتا- ١ وبيتا- ٢ باستخدام نادولول يحد من الزيادة الكبيرة في استهلاك الأكسجين، وقد تم ملاحظه ذلك مع الكافيين والإفيدرين، وتم اقتراح أن ٤٠٪ من الزيادة في استهلاك الأكسجين يمكن أن تعزى إلى مستقبل بيتا- ٣.

توصل Lonqvist et al.,1995 إلى أن مستقبلات بيتا ٣- تكون حساسة ٥٠ مرة لدى الأشخاص المصابين بالسمنة. السيدات المصابات بالسمنة في الجزء العلوي من الجسم يكون لديهن مقاومة لعملية تحلل الدهون (lipolysis) في الخلايا الدهنية البطنية الموجود تحت الجلد، ويعزى ذلك لانخفاض الحساسية لمستقبلات بيتا- ٢ وليس مستقبلات بيتا- ١.

الحساسية لاستثارة النوادينالين لعملية تحلل الدهون (lipolysis) في الخلايا الدهنية البطنية لدى السيدات المصابات بالسمنة في الجزء العلوي زادت (٥) أضعاف بعد فقد الوزن، ويرجع ذلك إلى زيادة حساسية مستقبلات بيتا - ٢ وليس مستقبلات بيتا - ١.

الآلية المحتملة التي تؤثر بها مادة الكافيين على توليد الحرارة تشتمل على تثبيط الفسفو داي ستراز (phosphodiesterase) وينتج عن ذلك تحلل أحادي فوسفات الأدينوزين الحلقي (cAMP).

في الوقت الحاضر، هناك أدلة محتملة لاستجابة عمليات الأيض للكافيين من الآليات المشاركة في تحفيز الكاتاكوتلامينات للخلايا الشحمية أو الإيض لبعض الخلايا الأخرى يكون أقل إقناعاً. وقد استنتج Dulloo et al أن قدرة الميثيل زانثينات (methylxanthines) على تحفيز التأثير المولد للحرارة للإفيدرين، لا سيما في

ظل الحد من السعرات الحرارية، ينطوي على مساهمة قليلة من الإدينوزين، ولكن يمكن تفسيرها بواسطة تثبيط نشاط الفسفو داي ستراز. وعلاوة على ذلك، تمّ تقرير أن التأثير المولد للحرارة للميثيل زانثينات (methylxanthines) قد يعزى إلى تحفيز دورة المواد مثل دورة كوري (Cori cycle) (تحويل الجلوكوجين والجلوكوز إلى اللاكتات) والدهون الثلاثية، والأحماض الدهنية الحرة. العمليات التي تحدث على توليد الحرارة بالكبد يتم إشعالها بواسطة اللاكتات وتكوين ثلاثي الجلسريد بعد إعادة الأستر (reesterfication) الكبدية، وقد يفسر ذلك المساهمة المولدة للحرارة لتأثير الكافيين.

التأثير المحفز للكافيين على توليد الحرارة لدى الرجال تمّ إثباته. تقليل تناول الطعام بعد استهلاك الكافيين تمّ التوصل إليه أيضاً. وهكذا، فإن الكافيين يمكنه التأثير على كل من الطاقة المكتسبة والطاقة المستهلكة. على الرغم من أن التجارب التي أجريت على حيوانات التجارب أظهرت أن الكافيين يؤدي إلى انخفاض ترسيب الدهون في الجسم، والتدخل في الدراسات طويلة المدى، أظهرت عدم وجود أي تأثير للكافيين على وزن الجسم، والتفسير المحتمل لعدم وجود تأثير للكافيين على المدى الطويل هو نشوء عدم حساسية لتأثيراتها.

#### الإفيدرين والكافيين

يحفز الإفيدرين والكافيين الجهاز العصبي السمبثاوي عن طريق زيادة مستويات بعض المواد الكيميائية في الدماغ مثل إفراز الإدرينالين (أو النورادرينالين) يؤدي إلى مجموعة واسعة من التغيرات التي تعد الجسم الى "المكافحة أو الهروب" من الضغوطات الجسدية أو النفسية. هذه التأثيرات المنشطة تتمثل في: زيادة معدل ضربات القلب، ارتفاع ضغط الدم (عن طريق الأوعية الدموية)، وزيادة تعبئة الأحماض الدهنية، وزيادة معدل الأيض، جميع الاستجابات التي تهدف إلى زيادة إمدادات الطاقة والأكسجين الى العضلات، وقد تعمل أيضاً على منطقة من الدماغ تسمى تحت المهاد (الهيپوثلامس) التي تساعد على تنظيم الشهية. بسبب هذه الآثار القوية، وقد تمّ استخدام الإفيدرين (أو الما هونغ) في الطب الصيني لأكثر من ٥٠٠٠ سنة، وتمت الموافقة على الإفيدرين من قبل إدارة الأغذية والعقاقير للاستخدام في العديد من الأدوية دون وصفة طبية من أجل التخفيف من الربو، حمى القش، واحتقان الأنف في الواقع، الإفيدرين فعال جداً لهذه الأغراض لأنها تساعد على فتح المجاري التنفسية.

بعض الأبحاث تشير أيضاً إلى أن الإفيدرين قد يساعد في تعزيز فقدان الوزن والدهون لأنه يزيد القيود على الشهية، ويتضاعف التأثير عندما يؤخذ الكافيين مع الإفيدرين، من حيث تأثيرهما على إنتاج الحرارة (أو الأيض). التأثير المولد للحرارة للإفيدرين يمكن أن ينشط بشكل ملحوظ بواسطة الميثيل زانثينات (methylxanthines)، مثل الكافيين. وقد أظهرت الدراسات التي أجريت على حيوانات التجارب أن تأثير خليط من الإفيدرين / الكافيين كان أكبر مع الإفيدرين أو الكافيين فقط.

التفاعل بين الإفيدرين والكافيين من حيث تأثيره على الطاقة المستهلكة وفقدان الوزن تمّ تأكيدها في الدراسات التي أجريت على الإنسان وفي دراسة طويلة الأجل (٦ أشهر) أجريت على ١٦٧ شخصاً مصاباً بالسمنة، فقدت المجموعة المستخدمة لخليط الإفيدرين / الكافيين نسبة أكبر من الوزن مقارنة بالمجموعة الضابطة.

وقد أظهرت الدراسات أن المزج بين الكافيين والإفيدرين قد يكون فعالاً في التحكم في الوزن على المدى الطويل، على الأرجح بسبب الآليات المختلفة التي قد تعمل بالتآزر، على سبيل المثال، تثبيط الفسفو داي ستراز (phosphodiesterase) مما يؤدي إلى تحلل أحادي فوسفات الإدينوزين الحلقي (cAMP) وتعزيز تحرر الجهاز العصبي السمبثاوي للكاتكولامينات.

ومع ذلك، هناك بعض الآثار السلبية، قد تنتج عن تناول الكافيين والإفيدرين، مثل الغثيان كنتيجة لزيادة إفراز أحماض المعدة، والتشنجات بالعضلات، خفقان القلب، والأرق، والقلق، والصداع. ومع ذلك، فإن هذه الآثار الجانبية هي في الغالب مصدر قلق بالنسبة للأشخاص الذين لم يعتادوا على استهلاك الكافيين بشكل منتظم أو للأشخاص الذين تجاوزوا الجرعات المعتادة. أيضاً، الكافيين هو مدر للبول، لذا فإنه قد يؤدي إلى الإصابة بالجفاف، ربما كان الخطر الأكبر مع الكافيين هو أنه يؤدي إلى تفاقم الآثار الجانبية للإفيدرين. لذا، فمن الأفضل تجنب الجمع بين الإفيدرين والكافيين.

### الكافيين والجارانا

مكون آخر يستخدم في حبوب الحمية هو الكافيين أو الجارانا وهو نبات وجد في البرازيل، يكون فيه محتوى الكافيين أكبر من ٢-٤ مرات بالنسبة للقهوة العادية. الكافيين يعتبر أيضاً منبهاً للجهاز العصبي المركزي، وهو يتفاعل مع المواد الكيميائية الأخرى لتحسين تأثير الإفيدرين. استجابة الجسم إلى الكافيين تكون فردية. قد يسبب للبعض الارتعاش، وخفقان القلب، وانخفاض مستوى السكر بالدم، وقد يحسن مستوى الأداء الرياضي بالنسبة للآخرين.

**الكابسييسين.** هو العنصر الرئيس اللاذع في الفلفل الأحمر الحار. وقد تم إثبات أن الكابسييسين يؤدي إلى زيادة توليد الحرارة لدى الفئران بواسطة الاعتماد على الجرعة المعززة لإفراز هرمونات الكاتيكولامين من لب الغدة الكظرية. وقد تم اقتراح أن حساسية الخلايا العصبية للكابسييسين، تشارك في هذه العملية. وبالإضافة إلى ذلك، عمل التدفئة الذي يحث على إفراز الكاتيكولامينات من الغدة الكظرية.

توصل Osaka et al. إلى أن الموضع الحرج الذي يتوسط به الكابسييسين لتوليد الحرارة في جذع الدماغ يكون في منطقة أمام الحركية من الخلايا العصبية قبل العقدة السمبثاوية الكظرية.

وقد لاحظ Yoshioka et al وجود زيادة أكبر في الطاقة المستهلكة مباشرة بعد تناول وجبة تحتوي على الفلفل الأحمر مقابل المادة الضابطة لدى الإنسان. وبالإضافة إلى ذلك، أظهرت بعض الدراسات أن الزيادة في توليد الحرارة تبطل بعد تناول حاصرات بيتا الأدرينالية مثل البروبرانولول (propranolol)، مما يعني أن الكابسييسين المؤدي إلى توليد الحرارة يستند على تحفيز مستقبلات بيتا الأدرينالية.



أظهرت الدراسات التي أجريت على حيوانات التجارب أن العلاج عن طريق الفم أو الحقن بواسطة الكابسييسين يحفز نشاط الجهاز العصبي السمبثاوي، وبالتالي، فإن تناول الكابسييسين يعزز الزيادة في تعبئة (تحرك) الدهون وانخفاض في كتلة الأنسجة الدهنية .

في الدراسات التي أجريت على الإنسان، يؤدي تناول الفلفل الأحمر إلى تقليل تناول الطعام في حالة توفره و زيادة الطاقة المستهلكة بعد الأكل وزيادة أكسدة الدهون .

وهكذا، فإن الاستخدام طويل المدى للكابسييسين قد يكون محدوداً بواسطة حدة المذاق القوية. الحل المحتمل لذلك قد يكون عن طريق استخدام (CH-19 Sweet) وهو ثمرة غير حارقة من الفلفل. في بعض الدراسات التي أجريت على الإنسان، أدى (CH-19 Sweet) إلى زيادة استهلاك الأوكسجين ودرجة حرارة الجسم. وهذه التأثيرات قد تحدث بسبب Capsiate ، التي لديها تركيب مماثل للكابسييسين لكنها غير حارقة (لاذعة المذاق).

**الشاي الأخضر.** يحتوي الشاي الأخضر على كميات كبيرة من العديد من المركبات الفينولية (polyphenolic) ، مثل epicatechin gallate ، epicatechin ، و تعتبر مادة (epigallocatechin gallate) الأكثر وفرة والأكثر نشاطاً دوائياً، الكاتيكين (catechins) في الشاي الأخضر قد يحفز توليد الطاقة وأكسدة الدهون من خلال تثبيط كاتيكول أو ميثيل الترانسفيراز (catechol O-methyl-transferase) ، وهو الأنزيم الذي يحلل الإدرينالين، وقد توصل Dulloo et al. إلى أن مستخلص الشاي الأخضر يؤدي إلى زيادة الطاقة المستهلكة وأكسدة الدهون على المدى القصير .

مستخلص الشاي الأخضر يحتوي أيضاً على مادة الكافيين. كما هو موضح أعلاه ، وقد تبين أن مادة الكافيين تحفز التوليد الحراري. في الواقع لا يمكننا أن نعزي تحفيز مستخلص الشاي الأخضر لتوليد الحرارة بالكامل إلى الكافيين، لأن تأثير التوليد الحراري للشاي الأخضر يكون أكبر مقارنة بنفس الكمية من الكافيين .

في الواقع، أظهرت الدراسات التي أجريت على الإنسان أن الشاي الأخضر له خصائص تحت على توليد الحرارة أبعد من تلك التي فسرت لوجود الكافيين في حد ذاته والشاي الأخضر بما يحتويه من كل من كاتيكين الشاي و الكافيين، قد يعمل في خطوات مختلفة من المسارات المغييرة، من خلال الفسفو داي ستراز ، و (-catechol O-methyl-transferase) ، وبهذه الطريقة تظهر تأثيراتها في توليد الحرارة، و تأثيرها كمضادات للسمنة.

وقد أظهرت إحدى الدراسات أن التزويد بمستخلص الشاي الأخضر يؤدي إلى حدوث زيادة بنسبة ٣,٤٪ في الطاقة المستهلكة على مدى ٢٤ ساعة وزيادة أكسدة الدهون بنسبة ٢٥ ٪. في حين لم تشر الدراسات التي أجريت بهدف تخفيض الوزن إلى ذلك.

في حين أظهرت بعض الدراسات التي أجريت على حيوانات التجارب أن (EGCG) تقلل من تناول الطعام و/أو الزيادة في الطاقة المستهلكة، كما أظهرت الدراسة أن استهلاك كاتيكين الشاي يؤدي إلى انخفاض ملحوظ في وزن الجسم و الدهون وزيادة الطاقة المستهلكة. تمَّ استخدام الشاي الأخضر بنجاح كعامل للحد من استعادة الوزن بعد التخلص منه .

الشاي الأخضر، بما يحتويه من كاتيكين الشاي والكافيين قد يعمل من خلال تثبيط الكاتيكول أو مثيل ترانسفيراز (catechol O-methyl-transferase)، وتثبيط الفسفو داي ستراز (phosphodiesterase). وهذه الآليات قد تعمل بالتآزر. بالإضافة إلى ذلك، كاتيكين الشاي لها خصائص مضادة للأوعية (antiangiogenic) التي قد تحول دون نشوء زيادة الوزن والسمنة.

### البرتقال المر (النارنج)

البرتقال المر (يعرف أيضاً باسم النارنج) ويتم استخراجها من قشر البرتقال (اليوسفي) عصير برتقال إشبيلية، وأنواع معينة من البطاطس، وتستخدم في الوقت الحاضر بهدف إنقاص الوزن، ويعتبر السنفرين أحد المكونات النشطة بها، وهو مشابه في تأثيره للإفيدرين. يحفز السنفرين الجهاز العصبي السمبثاوي، ويعمل على الموصلات العصبية في المخ التي تكبح الشهية مثل الإفيدرين. ومع ذلك، يبدو أن السنفرين وضعف تأثيره على القلب والأوعية الدموية، يشكل درجة أقل من المخاطر. ومع ذلك، يقول كثير من العلماء أنه عند إضافته جنباً إلى جنب مع المواد الأخرى مثل الكافيين وغيرها من المنتجات التي توجد عادة في إنقاص الوزن، يمكن أن يؤدي السنفرين إلى ارتفاع ضغط الدم، والنوبات القلبية، والسكتات الدماغية، وتكون خطرة بنفس القدر كما الإفيدرين. ونتيجة لذلك، يتفق معظم العاملين في مجال الصحة أن مخاطر السنفرين قد تفوق بكثير أي فوائد محتملة له في إنقاص الوزن.

### البوتاسيوم، المغنيسيوم، والفوسفات:

توصلت بعض التقارير إلى أن البوتاسيوم، المغنيسيوم، والفوسفات الموجود في عصير البرتقال يزيد من التأثير الحراري للطعام لدى السيدات المصابات بالوزن الزائد. ارتبطت السمنة بانخفاض البوتاسيوم في العضلات الهيكلية والفوسفات في مصال الدم. وقد افترض الباحثون انخفاض البوتاسيوم والمغنيسيوم والفوسفات لدى المصابين بالسمنة وتعويض هذه الأملاح المعدنية قد يزيد من التوليد الحراري. يتم إضافة البوتاسيوم والمغنيسيوم والفوسفات إلى عصير البرتقال. هذا المزج يسهل تحول البوتاسيوم الخلوي مع الأنسولين، ويزيد من نشاط الصوديوم/البوتاسيوم و ثلاثي إدينوزين الفوسفات، والتي يكون لديها استهلاك طاقة أكبر.

وقد تمّ التوصل إلي حدوث زيادة تصل 6,3% في الطاقة المستهلكة خلال 30 دقيقة لدى المجموعة التي تناولت عصير البرتقال بالإضافة إلى الأملاح المعدنية، مقارنة بالمجموعة التي تناولت عصير البرتقال فقط.

ومما سبق تشير الدلائل العلمية إلى امكانية استخدام الكافيين، والشاي الأخضر، والافيدرين، والكابيسين والبرتقال المر كوسيلة للتحكم في وزن الجسم. يحفز الكافيين التوليد الحراري بواسطة تثبيط الفسفوداي ستراز (phosphodiesterase) مما يؤدي إلى تحلل أحادي الفوسفات الحلقي (cAMP)، والكاتيكين (catechins) في الشاي الأخضر من خلال تثبيط (COMT) الأنزيم المحلل للنور أدرينالين.

فضلاً عن ذلك، كاتيكين الشاي لديها تأثيرات مثبطة لنمو الأوعية الدموية الجديدة (antiangiogenic) التي قد تمنع تطور الزيادة في الوزن والسمنة. التأثير المولد للحرارة للكافيين يمكن أن يعزز بواسطة الإدرينالين، والذي

يتوسط تأثيراتها بواسطة تحسن تحرير الأعصاب السمبثاوية للنو أدرينالين. أو بواسطة تحفيز مستقبلات بيتا الأدرينالية مباشرة. فضلاً عن أن الكابسييسين قد يزيد التوليد الحراري بواسطة تحسين إفراز هرمونات الكاتيكولامين من لب الغدة الكظرية.

### الآثار الجانبية لاستخدام المكملات الغذائية المولدة للحرارة

يمكن أن تتراوح الآثار الجانبية الناتجة عن هذه المكملات الغذائية من معتدلة إلى خطيرة، حيث تتضمن هذه الآثار مشاكل في النوم، والصداع، والعصبية، والخوف، والإسهال، وضغط الدم المرتفع، والجفاف، وتغيير المزاج، والاختلال العقلي، وخفقان القلب، واضطراب نبضات القلب، والنوبات القلبية، ونوبات مرضية، وزيادة خطر التعقيدات أثناء الجراحة والموت.

ويكون الخطر أكبر في حالة الإصابة ببعض الأمراض مثل ضغط الدم المرتفع، وأمراض القلب، أو النوبات القلبية، أو في حالة الحمل لدى السيدات، أو استعمال مثبطات.

الكافيين يبدو أنه عامل آمن لتوليد الحرارة للتحكم في الوزن، وتكون الجرعة القاتلة قصيرة المدى للكافيين تقدر بـ 5-10 جرامات في اليوم لدى البالغين، (إما عن طريق الوريد أو عن طريق الفم)، وهو ما يعادل 70 كوباً من القهوة، و 125 كوباً من الشاي، أو 200 مشروب كولا.

كما اقترح أن تناول الكافيين على المدى الطويل يكون له تأثيرات أقل من حيث الضرر على صحة الإنسان. وقد توصل *Astrup et al.* إلى وجود تغيرات صغيرة وغير دالة في ضغط الدم ومعدل النبض بعد تناول 100 جم و 200 جم من الكافيين.

في المقابل، أدى تناول 400 ملجم من الكافيين إلى حدوث زيادة دالة في ضغط الدم الانقباضي والانبساطي بمعدل 6,3 مم زئبق. وعلاوة على ذلك، بعد 400 ملجم من الكافيين، وقد توصلت الدراسات إلى وجود آثار جانبية أخرى مثل خفقان القلب، والقلق، والصداع، والأرق، والدوخة مقارنة مع العقار الوهمي.

قام *Robertson et al.* بتزويد 9 أشخاص لا يشربون القهوة بـ 250 ملجم من الكافيين عن طريق الفم. وقد توصل إلى حدوث زيادة في ضغط الدم الانقباضي بمعدل 10 مم زئبق بعد ساعة من تناول الكافيين، انخفاض معدل القلب بعد الساعة الأولى تليها زيادة فوق المعدل الطبيعي بعد ساعتين. ومع ذلك، في دراسة لاحقة تناولت الآثار المزمنة للتزويد بالكافيين (150 ملجم / يوم لمدة 7 أيام)، وتحمل هذه الآثار، تم التخلص منها بعد 1-4 أيام. وهكذا، فإنه لا توجد أي آثار طويلة المدى للكافيين على ضغط الدم ومعدل ضربات القلب، أو نشاط الرنينين (rennin) بالبلازما.

وعلاوة على ذلك، على المدى القصير، توصل *Bracco et al.* إلى عدم وجود تغييرات دالة في معدل القلب أثناء اليوم التالي للتزويد بـ 4 ملجم من الكافيين /كجم من وزن الجسم ولمدة 5 مرات يومياً، وعليه، فإن استخدام الكافيين آمن نسبياً، كما أنه من المؤكد تماماً تناول الكافيين الحاد قد يغير بعض استجابات الجهاز القلبي الوعائي. وفي المقابل، هناك عدد من المخاوف تتعلق بالسلامة حول استخدام الإفيدرين والخلطات المحتوية على

الإفيدرين. في تحليل التقارير الخاصة بإدارة الأغذية والعقاقير (FDA) قام Haller and Benowitz بمراجعة ١٤٠ تقريراً عن الآثار الضارة المرتبطة باستخدام المكملات الغذائية التي تحتوي على الإفيدرا القلوي، وتوصلوا إلى أن استخدام الإفيدرا القلوي قد يشكل خطراً على الصحة لبعض الأشخاص ، وذلك لأن الإفيدرا وقلوياتها ترتبط بالآثار السلبية بالنسبة للقلب والأوعية الدموية .

توصل Haller et al. إلى أن تناول جرعتين (بينهما ٥ ساعات) من خليط من الإفيدرين/الكافيين (٩٠/٣٢٥ ملجم) أدى إلى زيادة دائمة في معدل القلب، وضغط الدم، وتركيز الجلوكوز، وانخفاض تركيز البوتاسيوم. تم العثور على أدلة أخرى في التحليل الذي قام به Shekelle et al حيث استنتج أن الإفيدرا والإفيدرين ترتبط بزيادة خطر الأعراض النفسية ، وأعراض الجهاز الهضمي، وخفقان القلب .

ونظراً لتواتر التقارير عن التأثيرات السلبية للإفيدرا على القلب والأوعية الدموية، قامت إدارة الغذاء والدواء الأمريكية بتحريم بيع المكملات الغذائية التي تحتوي على الإفيدرا . في حين توصلت دراسات أخرى إلى عدم وجود آثار سلبية جانبية أو آثار ضيئة ومؤقتة فقط مع تناول الإفيدرا القلوي .

تم استخدام الشاي الأخضر على نطاق واسع في الصين واليابان لقرون عديدة ويعتبر آمناً. ومن الآثار الجانبية المحتملة لتناول الشاي الأخضر هو زيادة طفيفة في ضغط الدم. Berube-Parent et al. وقد توصلوا إلى عدم وجود زيادة دالة (٧ مم زئبق) في ٢٤ ساعة يرافقه زيادة في ضغط الدم الانقباضي (٥ مم زئبق) في ٢٤ ساعة - مع عدم وجود زيادة في معدل ضربات القلب، هذه الزيادة في ضغط الدم الناجمة عن الشاي الأخضر قد تكون مهملة، وذلك لأن ضغط الدم الانقباضي والانبساطي ومعدل القلب لا يتأثر بالشاي الأخضر على المدى القصير أو على المدى الطويل. يجب الأخذ في الاعتبار أن استخدام الإفيدرين أو الكابسييسين في العلاج يكون فعالاً، ولكن يبدو ذلك غير عملي وذلك للآثار السلبية التي قد تنتج عند الاستخدام . ولذلك المزيج المتبقي بين الكافيين والشاي الأخضر قد يوصى به للتحكم في وزن الجسم.

وفي الختام، علاج الزيادة في الوزن، وبالتالي الوقاية من السمنة، يتطلب نهجاً متعدد العوامل، قد يكون هذا ممكناً من خلال تطبيق العوامل المحاكية للجهاز السمبثاوي مثل الكافيين، الكابسييسين، الإفيدرين، والشاي الأخضر، وقد أظهرت الخليط من الكافيين والإفيدرين فعاليتها في علاج الوزن على المدى الطويل، على الأرجح بسبب الآليات المختلفة التي قد تعمل بالتآزر، على سبيل المثال، تثبيط الفسفو داي ستراز المسبب لتحلل أحادي فوسفات الأدينوزين الحلقي (cAMP) ويحسن من قدرة الجهاز العصبي السمبثاوي على تحرر الكاتيكولامينات على التوالي.

ومع ذلك، الآثار السلبية للإفيدرين تمنع جدوى هذا النهج، وقد أظهرت الدراسات أن الكابسييسين قد يكون فعالاً، إذا تم استخدامه سريرياً، فإنه يتطلب الالتزام القوي بجرعة معينة، والتي لم يثبت أنها ممكنة حتى الآن. أيضاً، أظهرت الدراسات آثار إيجابية على التحكم في وزن الجسم نتيجة استخدام الشاي الأخضر. والشاي الأخضر بما يحتويه من كل من كاتيكين الشاي والكافيين قد يعمل على تثبيط (COMT) وتثبيط الفسفوداي ستراز (phosphodiesterase) هنا قد تتعاون هذه الآليات وتعمل بالتآزر.

وبالإضافة إلى ذلك ، الكاتيكين لها خصائص مضادة لتكوين الأوعية الدموية (antiangiogenic) التي قد تحول دون تطوير الزيادة في الوزن والسمنة.

### ٣. تغيير العمليات الأيضية

#### - ما قبل الامتصاص

تغيير العمليات الأيضية هو المجموعة الثالثة العريضة من آليات العقاقير التي تستخدم لعلاج السمنة . تمّ اختبار عقار واحد فقط سريرياً وهو الأورليستات (Orlistat) . وهو منتج معدل بكترياً يعمل على تثبيط أنزيم الليباز بالأمعاء ، ويمكن أن يؤدي إلى تقليل امتصاص الدهون بمعدل ٣٠٪ لدى الأشخاص الذين يتناولون واجبات غذائية تحتوي على ٣٠٪ دهون.

المرضى الذين قاموا بتناول هذا العقار فقدوا نحو ١٠٪ تقريباً من وزنهم مقارنة بـ ٥ - ٦٪ لدى المجموعة الضابطة (Placebo) . هذا العقار تم اعتماده في معظم الدول بما في ذلك الولايات المتحدة الأمريكية.

#### (١) الأورليستات

الأورليستات هو مشتق مهدرج من اليبستاتين (Lipstatin) وهو ينتج بواسطة العقديّة البكتيرية (Toxytricipini) ، وهذا المركب يكون لديه جاذبية عالية للدهون (Lipophilic) ويكون مثبطاً قوياً لمعظمها إذا لم يكن جميعها الأنزيمات المحللة للدهون بالثدييات.

تركيب البيتا لاكتين الحلقي يكون ضرورياً للنشاط بمجرد فتح هذه الحلقة تهدم .

الليباز الذي يفرز من البنكرياس وهو أنزيم يتكون من ٤٤٩ حمضاً أمينياً ، ويشارك أنزيمات الليباز الأخرى في التركيب المطوي (Folded Structure) والتي تكون غير نشطة.

في حالة التركيب المطوي ، فإن الطرف ( N ) يحتوي على موقع للأبيض الهدمي والذي يتضمن الأحماض الأمينية التالية: السيرين ، والهستيدين ، و الإسبارتات.

ارتباط الأنزيم بثلاثي الجلسريد (Triglyceride) يتم تسهيله بواسطة أنزيم الليباز الموجود بالجزء العلوي من الأمعاء الدقيقة (Colipase) في وجود أملاح الصفراء (عصارة) ، يفرزها الكبد وتخزن في الحويصلة الصفراوية ، وتحتوي على مواد عضوية تساعد على هضم الدهون). هذا التداخل يؤدي إلى كشف الموقع النشط بواسطة فتح الغطاء (Lid). منظور واحد لذلك هو تحريك الغطاء بعيداً ، عن الموقع النشط بواسطة التفاعل بين الليباز الموجود بالجزء العلوي من الأمعاء الدقيقة و ثلاثي الجلسريد (Triglyceride) في بيئة أملاح الصفراء .

يرتبط الأورليستات بالموقع النشط لإنزيم الليباز (الإنزيم المحلل للدهون) بمجرد فتح الغطاء و هكذا فإن هذا التفاعل يخلق تثبيط غير قابل للإرتداد في هذا الموقع. على عكس التثبيط لأنزيم الليباز ، الأورليستات لا يثبط أنزيمات الأمعاء الأخرى بما فيها -phosphorhydrolases, trypsin, pancreatic phospholipase A2, phosphorinositol-specific phospholipase C, acetylcholinesterase, or nonspecific liver carboxyesterase. هناك امتصاص بسيط جداً ليس له تأثير على إنزيمات الليباز بصورة منتظمة.

خلال المعالجة قصيرة المدى باستخدام الأورليستات ترتفع الدهون المفقودة في البراز أثناء الأيام الأولى من المعالجة بالأورليستات ثم تعود إلى المستويات المضبوطة بعد التوقف عن تناول العلاج، كما هو متوقع من المثبط لأنزيمات الليباز بالأمعاء.

بالنسبة لبعض المتطوعين الذين يتناولون طعاماً يحتوي على ٣٠٪ من الدهون، هناك ارتباط بين الجرعة المتناولة و زيادة الدهون المفقودة في البراز والتي تزيد بشكل سريع مع الجرعات التي تصل إلى ٢٠٠ ملجم / اليوم، ثم تصل إلى الإستقرار (الهضبة) مع الجرعات الأكبر من ٤٠٠ - ٦٠٠ ملجم/اليوم.

الهضبة (المستوى المستقر) تكون بفقد ٣٢٪ تقريباً من الدهون الموجودة في الطعام وتخرج في البراز، وذلك لأن الأورليستات يثبط هضم ثلاثي الجلسريد جزئياً، ومن المحتمل أن تكون العناصر الغذائية أو العقاقير لا يكونان قد تم امتصاصهما بطريقة جيدة.

بسبب قابلية ذوبان الشحوم، أقل من ١٪ من الجرعات التي يتم تناولها عن طريق الفم يتم امتصاصها وتتحلل إلى اثنين من النواتج الأيضية .

تقترح الدراسات المتعلقة بتأثير الأدوية أن الأورليستات لا يؤثر على الخصائص الدوائية للديوكسين(مواد سامة تتراكم في سلسلة الغذاء في النسيج الدهني)، (phenytoin)، (warfarin)، مانع الحمل الذي يستعمل عن طريق الفم (oral contraceptives)، أو الكحول، الأورليستات أيضاً لم يؤثر على الجرعة مفردة من أربعة عقاقير مختلفة مضادة لارتفاع ضغط الدم (atenolol، أو nifedipine، captopril، furosemide). امتصاص فيتامينات (أ)، (هـ) و بيتا كاروتين قد يقل بدرجة بسيطة، وهذا قد يتطلب العلاج بالفيتامينات لدى عدد قليل من المرضى.

في تجربة سريرية على المدى القصير أجريت بنظام (الحجب المزدوج - double blind) تم التحكم فيها واستمرت لمدة ١٢ أسبوعاً، تم توزيع عينة الدراسة (١٨٨ مريضاً) تم توزيعها إلى واحد من ثلاث جرعات من الأورليستات أو الجرعات الوهمية (placebo). كان الوزن المفقود لدى الأشخاص الذين تناولوا العقاقير الوهمية ٢,٩٨ كجم مقارنة بـ ٣,٦١ كجم لدى المجموعات التي تناولت الأورليستات لدى المجموعة التي تناولت ١٠ ملجم ثلاث مرات يومياً، ٣,٦٩ كجم في المجموعة الثانية ٦٠ ملجم ثلاث مرات يومياً، و ٤,٧٤ كجم في المجموعة التي تناولت أكبر جرعة ١٢٠ ملجم ثلاث مرات يومياً .

في دراسة أخرى استمرت لمدة ٦ شهور للتعرف على تأثير الجرعات المختلفة من الأورليستات على فقد الوزن، وقد تم استخدام الجرعات التالية ٣٠، ٦٠، ١٢٠، ٢٤٠ ملجم ثلاث مرات يومياً، توصلت الدراسة إلى أن الفقد في وزن الجسم للمرضى المصابين بالسمنة يعتمد على الجرعة المستخدمة ومتوسط مستويات الفيتامينات التي تذوب بالدهون بقيت في المعدلات الطبيعية.

أجريت العديد من الدراسات بنظام الحجب المزدوج (double blind) واستخدام العقاقير الوهمية وبطريقة عشوائية، التصميم التجريبي للمحاولات استغرق عامين بإتباع صيغتين.

تضمّنوا جميعاً من ٤ - ٥ أسابيع من الحجب المفرد (Single blind) في الفترة التالية والتي كان فيها المختبرون يفقدون  $\geq 2$  كجم أو  $< 2$  كجم . تمّ التزويد بالأورليستات بجرعات ٦٠ أو ١٢٠ ملجم قبل كل وجبة من الوجبات الثلاث . احتوى الطعام على ٣٠٪ من الدهون، وخلال العام الأول تمّ تصميمه لإنتاج نقص بسيط في السرعات الحرارية يعادل ٥٠٠ - ٦٠٠ سعر حراري في اليوم . خلال العام الثاني تمّ وضع المرضى على حمية معتدلة السرعات الحرارية لتقييم تأثير الأورليستات على المحافظة على الوزن.

الوزن المفقود في العام الأول تغير من ٥.٥٪ إلى ٦.٥٪ من وزن الجسم الأساس لدى مجموعة العقاقير الوهمية ، و من ٨.٥٪ إلى ١٠.٢٪ لدى مجموعة الأورليستات.

خلال العام الثاني بقي المرضى على نفس النظام العلاجي كما في العام الأول في تجربتين، وفي التجريبتين الأخرتين ، تمّ توزيع المرضى بطريقة عشوائية إلى مجموعتين، مجموعة العقاقير الوهمية، ومجموعة العقاقير النشطة باستخدام تصميم المعالجة التبادلية. نسبة المرضى الذين فقدوا أكثر من ٥٪ تراوح من ٢٣٪ إلى ٤٩.٢٪ لدى مجموعة العقاقير الوهمية ومن ٤٩٪ إلى ٦٨.٥٪ لدى مجموعة الأورليستات. استعمال معيار أكبر من ١٠٪ فقد الوزن، كانت النسبة من ١٧.٧٪ إلى ٢٥٪ لدى المجموعة الضابطة في حين تراوحت النسبة من ٣٨.٨٪ إلى ٤٣٪ لدى مجموعة الأورليستات.

أكمل ثلثا المرضى تقريباً العام الأول، البيانات في العام الثاني من المعالجات المتاحة في ثلاث دراسات. في دراسة (Noack,1997) بقيت عينة الدراسة على نفس العلاج للعام الثاني، وفي نهاية العام الثاني كان معدل الوزن المفقود بالنسبة للوزن الأساس -  $7.6 \pm 7.6\%$  لدى المجموعة التي تستعمل الأورليستات ومن -  $4.5 \pm 7.6\%$  لدى مجموعة العقاقير الوهمية.

في العام الأول ، فقد في الوزن المقابل كان -  $9.7 \pm 6.3\%$  و -  $6.8 \pm 6.6\%$ .

في الدراستين الأخرين، تمّ توزيع عينة الدراسة في مجموعة الأورليستات في نهاية العام الأول إلى مجموعتين هما مجموعة العقاقير الوهمية (placebo) أو مجموعة الأورليستات ٦٠ أو ١٢٠ ملجم ثلاث مرات يومياً . هؤلاء الذين استمروا في تناول الأورليستات لمدة عامين زاد وزنهم بنسبة ٣٢.٥٪ من نهاية العام الأول إلى نهاية العام الثاني لكنه ظل أقل بنسبة -  $8.8 \pm 7.6\%$  من الوزن الأساس قبل المعالجة.

المرضى الذين استمروا على الأورليستات مع استخدام نظام غذائي للمحافظة على الوزن زاد وزنهم بمعدل النصف (٢.٥ كجم أو ٢.٦٪) مثل الذين تم تحويلهم من مجموعة الأورليستات إلى مجموعة العقاقير الوهمية (٥.٧ كجم أو ٥٢٪ إعادة إكتساب الوزن).

في هذه المحاولة المرضى الذين تناولوا الأورليستات في العام الثاني والعقاقير الوهمية، معدل فقد الأول ٠.٩ كجم أكثر. أظهرت البيانات أن فقد المبدئي في الوزن كان أكبر، وإعادة الوزن كانت أبطأ مع الأورليستات. الدراسة الأمريكية التي أجريت لمدة عامين لإسترداد الوزن عالجت المرضى باستخدام الأورليستات ٣٠، ٦٠، ١٢٠ ملجم ثلاث مرات يومياً والذين فقدوا أكثر من ٨٪ من وزنهم الأولى بواسطة الحمية.



فء نهاء العام الأول استءرءء مجموعة العقاقفر الوهمفة ٥٦٪ من الوزن المفقوء، وعلى العكس تم استءراء ٣٢,٤٪ لءى مجموعة الأورلفستاء الءف اسءءءء ١٢٠ ملجم ءلاء مراء فومفا.

فء المءاولاء المءءءء ، قام كل من Tonstad et al,1994 بمقارئة الأورلفستاء بجرعاء من ٣٠ - ٣٦٠ ملجم فومفاً والعقاقفر الوهمفة وءأءفرهما على ءمفة إبقاء الوزن، واسءمرء الءراءة لءء ٨ أسابفء تم ءوزفء عفنة الءراءة بالطرففة العشوائفة مع اسءءءام ءصمفم الءب المءءوء (double blind).

الكولفستفروول الكلف، البروءفناء الشءمفة منءفضة الكءافة (LDL) انءفضء بنسبة من ٤ - ١١ ٪ و ٥ - ١٠ ٪، على ءوالف فء مجموعةاء الأورلفستاء مقارئة بمجموعة العقاقفر الوهمفة. هذا الانءفاض من المءءمل أن فءلق بالءهون المفقوءة فء البراز الناءة عن ءناول الأورلفستاء، وهذا الفءء قد فءطلب ءءزفء بالففءامفناء الءف ءءوب فء الءهون أثناء فءرة المءالءة.

ءلال فءرة ءءففف الوزن كان هناك انءفاض فء الكولفستفروول الكلف، البروءفناء الشءمفة منءفضة الكءافة (LDL) والبروءفناء الشءمفة عالف الكءافة (HDL) ، مسءوى الجلوكوز فء ءالة الصفام، وضغط ءم.

ءوصل (Reitsma et al,١٩٩٤) إلى انءفاض الشءوم بالءم بعء الوءبة . ءظهر الأورلفستاء ءءوء انءفاض فء الكولفستفروول ولكن لفس الجلوكوز أو ضغط الءم بأءءر من المءسوب بواءسة الانءفاض فء وزن الءسم.

ءراءة أءرفء لءءة عام على مرضف السكر، تم فقء ٦,٢٪ من وزن البءء المءالءة بالأورلفستاء فء ءفن أءء العقاقفر الوهمفة إلى فقء ٤,٣٪ من الوزن الأولف. كان هناك أفضاً انءفاض فء الءاءة لءواء نقص السكر بالءم.

الأءار الءانبفة للأورلفستاء فمكن ءوقعها من آلفء عمل أنزفم اللفباز بالبنكرفاس، وفءضمن ءلك قرقرة الأمءاء، والغازاء، والءشنءاء البءنفة وأءر الأءار الءانبفة أزعاءاً فء سلس الغائء، والبقق الزفءفة ، ءصرفف الغازاء.

عءد مقارئة البفنااء المءمعة الءف تمء الءصول علفها من ١,٧٤٠ عفنة من الءفن ءناولوا العقاقفر الوهمفة و ٢,٠٢٨ من الءفن ءناولوا الأورلفستاء أظهروا أنه فمكن ءءمل الشءوى من الأعراض المءءفة المعوفة.

قام (Hill et al,1999) بءقففم ءأفر ءناول الأورلفستاء فء ءءربة اسءمرء لءء ١٢ شهراً وءأءفرها على إبقاء الوزن. تم ءوزفء ١,٣١٣ مرضفاً سءلوا فء برنامء ءءائف لءءففف الوزن، و ٧٢٩ عفنة فقءء أءر من ٨٪ من وزن الءسم الأولف، تم ءوزفءها إلى مجموعة العقاقفر ءاء الءأفر الوهمف (placebo) أو ٩٠ ، ١٨٠ أو ٣٦٠ ملجم من الأورلفستاء فء ءلاء جرعاء مقسمة فومفاً لءء ٥٢ أسبوعاً. نسبة الوزن المسءرء كان أقل بءلالء فء المءمعة الءف ءناولء ٣٦٩ ملجم من الأورلفستاء (٣٢,٤٪ اسءراء من النظفر) بالنسبة للعقاقفر ءاء الءأفر الوهمف (٥٦,٠٪)، ٩٠ ملء (٥٣,٣٪) أو ١٨٠ ملجم من الأورلفستاء (٤٧,٢٪) فومفاً.

## ٢. مءبءاء أنزفم الأمفلفز (الأنزفم المءلل للنشا)

الأشءاء المصابون بالسمنة لءفهم ضعف فء ءءمل النشا نءفءة لمقاومءهم للأنسولفن. ءوصل كل من Berchtold & Kiesselbach,1981 إلى أن مءبءاء الأمفلفز لا ءؤءف إلى إنقاص الوزن بالرءم من ءءضفراء ءءارفة

لمشبطات الأميليز، فقد تمّ تسويقها في أوائل الثمانيات والأدعاء بأن تناولها قبل الوجبات بـ ١٠ دقائق يؤدي إلى منع هضم ما يعادل ١٠٠ جم من النشا الموجودة في الغذاء.

جدول ( ٢ ): النسبة المئوية للأعراض المعوية المعدية الناتجة عن المعالجة بالعقاقير ذات التأثير الوهمي والأورليستات .

الأعراض	المعالجة لمدة عام واحد (%)		المعالجة لمدة عامين (%)	
	الأورليستات	العقاقير الوهمية	الأورليستات	العقاقير الوهمية
البقع الزيتية	١	٠,٢	٢٧	٠,٢
الغازات والإطلاق	١	٠,٢	٢٤	٠,٢
الحاحية التبرز	٧	٢,٠	٢٢	٢,٠
البراز الزيتي/الدهني	٣	١,٠	٢٠	١,٠
التغوط الزيتي	١	٠,٢	١٢	٠,٢
زيادة التغوط	٤	١,٠	١١	١,٠
سلس الغائط	١	٠,٢	٨	٠,٢

تقلاً عن Canovatchel.1997

قام Garrow et al., 1983 بدراسة هذا الأءاء مع التزويد بالنشا الغني بالكربون ١٣ وتوصل إلى أن حاصرات النشا ( starch blockers ) لا تؤثر على هضم النشا أو امتصاصه في الجسم الحي.

توصل Hillebrand et al., ١٩٧٩ إلى أن الأكاربوز (مببط (glucosidase) التي تقلل من هضم الكربوهيدرات المركبة مما يؤدي إلى دخول الطعام غير المهضوم إلى القولون، ويرتبط ذلك بالتقلصات، والغازات، والإحساس بعدم الراحة في البطن، والإسهال. هذا العقار مصدق عليه لمعالجة مرضى السكري في الولايات المتحدة الأمريكية، حيث يعمل على تخفيض سكر الدم بعد الوجبة، لكنه ليس فعالاً في علاج تخفيف الوزن) ، حيث يقلل الاستجابة للأنسولين والجلوكوز في الوجبة المختلطة. في حين توصل Puls et al. 1981 بأن الجرعات ترتبط بتبسيط زيادة الوزن لدى الفئران. نتائج مماثلة وانخفاض في الأنسجة الدهنية الحشوية عندما تظهر مع مشبطات أخرى، وافترض أن هذه التأثيرات ترتبط بهذه الفئة من المركبات.

قام William-Olsson,1985 بمعالجة ٢٤ سيدة بهدف تخفيف الوزن باستخدام الأكاربوز (acarbose) وأدى ذلك إلى أنخفاض الزيادة في الوزن. أجرى Wolever et al.,1997 دراسة بنظام الحجب المزدوج والعقاقير ذات التأثير الوهمي، وتم انتقاء العينة بشكل عشوائي، واستمرت التجربة لمدة عام، واشتملت على ٣٥٤ شخصاً من المصابين بمرض السكري النوع الثاني . الأشخاص الذين تناولوا الأكاربوز فقدوا ٠,٤٦ كجم في حين فقد الأشخاص الذين يتناولون العقاقير الوهمية ٠,٣٣ كجم، وقد كانت الفروق دالة إحصائياً.

استنتج الباحثون أن مشبطات الأميليز ليس لها دور في معالجة السمنة . قد يعطى الأكاربوز لتخفيف الوزن بنسبة قليلة فقط إلا أنه لم يتم الإشارة إليه مطلقاً كعلاج للسمنة، ولكن يمكن التوصية به في علاج السمنة لدى المصابين بمرض السكري من النوع الثاني في حالة فشل المعالجة بالحمية والتدريبات البدنية.

٣. أوليستر (Olestra) حمضه السكروز مع خمسة أحماض دهنية أو أكثر ينتج عنه جزئيات لها نفس الخصائص الفيزيائية لثلاثي الجلسريد (triglyceride) ولكن لا يمكن هضمها بواسطة أنزيم الليباز الموجود بالبكترياس. أوليستر (الأولين) متوافر تجارياً على شكل بوليستر السكروز sucrose polyester والذي يقاوم درجات الحرارة العالية .

بدليل الدهون هذا لا يمكن هضمه ويستعمل حالياً لطبخ الأطعمة الخفيفة، وقد أظهرت الدراسات قصيرة المدى التي أجريت على الأوليستر واستبداله بثلاثي الجلسريد في الوجبات الغذائية إلى وجود نمطين من التكيف. فعندما يتم استبدال الأوليستر (بولستر سكروز) في وجبة الإفطار، فإنه يكون هناك تعويض للطاقة على مدى الـ ٢٤ - ٣٦ ساعة التالية لدى الشباب الأصحاء، في حين يؤدي استبداله في وجبة الغداء أو العشاء إلى تقليل هضم الدهون من ٣٠٪ إلى ٤٠٪ مع عدم تعويض الطاقة أو أي عنصر غذائي خلال الـ ٢٤ ساعة التالية. على أية حال، قلل الأوليستر من تناول الدهون من ٢٠٪ إلى ٣٠٪ من الطاقة خلال الوجبات الثلاث، شعر الأشخاص الأصحاء بأنهم غير راضين في نهاية التبدل وعضوا ٧٥٪ تقريباً من العجز في الطاقة في اليوم التالي.

في التجارب طويلة المدى التي تستمر من أسبوعين إلى ٣ أشهر يؤدي استخدام الأوليستر إلى تقليل استهلاك الطاقة بنسبة ١٥٪ تقريباً (من ٢٠٠٠ سعر حراري إلى ١٧٥٠ سعر حراري) لنفس وزن الطعام. في كل تجربة كان هناك تعويض جزئي فقط، يقترح بأنه عندما تتغير كثافة الطاقة للحمية الغذائية، فإن الأشخاص الخاضعين للدراسة يستمرون في الأكل لنفس الحجم من الطعام، حيث كان الوزن المفقود في التجربة التي استمرت لمدة أسبوعين كان ١,٥ كجم وفي الدراسة التي استمرت لمدة ٣ أشهر وصل إلى أكثر من ٥ كجم والذي كان أكبر بدلالة من المجموعة الضابطة .

٤. شيتوسان (Chitosan) منتج روج له لإنقاص الوزن تم استخلاصه من الهياكل الخارجية من الجمبري، سرطان البحر، السلطعون وقد توصلت بعض الدراسات إلى أنه يؤدي إلى خفض امتصاص الدهون بواسطة الارتباط بها في المعدة ومنع هضمها وامتصاصها، وعلى الرغم من أن الشيتوسان يمكن أن يقلل من امتصاص الدهون وكمية الدهون التي يتم حرقها تكون صغيرة جداً إلا إنه يكون له تأثير كبير على مستويات الكولسترول، وقد توصلت بعض الدراسات التي أجريت على الحيوانات التي تتناول تغذية غنية بالدهون أن الشيتوسان (chitosan) يمنع الزيادة في الوزن، والكبد الدهني، والزيادة المفرطة في الشحوم، في حين جاءت نتائج الدراسات التي أجريت على الإنسان غير مشجعة.

تعديل ايض العناصر الغذائية بعد امتصاصها.

### ١. هرمون النمو

هرمون النمو لدى الإنسان يتكون من سلسلة بيبتيدي مفردة تحتوي على ١٩٤ حمض أميني وروابط كبريتية ثنائية. ويعتبر هاماً نظراً لارتباطه بالسمنة، حيث يفرز المصابون بالسمنة كمية أقل من هرمون النمو، ولأن هرمون النمو

يعزز من تحلل الدهون (lipolysis) ونظراً لأنه يزيد معدل الأيض ويؤدي إلى تغيرات نمط الدهون لدى الأطفال المصابين بنقص في إفرازات الغدة النخامية والذين تمّ علاجهم بهرمون النمو. بناءً على هذه الملاحظات، أكدت بعض الدراسات على الدور الذي يؤديه هذا الهرمون في التأثير على تحريك الدهون، استثارة استهلاك الأكسجين، وتقليل فقد البروتين لدى الأشخاص المصابين بالسمنة. عندما تمّ التزويد بها في حالة الصيام وبمفهوم آخر، فإن هرمون النمو يؤدي إلى الإسراع من إنتاج الأجسام الكيتونية (ketosis) عن طريق زيادة تحريك الأحماض الدهنية.

توصلت العديد من الدراسات إلى أن هرمون النمو يؤدي إلى زيادة تركيز الأحماض الدهنية الحرة في الدورة الدموية ، زيادة عامل النمو المشابه للأنسولين ١ ، زيادة الأنسولين . في معظم الدراسات تمّ الاستبقاء على النتروجين وزيادة فقد الدهون أو فقد الدهون بالنسبة لوزن الجسم المفقود. بالإضافة إلى زيادة معدل الأيض و انخفاض معدل التبادل التنفسي، يشير ذلك إلى أن هناك دهون أكثر تمّ حرقها. عامل النمو المشابه للأنسولين - ١ يؤدي إلى زيادة الأحماض الدهنية الحرة ومعدل فقد الدهون بالنسبة لزيادة فقد البروتين.

## ٢. الميتفورمين (Metformin)

الميتفورمين هو (biguanide) الذي تمّ اعتماده كعلاج لمرضى السكري، المرض الذي يزيد بالسمنة والزيادة في الوزن. أيضاً الآلية الخلوية لتأثيرات الميتفورمين غير مفهومة هناك ثلاثة تأثيرات على المستوى السريري. أولاً، تقليل إنتاج جلوكوز الكبد، الذي يعتبر المصدر الرئيس للجلوكوز بالدورة الدموية.

الميتفورمين أيضاً يقلل من امتصاص الجلوكوز بالأمعاء، أخيراً الميتفورمين يزيد الحساسية للأنسولين ، هكذا يزيد امتصاص الجلوكوز والاستفادة منه. الميتفورمين يرتبط بدلالة بالوزن المفقود عندما نقارنه مع (sulfonylureas) أو العقاقير ذات التأثير الوهمي (placebo).

قارن Campbell et al., 1988 بين الميتفورمين والجليبيزيد (glipizide) في دراسة تمّ فيها استخدام تصميم الحجب المزدوج والانتقاء العشوائي لعينة الدراسة من المصابين بالسكري من النوع الثاني الذين فشلوا في الحمية الغذائية لدى عينة الدراسة الـ (٢٤) الذين تناولوا الميتفورمين فقدوا الوزن ولديهم تحكّم أفضل في مستوى الجلوكوز و الجلوكوهيموجلوبين بالنسبة لمجموعة الجليبيزيد (glipizide).

في مجموعة الجليبيزيد (glipizide) اكتساب الوزن والفرق في الوزن بين المجموعتين في نهاية الدراسة كان ذا دلالة عالية.

وفي دراسة تم التحكّم فيها باستخدام نظام الحجب المزدوج والعقاقير ذات التأثير الوهمي على الأشخاص الذين لديهم متلازمة مقاومة الأنسولين أدى الميتفورمين أيضاً إلى زيادة فقد الوزن .

توصل Fontbonne et al.,1996 إلى نتائج من الدراسة التي استمرت لعام، وتمّ فيها مقارنة الميتفورمين بالعقاقير ذات التأثير الوهمي لدى ٣٢٤ شخصاً من الأشخاص متوسطي العمر من الذين يعانون من السمنة في الجزء العلوي من الجسم ومتلازمة مقاومة الأنسولين. الأشخاص الذين استخدموا الميتفورمين فقدوا وزناً أكبر بدلالة (١) -

٢ كجم) بالنسبة لمجموعة العقاقير الوهمية، واستنتجت الدراسة أن الميتفورمين ربما يكون له دور في الوقاية من الإصابة بمرض السكري من النوع الثاني. على أية حال Lee & Morley، 1998 قارن بين السيدات المصابات بالسكري من النوع الثاني، تمّ فيها استخدام نظام الحجب المزدوج والاختيار العشوائي، وتمّ فيها تزويد عينة الدراسة بجرعة ٨٥٠ ملجم من الميتفورمين مرتين يومياً أو العقاقير الوهمية. الأشخاص الذين تمّ علاجهم بالميتفورمين فقدوا ٨.٨ كجم على مدى ٢٤ أسبوعاً مقارنة بـ ١ كجم في مجموعة العقاقير الوهمية، وكانت هناك فروق دالة إحصائياً.

### ٣. البيروفات (Pyruvate)

توصلت بعض الدراسات التي أجريت على الحيوانات إلى أن التزويد بالمكملات الغذائية المركبات ثلاثية الكربون (على سبيل المثال البيروفات) يثبط تراكم الشحوم في الأنسجة الدهنية ويثبط زيادة الدهون والزيادة في الوزن لدى الحيوانات البالغة. (Cortez et al., 1991) ومن ثم، فإن المركبات ثلاثية الكربون تثبط تكوين الشحوم وتعزز استهلاك الطاقة، أيضاً الآلية التي تفسر هذه التأثيرات غير واضحة. هناك عدة دراسات تناولت تأثير المركبات ثلاثية الكربون على فقد الوزن لدى الإنسان، حيث قام Stanko et al., 1999 بقياس التركيب الجسمي واستهلاك الطاقة لدى سيدة من المصابات بالسمنة، تمّ إسكانهم في القاعة الأيضية لمدة ٢١ يوماً. تمّ توزيع عينة الدراسة إلى مجموعات التي تتناول الغذاء مع البيروفات أو بدونها (الجلوكوز)، التغذية منخفضة السعرات الحرارية تحتوي على ٤.٢٤ ملي جول/يوم (نحو ١٠٠٠ سعر حراري/اليوم) سواءً مع ٣٠ جم بيروفات أو ٢٢ جم جلوكوز متعدد (العقاقير ذات التأثير الوهمي). الأشخاص الذين تناولوا البيروفات كان الوزن المفقود لديهم أكبر بدلالة (٥.٩ كجم) بالمقارنة بمجموعة العقاقير الوهمية (placebo) (٤.٠ كجم). لقد أظهر تحليل المقاومة الكهروحيوية فقد أكبر للدهون (٤.٠ كجم) بالنسبة لمجموعة البيروفات بالمقارنة بمجموعة العقاقير الوهمية (٢.٧ كجم). التوازن النتروجيني كان متساوياً بين المجموعات.

### ٤. الهيدروكسي سيترات (Hydroxycitrate)

تعمل هذه المركبات على تثبيط سيترات اللياز (Citrate Lyase) (أنزيمات ناقلة للمجموعات الذرية من جزئ إلى آخر، أو من موقع إلى آخر بطريق غير التحلل) الخطوة الأولى لتخليق الأحماض الدهنية من الجلوكوز والتي تتم خارج الميتوكوندريا. هذه المركبات تؤدي إلى فقد الوزن عن طريق تقليل السعرات المأخوذة. أيضاً آلية هذا التثبيط للغذاء المتناول غير واضحة، اقترحت الدراسات التي قام بها Hellerstein & Xie آلية العمل من خلال السكريات التي تحتوي على ٣ ذرات كربون المشابهة للبيروفات. في تجربة تمّ فيها استخدام الحجب المزدوج لعدد (٦٠) شخصاً تمّ توزيعها عشوائياً إلى مجموعتين، مجموعة حمض الهيدروكسي سيترات ١٣٢٠ ملجم/اليوم أو العقاقير ذات التأثير الوهمي مع حمية غذائية تحتوي على ١٢٠٠ سعر حراري لمدة ٨ أسابيع، وقد فقدت

مجموعة الهيدروكسي سيترات ٦,٤ كجم، في حين فقدت المجموعة الضابطة ٣,٨ كجم وكانت الفروق دالة إحصائياً.

جارسينيا كامبوجيا *Garcinia cambogia* منتج عشبي يحتوي على الهيدروكسي سيترات تمّ مقارنته مع العقاقير ذات التأثير الوهمي في تجربة سريرية تمت بنظام الحجب المزدوج والاختيار العشوائي . تمّ التزويد بالمنتج العشبي ثلاث مرات يومياً وبجرعة تساوي ٥٠٠ ملجم في كل مرة، وقد توصلت نتائج الدراسة إلى أن الأشخاص الذين تمّ معالجتهم باستخدام الهيدروكسي سيترات فقدوا وزناً أكبر بالمقارنة بمجموعة العقاقير الوهمية.

#### ٥. بكولينات الكروم Chromium picolinate

حظيت بكولينات الكروم على سمعة سيئة كمكمل غذائي لمعالجة تخفيف الوزن بناءً على الدراسات التي أجريت على حيوانات التجارب. توصل Page et al. 1993 إلى حدوث زيادة في نسبة العضلات وانخفاض في نسبة الدهون لدى الخنازير التي تمّ تزويدها ببكولينات الكروم خلال الوقت عندما زاد الوزن من ٥٥ كجم إلى ١١٩ كجم. هذه النتائج تمّ تأكيدها بواسطة Mooney & Cromwell, ١٩٩٥ و Lindemann et al., 1995 بالرغم من أن الدراسات التي أجريت على حيوانات التجارب كانت مشجعة، إلا أن الدراسات التي أجريت على البشر لم تتوصل إلى نفس النتائج.

قام Hasten et al., 1992 بدراسة تأثير التزويد بـ ٢٠٠ ملجم من بكولينات الكروم يومياً مقارنة بالعقاقير ذات التأثير الوهمي، وقد استمرت الدراسة لمدة ١٢ أسبوعاً مع تدريبات الأثقال. وقد توصلت نتائج الدراسة إلى وجود فروق دالة في زيادة وزن الجسم لدى السيدات اللواتي تمّ تزويدهن ببكولينات الكروم. في حين أظهرت العديد من الدراسات عدم وجود تأثير لبكولينات الكروم على التركيب الجسمي لدى الإنسان.

#### ٦. المنشط المنسلي المشيمي (gonadotropin Human chorionic)

الحقن بجرعات صغيرة من المنشط المنسلي كانت شائعة الاستعمال في معالجة السمنة بعد استعماله بنجاح في معالجة المرضى الذين يعانون من متلازمة Frohlich هناك العديد من الدراسات التي أجريت لتقييم تأثير استخدام المنشط المنسلي المشيمي، حيث قام Lijesen et al., 1995 بتقييم (١٦) دراسة لم يراع فيها الضبط العلمي و (٨) دراسات رُوعي فيها الضبط العلمي، وتوصل إلى أن هناك دراسة واحدة فقط أشارت إلى أهمية المنشط المنسلي المشيمي في برامج تخفيف الوزن مقارنة بالعقاقير ذات التأثير الوهمي.

وقد تمّ استنتاج أن المنشط المنسلي المشيمي ليس لديه تأثير مقارنة بالعقاقير الوهمية، ولكن يجب الإشارة إلى أن معظم هذه الدراسات قد استخدمت حمية غذائية ذات سرعات حرارية منخفضة جداً والتي أدت إلى انخفاض الوزن بدلالة في كلتا المجموعتين.

## ٧. الأندروجينات.

لهذه المناقشة، فإنه سيتم تقسيم الأندروجينات إلى مجموعتين وهما المركبات الأندروجينية الضعيفة وتحتوي على الأندروستيرون (androsterone)، الدايهيدروإبياندرستيرون (dehydroepiandrosterone)، والستيرويدات البنائية (anabolic steroids) والأندروجينات القوية كالتستوستيرون (testosterone) والدايهيدروتستوستيرون (dihydrotestosterone).

### أ. الدايهيدروإبياندرستيرون (Dehydroepiandrosterone)

الدايهيدروإبياندرستيرون ومشتقاته الكبريتية هي أكثر الأستيرويدات المنتجة بواسطة الغدة الكظرية لدى الإنسان. في التجارب التي أجريت على الحيوانات كانت أقل إنتاج الزبدي المجدد الشبيه بالآيسكريم مع الموز من حليب الإبل اليمينية إنتاج الزبدي المجدد الشبيه بالآيسكريم مع الموز من حليب الإبل اليمينية من تركيزها العالي في الدورة الدموية ووفرته من حيث الإفراز من الغدة الكظرية، لم يتم التعرف على وظيفة واضحة لها، تقل مستويات الدايهيدروإبياندرستيرون مع العمر لدى الرجال والسيدات، ومن ناحية أخرى فإنه هناك علاقة دالة سلبياً عندما يكون مؤشر كتلة الجسم عالياً جداً من ٤٠ - ٦٠ كجم/م<sup>٢</sup>. وعلى العكس مع التأثير المحدود، العلاقة بين الدايهيدروإبياندرستيرون و وزن الجسم الي نسبة الدهون الكلية، فإن هناك علاقة واضحة لتوزيع الدهون و زيادة فرط الأنسولين. أظهرت الدراسات التي أجريت على الحيوانات أن الدايهيدروإبياندرستيرون لديه تأثيرات مضادة للورم و مضاد للتصلب، وذلك لأن الفئران والقطط و الكلاب الذين تم إطعامها بالدايهيدروإبياندرستيرون. فقدوا وزناً، ومن ثم تم اقتراحه لعلاج السمنة في دراسة استمرت لمدة ٢٨ يوماً على (١٠) متطوعين ووزنهم طبيعي، تم تزويدهم بـ ١٦٠٠ ملجم يومياً، وهي قريبة من الحد الذي يسبب التسمم الكبدي، ويكون فيه خطورة، وليس له تأثير على وزن الجسم أو الحساسية للأنسولين. دراسة مشابهة أظهرت عدم وجود تأثير للدايهيدروإبياندرستيرون على الطاقة المستهلكة، والتركييب الجسمي، وتحول البروتين.

بعد ٢٨ يوماً من المعالجة بالدايهيدروإبياندرستيرون، توصلت النتائج إلى عدم وجود تغيير في الدهون بالجسم، ولكن هناك انخفاض في الحساسية للأنسولين. بناءً على هذه الدراسات أظهر الدايهيدروإبياندرستيرون عدم فاعليته في علاج السمنة.

### ب. التيستوستيرون و الدايهيدروتستوستيرون (DHT).

التيستوستيرون هو الهرمون الأساس الذي ينتج من الخصيتين، وهو المسؤول عن الذكورة، ويتحول التيستوستيرون إلى الدايهيدروتستوستيرون في الأنسجة الذكورية الخارجية. التيستوستيرون يمكن أيضاً أن ينتج من الغدة الكظرية، المبيضين، وبالتحويل في الأنسجة الخارجية. لدى السيدات ٢٥ ٪ من التيستوستيرون يفرز من المبيض ٢٥ ٪ من الغدة الكظرية و ٥٠ ٪ من التحويل الخارجي.

لدى عينة الدراسات، فإن تركيز التيستوستيرون يتعلّق إيجابياً بمستوى الدهن بالأحشاء لدى السيدات، وترتبط سلبياً بالدهون الموجود بالأحشاء لدى الرجال. اقترح تقرير حديث أن بعض المركبات الأندروجينية ترتبط بالسمنة



بالأحشاء. العلاقة العكسية بين التستوستيرون والدهون بالأحشاء لدى الرجال تقترح امكانية أن الدهون بالأحشاء قد تقل بالمعالجة بالتستوستيرون.

أجريت دراستان لدراسة تأثير الأستيرويدات البنائية لدى الرجال والسيدات . الدراسة الأولى استمرت لمدة (٩) أشهر، وأجريت على (٣٠) رجلاً من الذين لديهم زيادة في الوزن، وتراوح مؤشر الجسم لديهم من ٣٣.٨ - ٣٤.٥ كجم/م<sup>٢</sup> وقيم التستوستيرون من ٢ - ٥ نانوجرام/ملييلتر.

خلال الثلاثة أشهر الأولى والتي تمّ فيها التزويد بالاسيترويدات البنائية (أوكساندرولون) يومياً كان هناك انخفاض دال كبير في الدهون تحت الجلد وانخفاض كبير في الدهون بالأحشاء بالنسبة لمجموعة العقاقير ذات التأثير الوهمي أو اناثايت التستوستيرون الذين تمّ حقنة كل أسبوعين .

بسبب الانخفاض في البروتينات الشحمية عالية الكثافة، وهو من الآثار الجانبية للأستيرويدات البنائية التي يتم تناولها عن طريق الفم. مجموعة الأستيرويدات البنائية تمّ تغييرها إلى عقاقير يتم تناولها عن طريق الحقن، ناندرولون ديكا. التأثيرات كانت مشابهة للاناثايت التستوستيرون.

## المراجع

- Acheson KJ, Ravussin E, Schoeller DA, Christin L, Bourquin L, Baertschi P, Danforth Jr E, Jequier E. (1988).** Two-week stimulation or blockade of the sympathetic nervous system in man: influence on body weight, body composition, and twenty-four hour energy expenditure. *Metabolism* 37:91–98.
- Adrian, T.E., Ferri, G.L., Bacarese-Hamilton, A.J., Fuesl, H.S., Polak, J.M., Bloom, S.R. (1985)** . Human distribution and release of a putative new gut hormone, peptide YY. *Gastroenterology* 89: 1070–1077.
- Al-Awar, R., Obeid, O., Hwalla, N., Azar, S. (2005).** Postprandial acylated ghrelin status following fat and protein manipulation of meals in healthy young women. *Clin. Sci.* 109: 405–411.
- Alfenas, R.C.G., Mattes RD. (2003).** Effect of fat sources on satiety. *Obesity Research*.11: 183–187.
- Anderson, G.H., (1995).** Sugars, sweetness and food intake. *Am. J. Clin. Nutr.*, 62: 195S-201S.
- Apfelbaum, T. F., Davidson, N. O. & Glickman, R. M. (1987)** Apolipoprotein A-IV synthesis in the rat intestine: regulation by dietary triglyceride. *Am. J. Physiol.*252:G662-G666.
- Astrup, A. (2006).** Carbohydrates as macronutrients in relation to protein and fat for body weight control. *International Journal of Obesity* 30, S4–S9.
- Astrup, A., Buemann, B., Flint, A., Raben, A. 2002.** Low-fat diets and energy balance: how does the evidence stand in 2002. *Proc Nutr Soc* 61: 299–309.
- Astrup A, J. Bulow, J. Madsen, N.J. Christensen. (1985).**Contribution of BAT and skeletal muscle to thermogenesis induced by ephedrine in man. *Am. J. Physiol.*, 248, pp. E507–E515.
- Astrup, A., Grunwald, G.K., Melanson, E.L., Saris, W.H. and Hill, J.O. (2000a).** The role of low-fat diets in body weight control: a meta-analysis of ad libitum dietary intervention studies: *Int.J.Obes.Relat Metab Disord.*, Vol. 24, No. 12: 1545–1552.
- Astrup, A., Ryan, L., Grunwald, G.K., Storgaard, M., Saris, W., Melanson, E., Hill, J.O. (2000b).** The role of dietary fat in body fatness: evidence from a preliminary metaanalysis of ad libitum low-fat dietary intervention studies: *Br.J.Nutr.*, Vol. 83 Suppl 1: S25–S32.
- Autio, K., Liukkonen, K.H., Juntunen, K., Katina, K., Laaksonen, D.E., Mykkänen, H., Niskanen L., Poutanen K. (2003).** Food Structure and its relation to starch digestibility and glycaemic response. 3rd International Conference of Food Rheology and Structure (keynote lecture). (eds. Fischer, P., Marti, I. and Windhab, E.J.), 10–13.2. 2003: 7–11.
- Aziz, A., Anderson, G.H. (2007).** The effects of dairy components on food intake and satiety. In: Saarela M. editor. *Functional dairy products*. Cambridge: Woodhead Publishing Limited and CRC Press LLC: 19–45.
- Bado A. S., et al. (1998).**The stomach is a source of leptin. *Nature* 394: 290-293.
- Ballinger, A.B., Clark, M.L. (1994).** L-phenylalanine releases cholecystokinin (CCK) and is associated with reduced food intake in humans: evidence for a physiological role of CCK in control of eating. *Metabolism* 43: 735–738.

- Bamshad, M., V. T. Aoki, M. G. Adkison, W. S. Warren, and T. J. Bartness.(1988).** Central nervous system origins of the sympathetic nervous system outflow to white adipose tissue. *Am. J. Physiol.* 275 (Regulatory Integrative Comp. Physiol. 44): R291– R299.
- Bartness, T. J., J. M. Hamilton, G. N. Wade, and B. D. Goldman.(1989)** Regional differences in fat pad responses to short days in Siberian hamsters. *Am. J. Physiol.* 257 (Regulatory Integrative Comp. Physiol. 26): R1533–R1540.
- Beglinger C, Degen L.(2006)**Gastrointestinal satiety signals in humans--physiologic roles for GLP-1 and PYY. *Physiol Behav.* Nov 30;89(4):460-4.
- Behall, K.M., Scholfield, D.J., Hallfrisch, J. (1999).** The effect of particle size of wholegrain flour on plasma glucose, insulin, glucagon and thyroid-stimulating hormone in humans. *J Am Coll Nutr* 18: 591–597.
- Berchtold P, Kiesselbach NHK (1981).** The clinical significance of the  $\alpha$ -amylase inhibitors Bay d 7791 and Bay e 4609. In: Berchtold P, Cairella M, Jacobelli A, Silano V (eds) Regulators of Intestinal Absorption in Obesity, Diabetes and Nutrition. Siena, Italy, October 13–15, 1980. Proceedings of Satellite Symposium 7, Third International Congress on Obesity. *Societa Editrice Universo, Rome, vol 1:181–200.*
- Bergmann, J.F., Chassany, O., Petit, A., Triki, R., Caulin, C., Segrestaa, J.M. (1992).** Correlation between echographic gastric emptying and appetite: influence of psyllium. *Gut* 1992; 33: 1042–1043.
- Bérubé-Parent S, Pelletier C, Doré J, Tremblay A. (2005)**Effects of encapsulated green tea and Guarana extracts containing a mixture of epigallocatechin-3-gallate and caffeine on 24 h energy expenditure and fat oxidation in men. *Br J Nutr.* Sep;94(3):432-6.
- Björck, I., Elmståhl, H.(2000).** Glykemiskt index, metabolism och mättnadsgrad. *Näringsforskning* 44: 113–117.
- Blom, W.A.M., Lluch, A., Stafleu, A., Vinoy, S., Holst, J.J., Schaafsma, G., Hendriks, H.F.J. (2006).** Effect of a high-protein breakfast on the postprandial ghrelin response. *Am J Clin Nutr.* 83: 211–220.
- Blundell, J.E., MacDiarmid, J.I. (1997).** Fat as a risk factor for overconsumption: satiety, satiety, and patterns of eating, *J Am Diet Assoc* 97: S63–S69.
- Boey et al. (2007)**Low serum PYY is linked to insulin resistance in first-degree relatives of subjects with type 2 diabetes.*Neuropeptides.* Oct;40(5):317-24.
- Boirie, Y., Dangin, M., Gachon, P., Vasson, M., Maubois, J., Beaufriere, B. (1997).** Slow and fast dietary proteins differently modulate postprandial protein accretion. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 94:14930–14935.
- Borzoei S, Neovius M, Brakeling B, Teixeira-Pinto A, Ro'ssner S.(2006).** A comparison of effects of fish and beef protein on satiety in normal weight men. *Eur J Clin Nutr* 60:897–902.
- Bourdon, I., Olson, B., Backus, R., Richter, B.D., Davis, P.A., Schneeman, B.O. 2001.** Beans, as a source of dietary fiber, increase cholecystokinin and apolipoprotein b48 response to test meals in men. *J. Nutr.* 131: 1485–1490.
- Bowen, J., Noakes, M., Clifton, P.M. (2006).** Appetite regulatory hormone responses to various dietary proteins differ by body mass index status despite similar reductions in ad libitum energy intake. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 91: 2913–2919.

- Bowen, J., Noakes, M., Trenergy, C., Clifton, P.M. (2006).** Energy intake, ghrelin, and cholecystokinin after different carbohydrate and protein preloads in overweight men. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 91: 1477–1483.
- Bracco D, Ferrarra JM, Arnaud MJ, Jequier E, Schutz Y (1995).** Effects of caffeine on energy metabolism, heart rate, and methylxanthine metabolism in lean and obese women. *Am J Physiol* 269, E671–E678.
- Bray GA.(2000)**A concise review on the therapeutics of obesity. *Nutrition.*,16:953-60.
- Bray, G. A. (2002).** Drug treatment of obesity. In T. A. Wadden & A. J. Stunkard (Eds.), *Handbook of Obesity Treatment*. New York: Guilford Press.
- Bray. G.A., et al. (2002).**Predicting obesity in adults from childhood and adolescent weight. *Am J Clin Nutr* 76(3):497-498.
- Bray, G.A., Popkin, B.M. (1998).** Dietary fat intake does affect obesity! *Am.J.Clin.Nutr.*,Vol. 68, No. 6: 1157–1173.
- Brehm, B.J., Seeley, R.J., Daniels, S.R., D'Alessio, D.A. (2003).** A randomized trial comparing a very low carbohydrate diet and a calorie-restricted low fat diet on body.
- Buemann, B., Toubro, S., Raben, A., Blundell, J., Astrup, A. (2000).** The acute effect of D-tagatose on food intake in human subjects. *British Journal of Nutrition.* 84(2): 227–231.
- Burton-Freeman, B. (2000).** Dietary fiber and energy regulation. *J Nutr* 130: 272S–275S.
- Calbet, J.A., Holst, J.J. (2004).** Gastric emptying, gastric secretion and enterogastrone response after administration of milk proteins or their peptide hydrolysates in humans. *Eur. J. Nutr.* 43: 27–39.
- Callahan, H.S., Cummings, D.E., Pepe, M.S., Breen, P.A., Matthys, C.C., Weigle, D.S. (2004).** Postprandial suppression of plasma ghrelin level is proportional to ingested caloric load but does not predict intermeal interval in humans. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 89: 1319–1324.
- Campbell DB, Gordon BH, Ings RMJ, Richards R, Taylor DW (1988).** Factors that may effect the reduction of hunger and body weight following d-fenfluramine administration. *Clin Neuropharmacol* 11[Suppl]:S160–S172
- Cangiano, C., Ceci, F., Cascino, A., Del Ben, M., Laviano, A., Muscaritoli, M.,Antonucci, F., Rossi-Fanelli, F. (1992).** Eating behavior and adherence to dietary prescriptions in obese adult subjects treated with 5-hydroxytryptophan. *Am J Clin Nutr* 56: 863–867.
- Canovatchel W (1997)** Long-term tolerability profile of orlistat, an intestinal lipase inhibitor. *Diabetologia* 40:A196 (Abstract) .
- Chan, J.L., Stoyneva, V., Kelesidis, T., Raciti, P., Mantzoros, C.S. Peptide, Y. (2006).** Y levels are decreased by fasting and elevated following caloric intake but are not regulated by leptin. *Diabetologia.* 49: 169–173.
- Colditz, G.A., Willett, W. C., Stampfer, M.J., London, S.J., Segal, M.R., Speizer, F.E. (1990).** Patterns of weight change and their relation to diet in a cohort of healthy women: *Am.J.Clin.Nutr.*, Vol. 51, No. 6: 1100–1105.
- Cortez, M. Y., Torgan, C. E., Brozinick, J. T. Jr., Miller, R. H. and Ivy, J. L. (1991).** Effect of pyruvate and dihydroxyacetone consumption on the growth and metabolic state of obese Zucker rats. *Am. J. Clin. Nutr.* 53: 847–853.

**Cotton J.R., V.J.Burley .J.A westrate and J. E. Blundell. (1994).** Dietary fat and appetite: similarities and differences in the satiating effect of meals supplemented with either fat or carbohydrate. *J.Hum.Nuir.Diet.*7:11.

**Cox H.M. (2007).** Neuropeptide Y receptors; antisecretory control of intestinal epithelial function. *Auton. Neurosci.*;133:76–85.

**Cummings, D.E. (2006).** Ghrelin and the short- and long-term regulation of appetite and body weight. *Physiol. Behav.* 89: 71–84.

**Cummings DE, Overduin J(2007)** Gastrointestinal regulation of food intake. *J Clin Invest* 117:13-23,.

**Cummings DE, Weigle DS, Frayo RS, Breen PA, Ma MK, Dellinger EP, Purnell JQ. (2002)** Plasma ghrelin levels after diet-induced weight loss or gastric bypass surgery. *N Engl J Med.*23;346(21):1623-30.

**Dangin, M., Boirie, Y., Garcia-Rodenas, C., Gachon, P., Fauquant, J., Callier, R., Balleve, O., Beaufrère, B. (2001).** The digestion rate of protein is an independent regulating factor of postprandial protein retention. *Am J Physiol* 280: E340–348.

**Dansinger, M.L., Gleason, J.A., Griffith, J.L., Selker, H.P., Schaefer, E.J. (2005).** Comparison of the Atkins, Ornish, Weight Watchers, and Zone diets for weight loss and heart disease risk reduction: a randomized trial: *JAMA*, Vol. 293, No. 1: 43–53.

**David R. Lamb, Robert Murray.** Perspectives in exercise science and sports medicine, Volume 11: Exercise, Nutrition and Weight Control. pp 349-400, 1998.

**de Castro, J.M., Bellisle, F., Dalix, A.-M., Pearcey, S.M. (2000).** Palatability and intake relationship in free-living humans: characterization and independence of influence in North Americans. *Physiol Behav* 70: 343–350.

**de Graaf, C., Blom, W.A., Smeets, P.A., Stafleu, A., Hendriks, H.F. (2004).** Biomarkers of satiation and satiety. *Am. J. Clin. Nutr.* 79: 946–961.

**Delargy, H.J., O'Sullivan, K.R., Fletcher, R.J., Blundell, J.E. (1997).** Effects of amount and type of dietary fibre (soluble and insoluble) on short-term control of appetite. *Int J Food Sci Nutr.* Jan. 48(1): 67–77.

**Delzenne, N.M., Cani, P.D. (2005).** A place for dietary fibre in the management of the metabolic syndrome. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care.* 8: 636–640.

**Dietz, W.H. (2006).** Sugar-sweetened beverages, milk intake, and obesity in children and adolescents. *Editorial J Pediatr.* 148: 152–154.

**Drewnowski, A. (1997).** Why do we like fat? *J Am Diet Assoc* 97: S58–62.

**Drewnowski, A. (1997).** Taste preferences and food intake. *Annu Rev Nutr* 17: 237–253.

**Druce MR et al. (2005)** Ghrelin increases food intake in obese as well as lean subjects. *Int J Obes* 29: 1130–1136.

**Druce MR, Neary NM, Small CJ et al. (2006)** . Subcutaneous administration of ghrelin stimulates energy intake in healthy lean human volunteers. *INT J OBESITY* vol. 30, (2) 293-296.

- Drucker, D.J. (2006).** The biology of incretin hormones. *Cell Metab.* 3, 153–165.
- Dulloo AG, Duret C, Rohrer D, Girardier L, Mensi N, Fathi M, Chantre P, Vandermander J.(1999)** Efficacy of a green tea extract rich in catechin polyphenols and caffeine in increasing 24-h energy expenditure and fat oxidation in humans. *Am J Clin Nutr.* Dec;70(6):1040-5.
- Dulloo, A.G., Geissler, C.A., Horton, T., Collins, A., Miller, D.S. (1989).** Normalcaffeine consumption: influence on thermogenesis and daily energy expenditure in lean and postobese human volunteers: *Am.J.Clin.Nutr.*, Vol. 49, No. 1: 44–50.
- Dye, L., & Blundell, J. (2002).** Functional foods: Psychological and behavioral functions. [Suppl.2]. *British Journal of Nutrition*, 88, S187-S211.
- Eikelis N & Esler MD (2005).** The neurobiology of human obesity. *Exp Physiol* 90, 673–682.
- Eikelis N, Lambert G, Wiesner G, Kaye D, Schlaich M, Morris M et al(2004).** Extra-adipocyte leptin release in human obesity and its relation to sympathoadrenal function. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 286: E744–E752.
- Elangbam CS. (2009)**Current strategies in the development of anti-obesity drugs and their safety concerns. *Vet Pathol* 46:10–24..
- Eldridge AL., Cooper DA. Peters JC. (2002)** Arole for olestra in body weight management.obesity *Rev*;3:17-25.
- Elliott SS, Keim NL, Stern JS, Teff K, Havel PJ (2002)** Fructose, weight gain, and the insulin resistance syndrome. *Am J Clin Nutr* 76:911–922.
- Enc FY, Imeryuz.N, Akin L., Turoglu T, Dede F, Haklar G, Tekesin N, Yegen BC, Rehfeld JF, Holst JJ, Ulusoy NB (2001)** Inhibition of gastric emptying by acabose is correlated with GLP-1 response and accompanied by CCK release. *Am J,PhysiolGastrointest Liver Physiol* 281:G752-763.
- Erdmann, J., Lippl, F., Schusdziarra, V. (2003).** Differential effect of protein and fat on plasma ghrelin levels in man. *Regul. Pept.* 116: 101–107.
- Erdmann, J., Leibl, M., Wagenpfeil, S., Lippl, F., Schusdziarra, V. (2006).** Ghrelin response to protein and carbohydrate meals in relation to food intake and glycerol levels in obese subjects. *Regul. Pept.* 135: 23–29.
- Erdmann, J., Topsch, R., Lippl, F., Gussmann, P., Schusdziarra, V. (2004).** Postprandial response of plasma ghrelin levels to various test meals in relation to food intake, plasma insulin, and glucose. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 89: 3048–3054.
- Feinle-Bisset, C., Patterson, M., Ghatei, M.A., Bloom, S.R., Horowitz, M. (2005).** Fat digestion is required for suppression of ghrelin and stimulation of peptide YY and pancreatic polypeptide secretion by intraduodenal lipid. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 289: E948–953.
- Feinle, C., O'Donovan, D., Horowitz, M. (2002).** Carbohydrate and satiety. *Nutrition Reviews* 60: 155–169.
- Feltrin, K.L., Little, T.J., Meyer, J.H., Horowitz, M., Smout, A.J.P.M., Wishart, J., Pilichiewicz, A.N., Rades, T., Chapman, I.M., Feinle-Bisset, C. (2004).** Effects of intraduodenal fatty acids on appetite, antropyloroduodenal motility, and plasma CCK and GLP-1 in humans vary with their chain length. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 287: R524–533.



- Feltrin, K.L., Patterson, M., Ghatei, M.A., Bloom, S.R., Meyer, J.H., Horowitz, M., Feinle-Bisset, C. (2006).** Effect of fatty acid chain length on suppression of ghrelin and stimulation of PYY, GLP-2 and PP secretion in healthy men. *Peptides*. 27: 1638–1643.
- Field, A.E., Willett, W.C., Lissner, L., Colditz, G.A. (2007).** Dietary fat and weight gain among women in the Nurses' Health Study: Obesity. (Silver.Spring), Vol. 15, No. 4: 967–976.
- Fontbonne A, Charles MA, Juhan-Vague I, Bard JM, Andre P, Isnard F, Cohen JM, Grandmottet P, Vague P, Safar ME, Eschwege E (1996).** The effect of metformin on the metabolic abnormalities associated with upper-body fat distribution. BIGPRO Study Group. *Diabetes Care* 19:920–926
- Foster, G.D. et al. (2003).** A randomized trial of a low-carbohydrate diet for obesity: *N.Engl.J.Med.*, Vol. 348, No. 21: 2082–2090..
- French, J.A., Wainwright, C.J., Booth, D.A., Hamilton, J. (1991).** Effect of meat species and particle size on postprandial satiety. *Proceedings of the Nutrition Society* 51: 57A..
- French, S.J., Murray, B., Rumsey, R.D., Fadzlin, R., Read, N.W. (1995).** Adaptation to high-fat diets: effects on eating behaviour and plasma cholecystokinin. *Br. J. Nutr.* 73:179–189.
- Friedman, M.I. (1998).** Fuel partitioning and food intake. *American Journal of Clinical Nutrition*. 67(suppl): 513S–518S.
- Friedman, M.I. (1995).** Control of energy intake by energy metabolism. *American Journal of Clinical Nutrition* 62: 1096S–1100S.
- Friedman, M.I., Harris, R.B., Ramirez, I., Tordoff, M.G. (1999).** Fatty acid oxidation affects food intake by altering hepatic energy status. *American Journal of Physiology*. 45: R1046–R1053.
- Fujimoto, K., Fukagawa, K., Sakata, T., Tso, P. (1993).** Suppression of food intake by apolipoprotein A-IV is mediated through the central nervous system in rats. *J Clin Invest*. 91: 1830–1833.
- Garrow JS, Scott PF, Heels S, Nair KS, Halliday D (1983)** A study of 'starch blockers' in man using <sup>13</sup>C-enriched starch as a tracer. *Hum Nutr* 37:301–305 .
- Gerstein, D.E., Woodward-Lopez, G., Evans, A.E., Kelsey, K., Drewnowski, A. (2004).** Clarifying concepts about macronutrients' effects on satiation and satiety. *Journal of the American Dietetic Association*. 104: 1151–1153.
- Gilbertson, T.A., Fontenot, T., Liu, L., Zhang, H., Monroe, W.T. (1997).** Fatty acid modulation of K<sup>+</sup> channels in taste receptor cells: gustatory cues for dietary fat. *Am. J. Physiol.* 272: C1203–C1210.
- Golay, A., Bobbioni, E. (1997).** The role of dietary fat in obesity. *International Journal of Obesity* 21: S2–S11.
- Grassi G., Dell'oro R., Facchini A., Quarti Trevano F., Bolla G. B., Mancia G. (2004).** Effect of central and peripheral body fat distribution on sympathetic and baroreflex function in obese normotensives. *J. Hypertens.* 22, 2363–2369.
- Green, P.H.R, Glickman, R. M., Riley, J. W. & Quinet, E. (1980)** Human apolipoprotein A-IV. Intestinal origin and distribution. *J. Clin. Investig.* 65:911-919.
- Greenman, Y., Golani, N., Gilad, S., Yaron, M., Limor, R., Stern, N. (2004).** Ghrelin secretion is modulated in a nutrient- and gender-specific manner. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)* 60: 382–388.



**Goodall E, Feeney S, McGuirk I, Silverstone T (1992):** A comparison of the effects of d- and l-fenfluramine and d-amphetamine on energy and macronutrient intake in human subjects. *Psychopharmacology* 106:221-227.

**Guilmeau, S., Buyse, M., and Bado, A. (2004)** Gastric leptin: a new manager of gastrointestinal function. *Curr. Opin. Pharmacol.* 4: 561–566.

**Guo, Z.F., Zheng, X., Qin, Y.W., Hu, J.Q., Chen, S.P., Zhang, Z. (2007).** Circulating Preprandial Ghrelin to Obestatin Ratio Is Increased in Human Obesity. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 92: 1875–1880.

**Halaas J, Maffei M, Ravussin E, Pratley RE, Lee GH, Zhang Y, Fei H, Kim S, Lallone R, Ranganathan S, et al.** Leptin levels in human and rodent: measurement of plasma leptin and ob RNA in obese and weight-reduced subjects. *Nat Med.* 1995 Nov;1(11):1155-61.

**Hall, W.L., Millward, D.J., Long, S.J., Morgan, L.M. (2003).** Casein and whey exert different effects on plasma amino acid profiles, gastrointestinal hormone secretion and appetite. *Br J Nutr* 89: 239–248.

**Haller CA, Benowitz NL.(2000)** Adverse cardiovascular and central nervous system events associated with dietary supplements containing ephedra alkaloids. *N Engl J Med.* 343:1833–1838.

**Haller CA, Jacob P, Benowitz NL.(2005)** Short-term metabolic and hemodynamic effects of ephedra and guarana combinations. *Clin Pharmacol Ther.* 77(6):560–71.

**Hasegawa, H., Shirohara, H., Okabayashi, Y., Nakamura, T., Fujii, M., Koide, M., Otsuki, M. (1996).** Oral glucose ingestion stimulates cholecystokinin release in normal subjects and patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Metabolism.* 45:196–202.

**Haslam DW, James WP.** Obesity. *Lancet* 366 (9492): 1197–20, 2005

**Hasten DL, Rome EP, Franks BD, Hegsted M (1992).** Effects of chromium picolinate on beginning weight training students. *Int J Sport Nutr* 2:343–350

**Havel PJ. (2001)** Peripheral signals conveying metabolic information to the brain: short-term and long-term regulation of food intake and energy homeostasis. *Exp Biol Med* 226:963–77..

**Hayashi, T., McMahon, H., Yamaski, S., Binz, T., Hata, Y., Su" dhof, T.C., and Niemann, H. (1994).** Synaptic vesicle membrane fusion complex: action of clostridial neurotoxins on assembly. *EMBO J.* 13, 5051–5061.

**Heini, A.F., Lara-Castro, C., Schneider, H., Kirk, K.A., Considine, R.V., Weinsier, R.L.(1998).** Effect of hydrolyzed guar fiber on fasting and postprandial satiety and satiety hormones: a double-blind, placebo-controlled trial during controlled weight loss. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 22: 906–909.

**Hellerstein MK, Xie Y (1993).** The indirect pathway of hepatic glycogen synthesis and reduction of food intake by metabolic inhibitors. *Life Sci* 53:1833–1845.

**Henquin, J., Dufrane, D., Nenquin, M. (2006).** Nutrient control of insulin secretion in isolated normal human islets. *Diabetes* 55: 3470–3477.

**Hill JO, Hauptman J, Anderson JW, Fujioka K, O'Neil PM, Smith DK, Zavoral JH, Aronne LJ. (1999)** Orlistat, a lipase inhibitor, for weight gain after conventional dieting: a 1-y study. *Am J Clin Nutr* 69:1108–1116.

**Hillebrand I., K. Boehme, G. Frank, H. Fink, P. Berchtold.(1979)** The effects of thea-glucosidase inhibitor BAY g 5421 (Acarbose) on meal-stimulated elevations of circulating glucose, insulin, and triglyceride levels in man. Volume 175, Issue 1, pp 81-86.

**Hoad, C.L., Rayment, P., Spiller, R.C., Marciani, L, Alonso Bde C, Traynor, C., Mela,D.J., Peters, H.P., Gowland, P.A. (2004).** In vivo imaging of intragastric gelation and its effect on satiety in humans. *J Nutr. Sep.* 134(9): 2293–2300.

**Holt, S. H., Brand Miller, J. C. & Petocz, P. (1996)** Interrelationships among postprandial satiety, glucose and insulin responses and changes in subsequent food intake. *Eur. J. Clin. Nutr.* 50:788-797.

**Holt S & Miller J (1995):** Increased insulin responses to ingested foods are associated with lessened satiety. *Appetite* 24, 43-54.

**Hosoda H, Kojima M, Matsuo H and Kangawa K .(2000)** Ghrelin and desacylghrelin: two major forms of rat ghrelin peptide in gastrointestinal tissue. *Biochem Biophys Res Commun*, 279,909–913.

**Hopman, W.P., Jansen, J.B., Lamers, C.B. (1985).** Comparative study of the effects of equal amounts of fat, protein, and starch on plasma cholecystokinin in man. *Scand. J. Gastroenterol.* 20: 843–847.

**Hossain P, Kavar B, El NM. (2007).** Obesity and diabetes in the developing world: a growing challenge. *N eng J. Med*, 356:213-215.

**Howard, B.V. et al. (2006).** Low-fat dietary pattern and weight change over 7 years: the Women's Health Initiative Dietary Modification Trial: *JAMA*, Vol. 295, No. 1: 39–49.

**Howarth, N.C., Huang, T.T.K., Roberts, S.B., McCrory, M.A. (2005).** Dietary fiber and fat are associated with excess weight in young and middle-aged US adults. *Journal of the American Dietetic Association* 105(9): 1365–1372.

**Howarth, N.C., Murphy, S.P., Wilkens, L.R., Hankin, J.H., Kolonel, L.N. (2006).** Dietary energy density is associated with overweight status among 5 ethnic groups in the Multiethnic Cohort study. *The Journal of Nutrition* 136(8): 2243–2248.

**Howarth, N.C., Saltzman, E., Roberts, S. (2001).** Dietary fiber and weight regulation. *Nutrition Reviews* 59: 129–139.

**JE Blundell, JR Cotton, H Delargy, S Green, A Greenough, NA King, CL Lawton.(1995).** The fat paradox: fat-induced satiety signals versus high fat overconsumption. *International journal of obesity and related metabolic.*

**Jonderko K, Kucio C (1991).** Effect of antiobesity drugs promoting energy-expenditure, yohimbine and ephedrine, on gastric-emptying in obese patients. *Aliment Pharmacol Ther*5:413–418.

**Jones, P.J., Pencharz, P.B., Clandinin, M.T. (1985).** Whole body oxidation of dietary fatty acids: implications for energy utilization: *Am.J.Clin.Nutr.*, Vol. 42, No. 5: 769–777.

**Kamphuis, M.M.J.W., Westerp-Plantenga, M.S., Saris, W.H.M. (2001).** Fat-specific satiety in humans for fat high in linoleic acid vs fat high in oleic acid. *European Journal of Clinical Nutrition.* 55: 499–508.

**Karhunen, L., Flander, S., Liukkonen, K-H., Lähteenmäki, L., Valtanen, S., Jalkanen,H., Uusitupa, M., Poutanen, K. (2005).** Fibre effectively inhibits postprandial decrease in plasma ghrelin concentration. Abstract. *Obes. Rev.* 6: 59.

**Katan, M.B., Grundy, S.M., Willett, W.C. (1997).** Should a low-fat, high-carbohydrate diet be recommended for everyone? Beyond low-fat diets: *N.Engl.J.Med.*, Vol. 337, No. 8: 563–566.

**Kiefer, T.J., Hussain, M.A., Habener, J.F.(2001).**Glucagon and glucagon-like peptide production and degradation. In: Jefferson LS, Cherrington AD, Goodman HM, editors. The endocrine pancreas and regulation of metabolism. Oxford, New York:Oxford University Press: 197–365.

**Kissileff H R, Julie C. Carretta, Allan Geliebter, and F. Xavier Pi-Sunyer.**Peptides that Regulate Food Intake Cholecystokinin and stomach distension combine to reduce food intake in humans.*Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 285: R992–R998, 2003.

**Kissileff HR, Pi-Sunyer FX, Thornton J & Smith GP .(1981)**C terminal octapeptide of cholecystokinin decreases food intake in man. *American Journal of Clinical Nutrition* 34, 154–160.

**Kolata, Gina(2007).** Rethinking thin: The new science of weight loss - and the myths and realities of dieting.

**Kojima, M. (1999).** Hosoda Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature*. 402: 656–660.

**Kojima M, Hosoda H, Date Y, Nakazato M, Matsuo H, Kangawa K.(1999)** Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature*. Dec 9;402(6762):656-60.

**Kojima, S., Ueno, N., Asakawa, A., Sagiya, K., Naruo, T., Mizuno, S. et al. (2007).** A role for pancreatic polypeptide in feeding and body weight regulation. *Peptides* 28: 459–463.

**Lagaud GJ, Young A, Acena A, Morton MF, Barrett TD, Shankley NP(2007).**Obestatin reduces food intake and suppresses body weight gain in rodents. *Biochem Biophys Res Commun* 357: 264-269.

**Lang V, Bellisle F, Oppert JM, Craplet C, Bornet FRJ, Slama C & Guy Grand B (1998).** Satiating effect of proteins in healthy subjects: a comparison of egg albumen, casein, gelatin, soy protein, pea protein and wheat gluten. *Am. J. Clin. Nutr.* 67, 1197±1204.

**Lang V, F Bellisle, C Alamowitch, C Craplet, FRJ Bornet, G Slama and B Guy-Grand (1999).** Varying the protein source in mixed meal modifies glucose, insulin and glucagon kinetics in healthy men, has weak effects on subjective satiety and fails to affect food intake. *European Journal of Clinical Nutrition* 53, 959-965.

**Larsen S, Vejtorp L, Hornnes P, Bechgaard H, Sestoft L, Lyngsoe J (1977).** Metabolic effects of fenfluramine in obese diabetics. *Br J Clin Pharmacol* 4:529–533

**Lavin, J.H., G. Wittert, W.M. Sun, M. Horowitz, J.E. Morley and N.W. Read, (1996).** Appetite regulation by carbohydrate: Role of blood glucose and gastrointestinal hormones. *Am. J. Physiol.*, 271: E209-E214.

**Lawton CL (1998)** Regulation of energy and fat intakes and body weight: the role of fat substitutes. *British Journal of Nutrition* 80,3–4.

**Lawton, C.L., Delargy, H.J., Brockman, J., Smith, F.C., Blundell, J.E. (2000).** The degree of saturation of fatty acids influences postingestive satiety. *British Journal of Nutrition*. 83: 473–482.

**Lee A, Morley JE.(1998).** Metformin decreases food consumption and induces weight loss in subjects with obesity with type II non-insulin-dependent diabetes. *Obes Res*. Jan;6(1):47-53.

- Lejeune, M.P., Westerterp, K.R., Adam, T.C., Luscombe-Marsh, N.D., WesterterpPlantenga, M.S. (2006).** Ghrelin and glucagon-like peptide 1 concentrations, 24-h satiety, and energy and substrate metabolism during a high-protein diet and measured in a respiration chamber. *Am. J. Clin. Nutr.* 83: 89–94.
- Lejeune, M.P., Westerterp, K.R., Adam, T.C., Luscombe-Marsh, N.D., Lewin MJ, Bado A. (2001).** Gastric leptin. *Microsc Res Tech.* Jun 1;53(5):372-6.
- Liddle, R.A., Goldfine, I.D., Rosen, M.S., Taplitz, R.A., Williams, J.A. (1985).** Cholecystokinin bioactivity in human plasma. Molecular forms, responses to feeding, and relationship to gallbladder contraction. *J Clin Invest.* 75: 1144–1152.
- Lijesen GK, Theeuwes I, Assendelft WJ, Van Der Wal G (1995)** The effect of human chorionic gonadotropin (HCG) in the treatment of obesity by means of the Simeons therapy: a criteria-based meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol* 49:237–243
- Lindqvist, A., de la Cour, C.D., Stegmark, A., Hakanson, R., Erlanson-Albertsson C. (2005).** Overeating of palatable food is associated with blunted leptin and ghrelin responses. *Regul. Pept.* 130: 123–132.
- Liu, M., Shen, L., Doi, T., Woods, S.C., Seeley, R.J., Tso, P. (2003).** Neuropeptide Y and lipid increase apolipoprotein AIV gene expression in rat hypothalamus. *Brain Res.* 71: 232–238.
- Long SJ, Jeffcoat AR, Millward DJ. (2000)** Effect of habitual dietary protein intake on appetite and satiety. *Appetite* 35:79–88, 2000.
- Lonnqvist F, Thorne A, Nilzell K, Hoffstedt J, Arner P A (1995).** pathogenic role of visceral fat  $\beta(3)$ -adrenoceptors in obesity. *J Clin Invest* 95:1109–1116.
- Louis-Sylvestre, J., LeMagnen, J. (1985).** A fall in blood glucose level precedes meal onset in free-feeding rats: the role of glucose in meal initiation. *Brain Res Bull.* 14: 605–616.
- Ludwig, D.S., Pereira, M.A., Kroenke, C.H., Hilner, J.E., Van Horn, L., Slattery, M.L., Jacobs, D.R. (1999).** Dietary fiber, weight gain, and cardiovascular disease risk factors in young adults. *JAMA.* 27; 282: 1539–1546.
- Lutz T. A.** Amylinergic control of food intake. *Physiol. Behav.* 89, 465–471, 2006.
- Lutz, T.A. (2006).** Amylinergic control of food intake. *Physiology & Behavior* 89: 465–471.
- Moore, C.X., Cooper, G.J.S. (1991).** Co-secretion of amylin and insulin from cultured islet  $\beta$ -cells: Modulation by nutrient secretagogues, islet hormones and hypoglycemic agents. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 179: 1–9.
- Mayer, J. (1953).** Glucostatic mechanism of regulation of food intake. *N. Engl. J. Med.*, 249: 13-16.
- Mälkki, Y. (2001).** Physical properties of dietary fiber as keys to physiological functions. *Cereal Foods World* 46(5): 196–199.
- McGarry, J.D. (2002).** Banting lecture 2001: Dysregulation of fatty acid metabolism in the etiology of type 2 diabetes. *Diabetes* 51: 7–18.
- McCargar LJ, Clandinin MT, Fawcett DM, and Johnston JL. (1988)** Short-term changes in energy intake and serum insulin, neutral amino acids, and urinary catecholamine excretion in women. *Am J Clin Nutr* 47: 932–941.

- Mei, J., Sörhede-Winzell, M., Erlanson-Albertsson, C. (2002).** Plasma enterostatin: identification and release in rats in response to a meal. *Obes. Res.* 10: 688–694.
- Mikkelsen, P. B., S. Toubro, et al. (2000).** "Effect of fat-reduced diets on 24-h energy expenditure: comparisons between animal protein, vegetable protein, and carbohydrate." *Am J Clin Nutr* 72: 1135-1141.
- Möhlig, M., Koebnick, C., Weickert, M.O. et al. (2005).** Arabinoxylan-enriched meal increases serum ghrelin levels in healthy humans. *Horm. Metab. Res.* 37: 303–308.
- Möhlig, M., Spranger, J., Otto, B., Ristow, M., Tschop, M., Pfeiffer, A.F. (2002).** Euglycemic hyperinsulinemia, but not lipid infusion, decreases circulating ghrelin levels in humans. *J. Endocrinol. Invest.* 25: RC36–8.
- Monteleone, P., Bencivenga, R., Longobardi, N., Serritella, C., Maj, M. (2003).** Differential responses of circulating ghrelin to high-fat or high-carbohydrate meal in healthy women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 88: 5510–5514.
- Mooney KW, Cromwell GL (1995)** Effects of dietary chromium picolinate supplementation on growth, carcass characteristics, and accretion rates of carcass tissues in growing-finishing swine. *J Anim Sci* 73:3351–3357.
- Moran, T.H., Kinzig, K.P. (2004).** Gastrointestinal satiety signals II. Cholecystokinin. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver. Physiol.* 286: G183–188.
- Mortensen K, Christensen LL, Holst JJ, Orskov C.(2003)** GLP-1 and GIP are colocalized in a subset of endocrine cells in the small intestine. *Regul. Pept.* 114:189–196.
- Mössner, J., Grumann, M., Zeeh, J., Fischbach, W. (1992).** Influence of various nutrients and their mode of application on plasma cholecystokinin (CCK) bioactivity. *Clin. Invest.* 70: 125–129.
- Mourot, J., Thouvenot, P., Couet, C., Antoine, J.M., Krobicka, A., Debry, G. (1988).** Relationship between the rate of gastric emptying and glucose and insulin responses to starchy foods in young healthy adults. *Am. J. Clin. Nutr.* 48: 1035–1040.
- Murray, C.D., le Roux, C.W., Gouveia, C. et al. (2006).** The effect of different macronutrient infusions on appetite, ghrelin and peptide YY in parenterally fed patients. *Clin.Nutr.* 25: 626–633.
- Murphy KG, Bloom SR.** Gut hormones and the regulation of energy homeostasis. *Nature.*2006;444:854–859.
- Nedvidkova, J., Krykorkova, I., Bartak, Vol. et al. (2003).** Loss of meal-induced decrease in plasma ghrelin levels in patients with anorexia nervosa. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 88: 1678–1682.
- Newgard, C.B., Matschinsky, F.M. (2001).** Substrate control of insulin release. In:Jefferson LS., Cherrington AD, Goodman HM, editors. *The endocrine pancreas and regulation of metabolism.* Oxford, New York: Oxford University Press: 125–152.
- Noack R.** Two-year study of orlistat in the treatment of obesity. Program of the 79th Annual Meeting of The Endocrine Society, Minneapolis, MN, 1997 (Abstract 442).
- Okita, M., Inui, A., Baba, S., Kasuga, M. (1997).**Central cholinergic regulation ofpancreaticpolypeptide secretion in conscious dogs.*J Endocrinol* 154: 311–317.



- Oomura Y; Nakamura T; Sugimori M & Yamada Y. (1975).** Effect of free fatty acid on the rat lateral hypothalamic neurons. *Physiol Behav*, Vol. 14, No. 04, pp 483-486.
- Osaka T, Kobayashi A, Lee TH, Namba Y, Inoue S, Kimura S.** Lack of integrative control of heat production and heat loss after capsaicin administration. *Pflügers Arch.* 2000;440:440-445.
- Otto, B., Heldwein, W., Otto, C., Huptas, S., Parhofer, K.G. (2006).** Effect of a high-fat meal on the postprandial ghrelin response. *Am. J. Clin. Nutr.* 84: 664-665.
- Page TG, Southern LL, Ward TL, Thompson DLJ. (1993)** Effect of chromium picolinate on growth and serum and carcass traits of growing-finishing pigs. *J Anim Sci* 71:656-662.
- Parascandola, J.** Dinitrophenol and bioenergetics: An historical perspective. *Mol. Cell. Biochem.* 5, 69-77, 1974.
- Patel, Y.C. (1999).** Somatostatin and its receptor family. *Frontiers in Neuroendocrinology* 20: 157-198.
- Petrie, J.C., Bewsher, P.D., Mowat, J.A. & Stowers, J.M. (1975).** Metabolic effects of fenfluramine-a double-blind study. *Postgrad. med. J.*, 51, suppl. 1,139-144.
- Piers, L.S., Walker, K.Z., Stoney, R.M., Soares, M.J., O'Dea, K. (2002).** The Influence of the type of dietary fat on postprandial fat oxidation rates: monounsaturated (olive oil) vs saturated fat (cream). *International Journal of Obesity Related Metabolic Disorders.* 26: 814-821.
- Piers, L.S., Walker, K.Z., Stoney, R.M., Soares, M.J., O'Dea, K. (2003).** Substitution of saturated with monounsaturated fat in a 4-week diet affects body weight and composition of overweight and obese men: *Br.J.Nutr.*, Vol. 90, No. 3: 717-727.
- Pirozzo, S., Summerbell, C., Cameron, C., Glasziou, P. (2003).** Should we recommend low-fat diets for obesity? *Obes.Rev.*, Vol. 4, No. 2: 83-90.
- Prasad, C., Imamura, M., Debata, C., Svec, F., Sumar, N., Hermon-Taylor, J. (1999).** Hyperenterostatinemia in premenopausal obese women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 84: 937-941.
- Prentice AM, Poppitt SD.(1996).**Importance of energy density and macronutrients in the regulation of energy intake. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 20(Suppl 2):S18-23.
- Pool, Robert (2001).** Fat: Fighting the Obesity Epidemic. Oxford, UK: Oxford University Press.
- Porrini, M., Crovetti, R., Riso, P., Santangelo, A., Testolin, G. (1995).** Effects of physical and chemical characteristics of food on specific and general satiety. *Physiology & Behavior.* 57(3): 461-468.
- Porte D.J, Baskin D.G, Schwartz M.W.** Leptin and insulin action in the central nervous system. *Nutr. Rev.*2002;60:S20-S29.
- Raben A, Agerholm-Larsen L, Flint A, Holst JJ & Astrup (2003).** Meals with similar energy densities but rich in protein, fat, carbohydrate, or alcohol have different effects on energy expenditure and substrate metabolism but not on appetite and energy intake. *Am J Clin Nutr* 77, 91-100.
- Raben A, Holst JJ, Christensen NJ & Astrup A(1996)** Determinants of postprandial appetite sensations: macronutrient intake and glucose metabolism. *Int J Obes* 20, 161-169.

**Raben, A., Vasilaras, T.J., Moller, A.C., Astrup, A. (2002).** Sucrose compared with artificial sweeteners: different effects on ad libitum food intake and body weight after 10 wk of supplementation in overweight subjects. *Am J Clin Nutr* 76: 721–729.

**Ramsey J J, Ricki J Colman, Andrew G Swick, and Joseph W Kemnitz. (1998).** Energy expenditure, body composition, and glucose metabolism in lean and obese rhesus monkeys treated with ephedrine and caffeine. *Am J Clin Nutr* 68:42–51.

**Randle, P.J. (1998).** Regulatory interactions between lipids and carbohydrates: The glucose fatty acid cycle after 35 years. *Diabetes Metab Rev* 14: 263–83.

**Reda, TK, Geliebter, A, Pi-Sunyer,FX, (2002).** Amylin, food intake, and obesity. *Obes. Res.* 10:1087-91.

**Reid, M., Hetherington, M. (1997).** Relative effects of carbohydrates and proteins on satiety: a review of methodology. *Neurosci Biobehav Rev.* 21: 295–308.

**Reitsma J, Del Bufalo A, Pasotti E (1994).** The effects of gastrointestinal lipase inhibitor, orlistat, on serum lipids and lipoproteins in patients with primary hyperlipidaemia. *Eur J Clin Pharmacol* 46:405–410

**Ritter RC.(2004).** Increased food intake and CCK receptor antagonists: beyond abdominal vagal afferents. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 286: R991-993.

**Ritter RC.(2004).** Gastrointestinal mechanisms of satiation for food. *Physiol Behav* 81: 249-273.

**Roberts, S.B. (2000).** High-glycemic index foods, hunger and obesity: Is there a connection? *Nutrition Reviews* 58: 163–169.

**Robertson D, Frölich JC, Carr RK, Watson JT, Hollifield JW, Shand DG, Oates JA.** Effects of caffeine on plasma renin activity, catecholamines and blood pressure. *N Engl J Med.* 1978 Jan 26;298(4):181-6.

**Robertson, M.D., Mason, A.O., Frayn, K.N. (2002).** Timing of vagal stimulation affects postprandial lipid metabolism in humans. *Am J Clin Nutr.* 76: 71–77.

**Rodger, G. (2001).** Production and properties of mycoprotein as a meat alternative. *Food Technology.* 55(7): 36–38, 40, 41.

**Rogers PJ, Blundell JE (1989).** Separating the actions of sweetness and calories: effects of saccharin and carbohydrates on hunger and food intake in human subjects. *Physiol Behav* 45, 1093–1099.

**Rogers PJ, Carlyle JA, Hill AJ, Blundell JE (1988).** Uncoupling sweet taste and calories: comparison of the effects of glucose and three intense sweeteners on hunger and food intake. *Physiol Behav* 43, 547–552.

**Romon, M., Lebel, P., Velly, C., Marecaux, N., Fruchart, J.C., Dallongeville, J. (1999).** Leptin response to carbohydrate or fat meal and association with subsequent satiety and energy intake. *Am J Physiol.* 277: E855–861.

**Romon, M., Gomila, S., Hincker, P., Soudan, B., Dallongeville, J. (2006).** Influence of weight loss on plasma ghrelin responses to high-fat and high-carbohydrate test meals in obese women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 91: 1034–1041.



- Rolls, B. J. (1995)** Carbohydrates, fats and satiety. *Am. J. Clin. Nutr.* 61(suppl. 4):960S-967S.
- Rolls, B.J., Gnizak, N., Summerfelt, A., Laster, L.J. (1988).** Food intake in dieters and nondieters after a liquid meal containing medium-chain triglycerides. *American Journal of Clinical Nutrition.* 48: 66–71.
- Rossi, J., Santamaki, P., Airaksinen, M.S., Herzig, K. (2005).** Parasympathetic innervation and function of endocrine pancreas requires the glial cell line-derived factor family receptor  $\alpha 2$  (GFR $\alpha 2$ ). *Diabetes* 54: 1324–1330.
- Russek, M. (1971).** Hepatic receptors and the neurophysiological mechanisms controlling feeding behaviour. In *Neurosciences Research*, ed. Ehrenpreis, S. & Solnitzky, O.C., 4, pp. 213-282. London: Academic Press.
- Sabeh G, Bonessi JV, Sarver ME, Moses C, Danowski TS (1965)** Hydrocortisone and/or desiccated thyroid. *Metabolism* 14:603–611
- Sadler, M.J. (2004).** Meat alternatives market developments and health benefits. *Trends in Food-Science & Technology* 15(5): 250–260.
- Samaha, F.F. et al. (2003).** A low-carbohydrate as compared with a low-fat diet in severe obesity: *N.Engl.J.Med.*, Vol. 348, No. 21: 2074–2081.
- Sanchez, J., Oliver, P., Palou, A., Pico, C. (2004).** The inhibition of gastric ghrelin production by food intake in rats is dependent on the type of macronutrient. *Endocrinology* 145: 5049–5055.
- Schjoldager BT, Baldissera FG, Mortensen PE, Holst JJ, Christiansen J.** Oxyntomodulin: a potential hormone from the distal gut. Pharmacokinetics and effects on gastric acid and insulin secretion in man. *European Journal of Clinical Investigation.* 1988;18:499–503.
- Scheidegger K, O'Connell M, Robbins DC, Danforth EJ (1984).** Effects of chronic  $\beta$ -receptor stimulation on sympathetic nervous system activity, energy expenditure, and thyroid hormones. *J Clin Endocrinol Metab* 58:895–903.
- Schwartz M. W., S. C. Woods, D. Porta Jr., Randy J. Seeley and D. G. Baskin. (2000).** Central nervous system control of food intake. *Nature* 404, 661-671.
- Shekelle PG, Hardy ML, Morton SC, Maglione M, Mojica WA, Suttrop MJ, Rhodes SL, Jungvig L, Gagné J.** Efficacy and safety of ephedra and ephedrine for weight loss and athletic performance: a meta-analysis. *JAMA.* 2003 Mar 26;289(12):1537-45. Epub 2003
- Shiyya, T., Nakazato, M., Mizuta, M., Date, Y., Mondal, M.S., Tanaka M, Nozoe S.I., Hosoda H, Kangawa K., Matsukura S. 2002.** Plasma ghrelin levels in lean and obese humans and the effect of glucose on ghrelin secretion. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 87: 240–244.
- Simpson, R.W., McDonald, J., Wahlqvist, M.L., Atley, L., Outch, K. (1985).**Macronutrients have different metabolic effects in nondiabetics and diabetics. *Am J Clin Nutr.*42: 449–453.
- Skov AR, Toubro S, Ronn B, Holm L, Astrup A.** Randomized trial on protein vs carbohydrate in ad libitum fat reduced diet for the treatment of obesity. *Int J Obes* 23:528–536, 1999.
- Slavin, J.L. (2005).** Dietary fiber and body weight. *Nutrition.* 21: 411–418.
- Soares, M.J., Cummings, S.J., Mamo, J.C., Kenrick, M., Piers, L.S. (2004).** The acute effects of olive oil v. cream on postprandial thermogenesis and substrate oxidation in postmenopausal women: *Br.J.Nutr.*, Vol. 91, No. 2: 245–252.

**Sobhanial, A Badob, C Vissuzainec, M Buyseb, S Kermorgantb, J-P Laigneaub, S Attoubb, T Lehyb, D Heninc, M Mignona, M J M Lewinb .(2000).** Leptin secretion and leptin receptor in the human stomach . *Gut* ;47:178-183 .

**Sprague, J.E. and Culbertson, J.L.** Weight loss: An overview of anorexicagents. *Pharmacy Times* 63, 65–76, 1997.

**Spraul M, Ravussin E, Fontvieille AM, Rising R, Larson DE, Anderson EA.** Reduced sympathetic nervous activity. A potential mechanism predisposing to body weight gain. *J Clin Invest.*1993;92:1730–1735.

**Stanko RT, Tietze DL, Arch JE (1992).** Body composition, energy utilization, and nitrogen metabolism with a 4.25-MJ/d low-energy diet supplemented with pyruvate. *Am J Clin Nutr*56:630–635

**Stanley Scheindlin.** Obesity, Body Image and Diet Drugs, 100 Years of Change. *Mol. Inter. J.* 2008, vol., 8 (2), pp.64-69.

**Stein, D.T., Stevenson, B.E., Chester, M.W., Basit, M., Daniels, M.B., Turley, S.D. et al. (1997).** The insulinotropic potency of fatty acids is influenced profoundly by their chain length and degree of saturation. *J Clin Invest* 100: 398–403.

**Stern, L., Iqbal, N., Seshadri, P., Chicano, K.L., Daily, D.A., McGrory, J., Williams, M., Gracely, E.J., Samaha, F.F. (2004).** The effects of low-carbohydrate versus conventional weight loss diets in severely obese adults: one-year follow-up of a randomized trial: *Ann. Intern. Med.*, Vol. 140, No. 10: 778–785.

**Stubbs, R.J. (2001).** The effect of ingesting olestra-based foods on feeding behaviour and energy balance in humans. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition* 41: 363–386.

**Stubbs, R.J., et al. (1999).** Description and evaluation of an experimental model to examine changes in selection between high-protein, high-carbohydrate and high-fat foods in humans. *Eur J Clin Nutr*, 53(1):p. 13-21.

**Stubbs, R.J., Ritz, P., Coward, W.A., Prentice, A.M. (1995).** Covert manipulation of the ratio of dietary fat to carbohydrate and energy density: effect on food intake and energy balance in free-living men eating ad libitum. *American Journal of Clinical Nutrition* 62: 330–337.

**Tannaous dit El Khoury, D., Obeid, O., Azar, S.T., Hwalla, N. (2006).** Variations in postprandial ghrelin status following ingestion of high-carbohydrate, high-fat, and high-protein meals in males. *Ann. Nutr. Metab.* 50: 260–269.

**Tepper, B.J. (1999).** Does genetic sensitivity to PROP influence food preferences and body weight? *Appetite.* 32: 422.

**Thom E** 1996 Hydroxycitrate in the treatment of obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord* 20[Suppl 4]:75 (Abstract) .

**Thomas, F.B., Mazzaferri, E.L., Crockett, S.E., Mekhjian, H.S., Gruemer, H.D., Cataland, S. (1976).** Stimulation of secretion of gastric inhibitory polypeptide and insulin by intraduodenal amino acid perfusion. *Gastroenterology.* 70: 523–527.

**Thomsen, C., Rasmussen, O., Lousen, T., Holst, J.J., Fenselau, S., Schrezenmeir, J., Hermansen, K. (1999).** Differential effects of saturated and monounsaturated fatty acids on postprandial lipemia and incretin responses in healthy subjects. *Am. J. Clin. Nutr.* 69: 1135–1143.

- Trinick, T.R., Laker, M.F., Johnston, D.G., Keir, M., Buchanan, K.D., Alberti, K.G. (1986).** Effect of guar on second-meal glucose tolerance in normal man. *Clin Sci (Lond)*. 71: 49–55.
- Turnbull WH, Walton J & Leeds AR (1993):** Acute effects of mycoprotein on subsequent energy intake and appetite variables. *Am. J. Clin. Nutr.*58, 507-512.
- Uhe AM, Collier GR & O'Dea K (1992):** A comparison of the effects of beef, chicken and fish protein on satiety and amino acid profiles in lean male subjects. *J. Nutr.* 122, 467-472.
- Ullrich, I.H., Albrink, M.J. (1985).** The effect of dietary fiber and other factors on insulin response: role in obesity. *J Environ Pathol Toxicol Oncol.* 5: 137–155.
- van Amelsvoort JMM, van Stratum P, Kraal JH, Lussen- berg RN & Houtsmuler UMT (1989):** Effects of varying the carbohydrate: fat ratio in a hot lunch on postprandial variables in male volunteers. *Br. J. Nutr.* 61, 267±283.
- van Hulst, K.L., Nieuwenhuis, M.G., Höppener, J.W., Lips, C.J., Blankenstein, M.A. (1996).** Lack of islet amyloid polypeptide/amylin-immunoreactivity in urine collected from healthy volunteers after ingestion of a carbohydrate-rich meal. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 104: 177–179.
- Vaz M, Jennings G, Turner A, Cox H, Lambert G, Esler M.(1997).** Regional sympathetic nervous activity and oxygen consumption in obese normotensive human subjects. *Circulation* 96:3423–3429.
- von Post-Skagegård, M., Vessby, B., Karlström, B. (2006).** Glucose and insulin responses in healthy women after intake of composite meals containing cod-, milk-, and soy protein. *Eur J Clin Nutr.* 60: 949–954.
- Voizzo, R., Baker, B., Wittert, G.A., Wishart, J.M., Morris, H., Horowitz, M., Chapman, I. (2002).** Glycemic, hormone, and appetite responses to monosaccharide ingestion in patients with type 2 diabetes. *Metabolism.* 51: 949–957.
- Voizzo, R., Wittert, G., Cocchiario, C., Tan, W.C., Mudge, J., Fraser, R., Chapman, I. (2003).** Similar effects of foods high in protein, carbohydrate and fat on subsequent spontaneous food intake in healthy individuals. *Appetite* 40: 101–107.
- Weickert, M.O., Spranger, J., Holst, J.J., Otto, B., Koebnick, C., Mohlig, M., Pfeiffer, A.F. (2006).** Wheat-fibre-induced changes of postprandial peptide YY and ghrelin responses are not associated with acute alterations of satiety. *Br. J. Nutr.* 96: 795–798.
- Weinberg R.B., M.S. Spector.** Structural properties and lipid binding of human apolipoprotein A-IV., *J. Biol. Chem.*, 260 (1985), pp. 4914–4921.
- Weinberg, R.B., Dantzker, C., Patton, C.S. (1990).** Sensitivity of serum apolipoprotein AIV levels to changes in dietary fat content. *Gastroenterology.* 98: 17–24.
- Weintraub M.** "Long-term weight control: The National Heart, Lung, and Blood Institute funded multimodal intervention study". *Clin. Pharmacol. Ther.*1992, 51 (5): 581–5.
- Westerterp-Plantenga, M. S., Kempen, K. P., & Saris, W. H. (1998).** Determinants of weight maintenance in women after diet-induced weight reduction. *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders*, 22, 1–6.
- Willett, W.C. (1998).** Is dietary fat a major determinant of body fat? *Am.J.Clin.Nutr.*, Vol. 67, No. 3, Suppl: 556S–562S.
- William-Olsson T** 1985 alpha-Glucosidase inhibition in obesity. *Acta Med Scand* 706:1–39

**Williamson, D.A., Geiselman, P.J., Lovejoy, J., Greenway, F., Volaufova, J., Martin, C.K., Arnett, C., Ortego, L. (2006).** Effects of consuming mycoprotein, tofu or chicken upon subsequent eating behaviour, hunger and safety. *Appetite* 46(1): 41–48.

**Wilson JH, Lamberts SW.** The effect of triiodothyronine on weight loss and nitrogen balance of obese patients on a very-low-calorie liquid-formula diet *Int J Obes.* 1981;5(3):279-82.

**Wolever TM, Hegele RA, Connelly PW, Ransom TP, Story JA, Furumoto EJ and Jenkins DJ, (1997).** Long-term effect of soluble-fiber foods on postprandial fat metabolism in dyslipidemic subjects with apo E3 and apo E4 genotypes. *American Journal of Clinical Nutrition*, 66, 584-590.

**Wolever, T.M. (2000).** Dietary carbohydrates and insulin action in humans. *Br J Nutr.* 83 Suppl 1: S97–102.

**World Health Organization.** [Accessed: November 25,2011] Obesity and Overweight Fact sheet number 311. Web Page :<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/index.html>.

**Wren AM, Seal LJ, Cohen MA, Brynes AE, Frost GS, Murphy KG, Dhillo WS, Ghatei MA, Bloom SR.** Ghrelin enhances appetite and increases food intake in humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001 Dec;86(12):5992.

**Wren, A.M., Seal, L.J., Cohen, M.A., Brynes, A.E., Frost, G.S., Murphy, K.G., Dhillo, W.S., Ghatei, M.A., Bloom, S.R. (2001).** Ghrelin enhances appetite and increases food intake in humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 86: 5992.

**Wymelbeke, V. van, Himaya, A., Louis-Sylvestre, J., Fantino, M. (1998).** Influence of dietary medium-chain and long-chain triacylglycerols on the control of food intake in men. *American Journal of Clinical Nutrition.* 68, 226–234.

**Wynne, K., Stanley, S., Bloom, S. (2004).** The gut and regulation of body weight. *J Clin Endocrinol Metab* 89: 2576–2582.

**Yancy, W.S., Jr., Olsen, M.K., Guyton, J.R., Bakst, R.P., Westman, E.C. (2004).** A low-carbohydrate, ketogenic diet versus a low-fat diet to treat obesity and hyperlipidemia: a randomized, controlled trial. *Ann.Intern.Med.*, Vol. 140, No. 10: 769–777.

**Yoshioka M, Imanaga M, Ueyama H, Yamane M, Kubo Y, et al. (2004)** Maximum tolerable dose of red pepper decreases fat intake independently of spicy sensation in the mouth. *Br J Nutr* 91: 991–995.

**Young JB, Landsberg L.** Impaired suppression of sympathetic activity during fasting in the gold thioglucose-treated mouse. *J Clin Invest.* 1980 May;65(5):1086–1094.

**Yu-Poth, S., Zhao, G., Etherton, T., Naglak, M., Jonnalagadda, S., Kris-Etherton, P.M. (1999).** Effects of the National Cholesterol Education Program's Step I and Step II dietary 159.

**Zhang JV, Ren PG, Avsian-Kretchmer O, Luo CW, Rauch R, Klein C, et al.(2005)** Obestatin, a peptide encoded by the ghrelin gene, opposes ghrelin's effects on food intake. *Science.* 310:996–999.

*Arab Journal of*  
**Food & Nutrition**

**Volume 14, Supplement (1), 2015**



Arab Journal of Food & Nutrition  
Volume 14, Supplement (1), 2015





# المجلة العربية للغذاء والتغذية

مجلة فصلية محكمة يصدرها المركز العربي للتغذية

السنة الرابعة عشرة - ملحق رقم (١) - ٢٠١٥ م

مضادات السمنة بين الحقيقة والخيال

أ. د. عادل حلمي علي شحاته

