

ชื่อเรื่อง: โรคอ้วนและแนวทางการรักษาด้วยยา

ชื่อผู้เขียน: ญญ.พิชาวีร์ โควเศรษฐพล และ รศ.ญญ.สุณี เลิศสินอุดม (คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น)

คำสำคัญ: โรคอ้วน, ยาลดน้ำหนัก

จำนวนหน่วยกิตการศึกษา 3 หน่วย

บทคัดย่อ

โรคอ้วน คือ ภาวะที่ร่างกายมีการสะสมไขมันมากเกินไปกว่าปกติ หรือมากเกินไปที่ร่างกายจะเผาผลาญ จึงสะสมพลังงานที่เหลือเอาไว้ในรูปของไขมันตามอวัยวะต่าง ๆ ซึ่งมีความเสี่ยงต่อการเกิดปัญหาสุขภาพ และเป็นสาเหตุของการเกิดโรคเรื้อรังต่าง ๆ เช่น โรคความดันโลหิตสูง โรคเบาหวานชนิดที่ 2 โรคหลอดเลือดหัวใจ โรคไขมันในเลือดผิดปกติ โรคอ้วนสามารถพิจารณาได้จากค่าดัชนีมวลกาย (Body Mass Index: BMI) โดย WHO ได้กำหนดเกณฑ์การวินิจฉัยโรคอ้วนคือผู้ที่มีค่า BMI ตั้งแต่ 30 kg/m² ขึ้นไป โรคอ้วนมีสาเหตุจากหลายประการ เช่น พันธุกรรม ความผิดปกติของการควบคุมความหิว-อิ่ม ระบบต่อมไร้ท่อ ปัจจัยด้านจิตวิทยา หรือการได้รับยาบางชนิด โรคอ้วนอาจส่งผลกระทบต่อสุขภาพในด้านต่าง ๆ เช่น โรคไม่ติดต่อเรื้อรัง ความผิดปกติของระบบสืบพันธุ์ ภาวะเมแทบอลิซึมอินโดรม โรคเกี่ยวกับระบบทางเดินหายใจ หรือส่งผลต่อจิตใจได้ การจัดการโรคอ้วนสามารถทำได้โดยการปรับเปลี่ยนพฤติกรรมรับประทานอาหาร โดยลดพลังงานจากการบริโภคอาหารเด็มน้อย 500-1,000 kcal/day จากปกติ การออกกำลังกายสม่ำเสมอ การรักษาด้วยยา หรือการผ่าตัด เป็นต้น โดยจะพิจารณาให้ผู้ป่วยโรคอ้วนได้รับการรักษาด้วยยาเมื่อมีค่า BMI ≥ 30 kg/m² หรือ BMI ≥ 27 kg/m² ร่วมกับมีโรคอื่นร่วมอื่นที่สัมพันธ์กับโรคอ้วน บทความนี้ได้รวบรวมข้อมูลต่าง ๆ เกี่ยวกับยาที่ได้รับรองสำหรับการลดน้ำหนักในปัจจุบัน เพื่อเป็นแนวทางในการพิจารณาเลือกใช้อย่างเหมาะสม

วัตถุประสงค์

1. เพื่อให้ทราบถึงแนวทางการรักษาโรคอ้วนในปัจจุบัน
2. เพื่อให้ทราบถึงข้อมูลทั่วไปเกี่ยวกับยารักษาโรคอ้วน ได้แก่ กลไกการออกฤทธิ์ ข้อบ่งใช้ ข้อห้ามใช้
3. เพื่อให้ทราบถึงประสิทธิภาพของยารักษาโรคอ้วนชนิดต่าง ๆ

บทนำ

โรคอ้วน คือ ภาวะที่ร่างกายมีการสะสมไขมันมากเกินไปกว่าปกติหรือมากเกินไปที่ร่างกายจะเผาผลาญ จึงสะสมพลังงานที่เหลือเอาไว้ในรูปของไขมันตามอวัยวะต่าง ๆ ซึ่งมีความเสี่ยงต่อการเกิดปัญหาสุขภาพ และเป็นสาเหตุของการเกิดโรคเรื้อรังต่าง ๆ เช่น โรคความดันโลหิตสูง โรคเบาหวานชนิดที่ 2 โรคหลอดเลือดหัวใจ โรคไขมันในเลือดผิดปกติ เป็นต้น¹

การวินิจฉัยโรคอ้วน สามารถพิจารณาได้จากค่าดัชนีมวลกาย (Body Mass Index: BMI) หน่วย kg/m² ซึ่งสามารถคำนวณได้จากอัตราส่วนของน้ำหนักตัวในหน่วยกิโลกรัม ต่อส่วนสูงในหน่วยเมตรยกกำลังสอง องค์การ

อนามัยโลก (the World Health Organization: WHO) ได้กำหนดเกณฑ์การวินิจฉัยโรคอ้วนคือผู้ที่มีค่า BMI ตั้งแต่ 30 kg/m² ขึ้นไป ซึ่งแตกต่างกับเกณฑ์การวินิจฉัยโรคอ้วนโดย the Regional Office for the Western Pacific (WPRO) ซึ่งเป็นเกณฑ์สำหรับประชากรในประเทศในกลุ่มเอเชียแปซิฟิก กำหนดให้โรคอ้วนคือผู้ที่มีค่า BMI ตั้งแต่ 25 kg/m² ขึ้นไป² ดังแสดงรายละเอียดในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 เกณฑ์การวินิจฉัยโรคอ้วนโดยค่าดัชนีมวลกายของ WHO และ WPRO

WHO criteria (kg/m ²)		WPRO criteria (kg/m ²)	
Underweight	< 18.5	Underweight	< 18.5
Normal weight	18.5-24.9	Normal weight	18.5-22.9
Overweight	25.0-29.9	Overweight	≥23.0
Obesity class I	30.0-34.9	At risk	23.0-24.9
Obesity class II	35.0-39.9	Obesity class I	25.0-29.9
Obesity class III	≥ 40.0	Obesity class II	≥ 30.0

สถานการณ์โรคอ้วน^{3,4}

จากสถานการณ์ทั่วโลก ภาวะน้ำหนักเกินหรือโรคอ้วนเป็นปัญหาทางสาธารณสุขของประชาคมโลกและเป็นปัจจัยเสี่ยงที่ก่อให้เกิดผลกระทบทั้งด้านสุขภาพ และความสูญเสียทางด้านเศรษฐกิจ

ข้อมูลจากองค์กร World Obesity Federation ภายใต้ WHO คาดการณ์ว่าในปี ค.ศ.2035 จะมีมีประชากรโลกที่อายุ 20 ปีขึ้นไป จำนวน 1.5 พันล้านคนเป็นโรคอ้วน โดยพบในเพศชาย 690 ล้านคน (คิดเป็นร้อยละ 23 ของประชากรเพศชาย) และเพศหญิง 842 ล้านคน (คิดเป็นร้อยละ 27 ของประชากรเพศหญิง)

ความชุกของโรคอ้วนในประชากรไทยเมื่อเปรียบเทียบกับในกลุ่มประเทศอาเซียน พบว่าประเทศไทยมีประชากรที่มีภาวะอ้วนคิดเป็นร้อยละ 48.28 คิดเป็นเป็นอันดับ 2 ใน 10 ประเทศอาเซียนรองจากมาเลเซีย ผลการสำรวจสุขภาพประชาชนไทยโดยการตรวจร่างกาย ครั้งที่ 6 พ.ศ. 2562 – 2563 พบว่าความชุกของภาวะอ้วน (BMI ≥ 25 kg/m²) ในประชาชนไทยอายุ 15 ปีขึ้นไปมีร้อยละ 42.2 จากการสำรวจประชากรจำนวน 22,459 ราย ซึ่งพบในชายร้อยละ 37.8 (n=9,390) และหญิงร้อยละ 46.4 (n=13,069) โดยพบความชุกในเขตเทศบาลสูงกว่านอกเขตฯ (ในชายร้อยละ 41.5 และ 35.9 ในหญิงร้อยละ 47.8 และ 45.5 ตามลำดับ) โดยผู้ชายในภาคกลางและกรุงเทพมหานครมีสัดส่วนสูงสุด สำหรับผู้หญิงทุกภาคมีสัดส่วนไม่ต่างกันมาก

สาเหตุของโรคอ้วนและภาวะน้ำหนักตัวเกิน⁵

สาเหตุของโรคอ้วน และภาวะน้ำหนักตัวเกิน เกิดจากการเสียสมดุลของพลังงานที่ร่างกายได้รับและพลังงานที่ร่างกายใช้ไปในแต่ละวัน โดยปัจจัยที่มีผลต่อสมดุลดังกล่าวสามารถแบ่งได้ประเภทย่อยได้ดังนี้

Genetic causes ความผิดปกติของยีนที่เกี่ยวข้องต่อระบบการควบคุมความอยากอาหารและน้ำหนักส่งผลให้เกิดโรคอ้วน โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วยโรคอ้วนรุนแรง หรือโรคอ้วนรุนแรงที่เกิดในผู้ที่มีอายุน้อย ซึ่งผู้ป่วยมักจะมีภาวะแทรกซ้อนตามมา จากการศึกษาทางระบาดวิทยาพบว่า ผู้ที่มีปัญหาโรคอ้วนนั้นมักจะมีคนในครอบครัวมีรูปร่างอ้วนด้วยเช่นกัน โดยพบได้มากถึง 40-70% ของผู้ป่วยโรคอ้วนทั้งหมด⁵

Neurological and Endocrine⁶ ระบบประสาทส่วนกลางมีบทบาทสำคัญในการควบคุมการรับประทานอาหาร ผ่านทางการติดต่อสื่อสารกันระหว่างระบบทางเดินอาหาร และสมอง (gut-brain axis) โดยมี leptin-melanocortin pathway บริเวณสมองส่วน hypothalamus เป็นตัวสำคัญในการควบคุมสมดุลพลังงาน สัญญาณจากร่างกายส่งผ่านจากเนื้อเยื่อและอวัยวะต่าง ๆ เช่น จากทางเดินอาหารโดยมีฮอร์โมน ghrelin, peptide YY (PYY), cholecystokinin (CCK), glucagon-like peptide 1 (GLP-1) ฮอร์โมนจากตับอ่อน เช่น insulin, ฮอร์โมนจากเนื้อเยื่อไขมัน เช่น leptin และ adiponectin

Psychological ปัจจัยทางด้านจิตวิทยามีบทบาทสำคัญต่อพฤติกรรมกรรมการรับประทานอาหารที่ผิดปกติ ส่งผลต่อการเพิ่มขึ้นของน้ำหนักตัว เช่น พฤติกรรมการรับประทานอาหารที่มากเกินไป ความเชื่อหรือทัศนคติที่ไม่ดีเกี่ยวกับตัวเองและการรับประทานอาหาร หรือการรับประทานอาหารเพื่อหลีกเลี่ยงต่ออารมณ์หรือความรู้สึกไม่สบาย เนื่องจากการรับประทานอาหารช่วยให้ผ่อนคลายได้ เป็นต้น

Drug-Induced การใช้ยาบางชนิดอาจมีผลในการเพิ่มน้ำหนักตัว เช่น ยาในกลุ่ม tricyclic antidepressant ยาแก้ชัก ยาคุมกำเนิดรูปแบบรับประทาน ยาในกลุ่ม corticosteroid ยารักษาโรคเบาหวาน (เช่นกลุ่ม sulfonylureas, thiazolidinediones) ยาในกลุ่ม beta-blocker เป็นต้น

พยาธิสรีรวิทยาของโรคอ้วน^{7,8}

การเกิดโรคอ้วนนั้นเป็นกระบวนการที่เกิดขึ้นอย่างช้า ๆ จากการสะสมของพลังงานส่วนเกินเป็นเวลานาน อวัยวะต่าง ๆ ของร่างกาย เช่น กล้ามเนื้อ ตับ และเนื้อเยื่ออื่น ๆ จะมีการเพิ่มขนาดขึ้น และมีการสะสมของไขมันในรูปของ triglycerides ในเซลล์ไขมันเพิ่มขึ้น โดยทั่วไปแล้วเมื่อปริมาณไขมันในร่างกายเพิ่มมากขึ้นจะเริ่มมีการสะสมในเซลล์ไขมันชนิด white adipocytes ในบริเวณชั้นไขมันใต้ผิวหนังเป็นหลัก แต่เมื่อมีการสะสมไขมันเพิ่มมากขึ้นไปอีกก็จะเริ่มมีการสะสมเข้าไปยังส่วนอื่น ๆ ของร่างกายร่วมด้วย เช่น ไขมันที่สะสมที่บริเวณอวัยวะภายในของร่างกาย (visceral adipose tissue) ซึ่งมีบทบาทเกี่ยวข้องกับโรคต่าง ๆ เช่น การมีภาวะความดันโลหิตสูงในคนอ้วน โรคกรดไหลย้อน และเสี่ยงต่อการเกิดโรคเมตาบอลิกหรือการเกิดโรคเบาหวาน หรือกรณีของไขมันที่สะสมในเนื้อเยื่อรอบ ๆ คอ อาจทำให้ทางเดินหายใจแคบลงและเกิดภาวะหยุดหายใจขณะหลับ (obstructive sleep apnea) ได้

ผลกระทบต่อสุขภาพของโรคอ้วน⁹

ผลกระทบต่อสุขภาพของโรคอ้วนแบ่งเป็น 4 กลุ่ม ดังนี้

1. กลุ่มโรคเรื้อรังที่สัมพันธ์กับโรคอ้วน ได้แก่ โรคความดันโลหิตสูง โรคหัวใจและหลอดเลือด โรคมะเร็งบางชนิด โรคนิ่วในถุงน้ำดี โรคตับอักเสบจากไขมันสะสม (Non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)
2. กลุ่มที่มีความผิดปกติของต่อมไร้ท่อและการเผาผลาญพลังงาน ได้แก่ โรคเบาหวานชนิดที่ 2 ภาวะไขมันผิดปกติ (dyslipidemia) ความผิดปกติในระบบสืบพันธุ์ (เช่น กลุ่มอาการถุงน้ำรังไข่ ฮอร์โมนระบบสืบพันธุ์ผิดปกติ) ภาวะเมแทบอลิกซินโดรม โรคเกาต์
3. กลุ่มโรคหรือภาวะที่เกิดจากน้ำหนักและไขมันที่มากเกินไป ได้แก่ โรคข้อเสื่อม โรคเกี่ยวกับระบบทางเดินหายใจ (เช่น นอนกรน, Obstructive sleep apnea) และปัญหาอื่น ๆ เช่น พบโรคผิวหนังได้มากกว่าปกติ อาทิ เชื้อรา moniliasis บริเวณ ไตรารวม รักแร้และขาหนีบ ผิวหนังบริเวณรอบคอและรักแร้ เป็นปื้นดำ เรียกว่า acanthosis nigricans
4. กลุ่มปัญหาทางสังคมและจิตใจที่สัมพันธ์กับโรคอ้วน เช่น ความผิดปกติทางจิตใจ อาจทำให้เปลี่ยนแปลงพฤติกรรม การรับประทานอาหารมากขึ้น อาจรู้สึกท้อแท้ มีปมด้อยเวลาเข้าสู่สังคม

แนวทางการรักษาโรคอ้วน¹⁰

1. การปรับเปลี่ยนพฤติกรรมมารับประทาน แนะนำให้ลดพลังงานจากการบริโภคอาหารเดิมอย่างน้อย 500-1,000 kcal/day จากปกติ หรือโดยทั่วไปหมายถึงอาหารที่ให้พลังงาน 1,200 kcal/day โดยจำกัดการรับประทานอาหารประเภทคาร์โบไฮเดรตและไขมัน เพิ่มการรับประทานอาหารจำพวกกากใย และอาหารเมดิเตอร์เรเนียน (ได้แก่ ผัก ผลไม้ ถั่วเปลือกแข็ง ถั่วเมล็ดแห้ง ซีเรียล ธัญพืช ปลา และหลีกเลี่ยงอาหารที่ผ่านกระบวนการแปรรูป)

2. การออกกำลังกาย แนะนำให้ผู้ป่วยโรคอ้วนออกกำลังกายระดับปานกลาง คือมีร้อยละอัตราการเต้นของหัวใจเมื่อเทียบกับอัตราการเต้นของหัวใจสูงสุด (maximum heart rate; %HRmax) เท่ากับร้อยละ 55-69 อย่างน้อย 150-300 นาที/สัปดาห์ หรือออกกำลังกายระดับหนัก คือมี %HRmax เท่ากับร้อยละ 70-89 อย่างน้อย 75-150 นาที/สัปดาห์ โดยสามารถคำนวณอัตราการเต้นของหัวใจสูงสุดได้จาก

$$\text{อัตราการเต้นของหัวใจสูงสุดของแต่ละอายุ} = 220 - \text{อายุ (ปี)}$$

ยกตัวอย่างเช่น หากผู้ป่วยมีอายุ 27 ปี จะมี HRmax เท่ากับ $220 - 27 = 193$ ครั้ง/นาที หากต้องการออกกำลังกายระดับปานกลาง จะต้องทำกิจกรรมให้มีหัวใจเต้นแรงเท่ากับ 106-133 ครั้ง/นาที (นำ 55-69% มาคูณกับ 193) นอกจากนี้ยังสามารถทดสอบระดับความหนักของการออกกำลังกายด้วยการพูด เช่น การออกกำลังกายอาจทำให้สามารถพูดเป็นประโยคได้ หรือพูดได้เป็นคำ ๆ ในการออกกำลังกายระดับปานกลาง และระดับหนักตามลำดับ อย่างไรก็ตามผู้ป่วยที่มีโรคประจำตัวอื่นร่วมด้วยควรได้รับการดูแลจากแพทย์เพื่อประเมินความพร้อมในการทำกิจกรรม

3. Pharmacotherapy พิจารณาให้ยาในกรณีที่ผู้ป่วยมีค่า BMI ≥ 30 kg/m² หรือในผู้ป่วยที่มีค่า BMI ≥ 27 kg/m² และมีโรคอื่นร่วมด้วย (ได้แก่ โรคหัวใจขาดเลือด โรคเบาหวานชนิดที่ 2 โรคความดันโลหิตสูง โรคไขมันในเลือดผิดปกติ โรคหยุดหายใจขณะหลับ) ปัจจุบันมีมียาหลายชนิดที่ได้รับการรับรองให้ใช้สำหรับการลดน้ำหนัก โดยมักจะมีกลไกการออกฤทธิ์ที่เกี่ยวข้องกับการลดการดูดซึมสารอาหารประเภทไขมัน ลดความอยากอาหาร การปรับสมดุลฮอร์โมน การเพิ่มการเผาผลาญพลังงาน เป็นต้น ซึ่งการเลือกให้ยาจำเป็นต้องพิจารณาความเหมาะสมในแต่ละรายเพื่อให้เกิดประโยชน์สูงสุด และควรได้รับการประเมินผลลัพธ์จากการใช้ยาอย่างสม่ำเสมอ

4. การผ่าตัด Bariatric surgery คือกระบวนการผ่าตัดที่ใช้ในการรักษาโรคอ้วน มีข้อบ่งชี้ในผู้ป่วยที่มีค่า BMI ≥ 40 kg/m² หรือในผู้ป่วยที่มีค่า BMI ≥ 35 kg/m² และมีโรคร่วมที่สัมพันธ์กับโรคอ้วน แต่ในผู้ป่วยเอเชียซึ่งมีรูปร่างเล็กกว่าผู้ป่วยเชื้อชาติอเมริกันหรือยุโรป จึงกำหนดข้อบ่งชี้ในการผ่าตัด คือค่า BMI > 37.5 kg/m² หรือในผู้ป่วยที่มีค่า BMI > 32.5 kg/m² และมีโรคร่วมที่สัมพันธ์กับโรคอ้วน¹¹

ปัจจุบันการรักษาโรคอ้วนด้วยการผ่าตัดสามารถแบ่งออกได้เป็น 2 กลุ่ม ได้แก่ 1) กลุ่มที่ผ่าตัดเพื่อลดขนาดกระเพาะอาหาร (Restrictive procedure) เช่น การรัดกระเพาะอาหาร (Gastric Banding) และการตัดกระเพาะอาหาร (Sleeve Gastrectomy) และ 2) กลุ่มที่ผ่าตัดเพื่อลดขนาดกระเพาะอาหารและการดูดซึม (Combined Restrictive and Mal-absorptive procedure) เช่น Roux-en-Y gastric bypass (การตัดกระเพาะอาหารร่วมกับการบายพาส/ลดการดูดซึม) จากการศึกษา SOS trial พบว่าผู้ป่วยโรคอ้วนอายุเฉลี่ย 48 ปี และมีค่า BMI เฉลี่ย 41 kg/m² ในกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยการผ่าตัด ภายหลังการผ่าตัดไปแล้ว 2 ปี พบว่ามีน้ำหนักตัวลดลงร้อยละ 23.4 และเมื่อติดตามไปเป็นระยะเวลา 10 ปี พบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดยังคงมีน้ำหนักตัวลดลงถึงร้อยละ 16.1 ในขณะที่กลุ่มควบคุมมีน้ำหนักตัวเพิ่มขึ้นถึงร้อยละ 1.6¹²

5. Psychologic management จิตบำบัดเป็นการสร้างการรับรู้และเข้าใจในอาการของโรค จุดประสงค์หลักเพื่อช่วยให้ผู้ป่วยสามารถควบคุมอารมณ์ด้านลบที่ส่งผลให้เกิดอาการของโรคได้ เช่น จิตบำบัดรูปแบบ Cognitive Behavioral Therapy (CBT) เป็นการบำบัดที่จะสอนให้ผู้ป่วยเข้าใจสาเหตุของอารมณ์และพฤติกรรมด้านลบที่ทำให้เกิดอาการ ซึ่งจะสามารถช่วยลดความเครียด กังวล และช่วยปรับพฤติกรรมการกินให้ดีขึ้นได้

6. การป้องกันและรักษาโรคร่วมอื่น ๆ ผู้ป่วยโรคอ้วนมักมีโรคร่วมอื่นซึ่งมีความเกี่ยวข้องกันซึ่งควรได้รับการจัดการอย่างเหมาะสม เช่น ภาวะไขมันในเลือดผิดปกติ เบาหวานชนิดที่ 2 ความดันโลหิตสูง ภาวะหยุดหายใจขณะหลับ และการจัดการทางอารมณ์ เป็นต้น

Pharmacotherapy treatment

ชนิดของยารักษาโรคอ้วน สามารถแบ่งได้เป็น 4 กลุ่ม ดังนี้

1. Appetite suppressants เป็นยากลุ่มที่ออกฤทธิ์ที่ระบบประสาทส่วนกลางเพื่อควบคุมความหิว ทำให้รู้สึกอิ่ม เช่น phentermine, diethylpropion, phenylpropanolamine, benzphetamine, mazindol และ

phendimetrazine โดยยากลุ่มนี้จะออกฤทธิ์กระตุ้นการหลั่งสาร noradrenaline ในสมองส่วนไฮโปทาลามัส ส่งผลให้ลดความอยากอาหาร

2. Thermogenic agents เป็นยากลุ่มที่ช่วยทำให้เกิดความอยากอาหารลดลง ร่วมกับการเพิ่มการเผาผลาญพลังงาน ได้แก่ ยากลุ่ม adrenergic agonist เช่น ephedrine-caffeine

3. Digestion inhibitors เป็นยาที่ออกฤทธิ์ยับยั้งการดูดซึมโดยเฉพาะอาหารพวกไขมัน ได้แก่ lipase inhibitor เช่น orlistat

4. Hormonal manipulation ได้แก่ ยากลุ่ม leptin analogue, neuropeptide Y antagonist, cholecystokinin, glucagon และ glucagon-like peptide-1

จากแนวทางการรักษา European Guidelines for Obesity Management in Adults 2016 แนะนำให้เริ่มยารักษาโรคอ้วนในผู้ป่วยที่มีค่า BMI ≥ 30 kg/m² หรือในผู้ป่วยที่มีค่า BMI ≥ 27 kg/m² และมีโรคอื่นร่วมอื่นที่สัมพันธ์กับโรคอ้วน (ได้แก่ โรคหัวใจขาดเลือด โรคเบาหวานชนิดที่ 2 โรคความดันโลหิตสูง โรคไขมันในเลือดผิดปกติ โรคหยุดหายใจขณะหลับ) โดยมีรายการยาที่ได้รับการรับรองในปัจจุบันสำหรับรักษาโรคอ้วน¹³ ดังแสดงในตารางที่ 2

ตารางที่ 2 รายการยาที่ถูกรับรองโดย USFDA ในการรักษาโรคอ้วน Approved Anti-Obesity Medications (ดัดแปลงจาก Feingold KR, 2021)

ชื่อยา	ปีที่ได้รับการรับรอง	กลไกการออกฤทธิ์
Approved for short-term use		
Phentermine	1959	กระตุ้นระบบประสาท sympathetic, กดความอยากอาหาร
Approved for long-term use		
Orlistat	1999	ยับยั้งเอนไซม์ pancreatic lipase
Phentermine/topiramate	2012	กดความอยากอาหาร และพฤติกรรม binge eating
Bupropion/naltrexone	2014	ยับยั้งการเก็บกลับของ dopamine/norepinephrine และเป็น antagonist ของตัวรับ opioid
Liraglutide 3 mg	2014	GLP-1 receptor agonist / Decreases appetite, increases fullness, increases satiety
Setmelanotide	2020	กระตุ้น Melanocortin-4-receptor, กดความอยากอาหาร
Semaglutide 2.4 mg	2021	GLP-1 receptor agonist / Decreases appetite, increases fullness, increases satiety

ปัจจุบันมียาหลายชนิดที่ถูกถอนทะเบียนออกจากตลาด เช่น fenfluramine และ dexfenfluramine เนื่องจากพบว่าเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดลิ้นหัวใจรั่ว และ pulmonary hypertension ยาที่มีส่วนประกอบของ phenylpropanolamine มีรายงานการเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเลือดออกในสมอง rimonabant เพิ่มความเสี่ยงต่อภาวะซึมเศร้าและการฆ่าตัวตาย รวมทั้ง sibutramine ยังมีการศึกษาพบว่าเพิ่มความเสี่ยงต่อโรคหัวใจและหลอดเลือด เช่น ความดันโลหิตสูง เพิ่มอัตราการเต้นของหัวใจ QT prolongation หัวใจเต้นผิดจังหวะได้¹⁴

ส่วนยาที่ยังได้รับการรับรองให้ใช้สำหรับลดน้ำหนักในปัจจุบัน ที่ได้รับการขึ้นทะเบียนเป็นยาลดน้ำหนัก มีรายละเอียดดังนี้

1. Orlistat

Orlistat ได้รับการรับรองจาก USFDA เมื่อปี ค.ศ. 1999 ในข้อบ่งใช้เพื่อลดความอ้วนหรือควบคุมน้ำหนักตัว เป็นยาลดความอ้วนที่มีกลไกการออกฤทธิ์โดยการยับยั้งเอนไซม์ gastric lipase (สร้างมาจากกระเพาะอาหาร) และ pancreatic lipase (สร้างมาจากตับอ่อน) เอนไซม์เหล่านี้ทำหน้าที่ย่อยไขมันในรูปไตรกลีเซอไรด์ให้กลายเป็นกรดไขมันและกลีเซอรอลซึ่งมีขนาดโมเลกุลเล็กกลง เมื่อเอนไซม์ถูกยับยั้งจึงทำให้ไขมันยังคงอยู่ในลักษณะที่เป็นโมเลกุลใหญ่จึงไม่สามารถดูดซึมเข้าสู่ร่างกายได้ ทำให้เกิดการขับถ่ายเป็นไขมันออกทางอุจจาระ

จากการศึกษา XENDOS study¹⁵ ซึ่งทำการศึกษาในผู้ป่วยที่มีค่า BMI ≥ 30 kg/m² จำนวน 3,304 คน โดยแบ่งผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่ม ได้แก่ กลุ่มที่ได้รับ orlistat 120 mg/day และกลุ่มที่ได้รับยาหลอก ทั้งนี้ผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มจะต้องต้องควบคุมการรับประทานอาหาร และมีการออกกำลังกายอย่างสม่ำเสมอ โดยติดตามเป็นระยะเวลา 4 ปี พบว่า กลุ่มที่ได้รับ orlistat สามารถลดน้ำหนักตัวได้ 5.8 kg เมื่อเทียบกับกลุ่มยาหลอกซึ่งลดน้ำหนักตัวได้เพียง 3.0 kg อีกทั้งยังช่วยชะลอการเกิดโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ได้อย่างชัดเจนโดยเฉพาะกลุ่มที่มี impaired glucose tolerance

ขนาดยาที่แนะนำ คือ Orlistat (120 mg) รับประทานครั้งละ 1 แคปซูล วันละ 3 ครั้งพร้อมอาหาร

อาการไม่พึงประสงค์ ได้แก่ การมีไขมันปนมากับอุจจาระ ท้องอืด กลิ่นอุจจาระไม่อยู่ในระยะยาวมีโอกาสเกิดภาวะขาดวิตามินที่ละลายในไขมัน

อันตรกิริยาระหว่างยาที่สามารถพบได้ คือ orlistat มีผลในการลดการดูดซึมของยาบางชนิดที่มีคุณสมบัติละลายในไขมัน (high lipophilicity) เช่น amiodarone และ cyclosporine

2. Phentermine และ Phentermine/Topiramate

Phentermine เป็นยากกลุ่ม noradrenergic ออกฤทธิ์กระตุ้นการหลั่งสาร noradrenaline ในสมองส่วน hypothalamus ส่งผลให้ลดความอยากอาหารซึ่งได้รับการรับรองจาก USFDA เมื่อปี 1959 สำหรับใช้ลดน้ำหนักในระยะสั้นเพียง 3 เดือนเท่านั้น เพื่อลดความเสี่ยงต่อการเกิดผลข้างเคียงจากยา

Phentermine/Topiramate ได้รับการรับรองจาก USFDA เมื่อปี 2012 ในข้อบ่งใช้เพื่อลดความอ้วนหรือควบคุมน้ำหนักตัวในระยะยาวร่วมกับการควบคุมอาหารและออกกำลังกาย โดยกลไกในการออกฤทธิ์ที่ทำให้ topiramate ลดน้ำหนักได้นั้นยังไม่ชัดเจน แต่พบว่า topiramate สามารถเพิ่มความไวของ peripheral tissue ต่อการออกฤทธิ์ของ insulin และเพิ่มการผลิต adiponectin อีกทั้งยังเป็นยาเสริมเพื่อเพิ่มประสิทธิภาพในการลดน้ำหนักได้มากขึ้น และลดขนาดยาของ phentermine ลงร้อยละ 40-90 ของขนาดยาสูงสุด จึงสามารถใช้ยา phentermine ได้อย่างปลอดภัยในระยะยาวและป้องกันการเกิดโรคทางหลอดเลือดและหัวใจซึ่งเป็นอันตรายถึงชีวิต

จากการศึกษา EQUIP trial¹⁶ ซึ่งทำการศึกษาในผู้ป่วยที่มีค่า BMI ≥ 35 kg/m² ที่ไม่มีโรคร่วมเบาหวานและมีระดับความดันโลหิตน้อยกว่า 140/90 mmHg และระดับไตรกลีเซอไรด์น้อยกว่า 200 mg/dL พบว่าการใช้ยา Phentermine 3.75 mg/Topiramate 23 mg เป็นระยะเวลา 1 ปี สามารถลดน้ำหนักได้ร้อยละ 5.1 และเมื่อเพิ่มขนาดยาเป็น Phentermine 15 mg/Topiramate 92 mg สามารถลดน้ำหนักได้มากขึ้นถึงร้อยละ 10.9 ส่วนกลุ่มที่ได้รับยาหลอกพบว่าน้ำหนักลดลงเพียงร้อยละ 1.6

จากการศึกษา CONQUER trial¹⁷ ซึ่งทำการศึกษาในผู้ป่วยที่มีค่า BMI 27-45 kg/m² ที่มีโรคร่วมเข้าเกณฑ์ metabolic syndrome (ได้แก่ ความดันโลหิตสูง ไขมันในเลือดผิดปกติ เบาหวาน ภาวะก่อนเบาหวาน หรือผู้ที่มีภาวะอ้วนลงพุง) พบว่าการใช้ยา Phentermine 7.5 mg/Topiramate 46 mg เป็นระยะเวลา 56 สัปดาห์ สามารถลดน้ำหนักได้ร้อยละ 7.8 และเมื่อเพิ่มขนาดยาเป็น Phentermine 15 mg/Topiramate 92 mg จะสามารถลดน้ำหนักได้เพิ่มขึ้นเป็นร้อยละ 9.8 ในขณะที่กลุ่มที่ได้รับยาหลอกพบว่าน้ำหนักตัวลดลงเพียงร้อยละ 1.2 นอกจากนี้การศึกษา SEQUEL trial¹⁸ ซึ่งเป็นการติดตามผลจากการศึกษา CONQUER trial ต่อเนื่องจนครบ 2 ปี พบว่าการใช้ Phentermine 7.5 mg/Topiramate 46 mg สามารถลดน้ำหนักได้ถึงร้อยละ 9.3 และเมื่อเพิ่มขนาดยาเป็น Phentermine 15 mg/Topiramate 92 mg จะสามารถลดน้ำหนักได้เพิ่มขึ้นเป็นร้อยละ 10.5 ในขณะที่กลุ่มที่ได้รับยาหลอกพบว่าน้ำหนักตัวลดลงเพียงร้อยละ 1.8

ขนาดยาที่แนะนำ คือ phentermine/topiramate 3.75/23 mg/day สำหรับ 14 วันแรก หลังจากนั้นสามารถปรับขนาดยาเป็น 7.5/46 mg/day เป็นเวลา 90 วัน ถ้าต้องการขนาดยาที่สูงขึ้นอีกหลังจาก 90 วัน สามารถเพิ่มขนาดยาเป็น 11.25/69 mg/day เป็นเวลา 14 วัน และหลังจากนั้นก็ปรับขนาดยาเป็น 15/92 mg/day ได้ ขนาดยาสูงสุดที่แนะนำให้ใช้ในผู้ป่วยโรคไต คือ 7.5/46 mg/day

อาการไม่พึงประสงค์ ได้แก่ ท้องผูก อากาธา ปากแห้ง นอนไม่หลับ

3. Bupropion/Naltrexone

Bupropion/Naltrexone ได้รับการรับรองจาก USFDA เมื่อปี 2014 ในข้อบ่งใช้เพื่อลดความอ้วนหรือควบคุมน้ำหนักตัว โดย bupropion ออกฤทธิ์ยับยั้งการเก็บกลับของ norepinephrine และ dopamine และมีผลกระตุ้น pro-opiomelanocortin (POMC) ซึ่งส่งผลกระทบต่อ melanocortin 4 receptor (MC4R) ทำให้

รับประทานอาหารได้น้อยลง ส่วน naltrexone เป็นยาที่ใช้บำบัดการติดตามกลุ่ม opiate เนื่องจากยาออกฤทธิ์ต่อ opioid receptor นอกจากนี้ยังพบว่าการใช้ naltrexone เพียงตัวเดียว ไม่พบว่ามีผลลดน้ำหนัก แต่เมื่อใช้ร่วมกับ bupropion พบว่าสามารถลดระดับ β -endorphin ซึ่งเป็นกลไกควบคุมการหลั่ง POMC ทำให้ผลการควบคุมความอยากอาหาร และการเผาผลาญพลังงาน

จากการศึกษา COR-I trial¹⁹ ซึ่งทำการศึกษาในผู้ป่วยที่มีค่า BMI 30-45 kg/m² ที่ไม่มีโรคร่วม หรือ BMI 27-45 kg/m² ซึ่งมีโรคร่วม ได้แก่ ความดันโลหิตสูงที่ควบคุมได้ และ/หรือ ไขมันในเลือดผิดปกติที่ควบคุมได้ พบว่าในกลุ่มที่ได้รับ naltrexone 16 mg/bupropion 360 mg ต่อเนื่องเป็นเวลา 56 สัปดาห์ สามารถลดน้ำหนักลงได้ร้อยละ 5.0 และเมื่อเพิ่มขนาดยาเป็น naltrexone 32 mg/bupropion 360 mg พบว่าสามารถลดน้ำหนักตัวได้มากขึ้นเป็นร้อยละ 6.1 ในขณะที่กลุ่มที่ได้รับยาหลอกมีน้ำหนักตัวลดลงเพียงร้อยละ 1.3 นอกจากนี้ยังพบว่าการศึกษา COR-BMOD trial²⁰ ซึ่งมีเกณฑ์การคัดเลือกเข้าของอาสาสมัครเหมือนกับการศึกษา COR-I trial พบว่าการใช้ naltrexone 32 mg/bupropion 360 mg ร่วมกับการปรับเปลี่ยนพฤติกรรมรับประทานอาหารเช้าและออกกำลังกาย ต่อเนื่องเป็นเวลา 56 สัปดาห์ พบว่าสามารถลดน้ำหนักตัวได้ร้อยละ 9.3 ในขณะที่กลุ่มที่ได้รับยาหลอกที่มีการปรับเปลี่ยนพฤติกรรมเช่นเดียวกันพบว่ามีน้ำหนักตัวลดร้อยละ 5.1

ขนาดยาที่แนะนำ คือ naltrexone/bupropion (8/90) ในสัปดาห์ที่ 1 ควรเริ่มรับประทานยา 1 เม็ด ในตอนเช้า และเพิ่มขนาดขึ้นในสัปดาห์ที่ 2 โดยอาจให้เพิ่มการรับประทานยาในตอนเย็น การปรับขนาดยาควรจะทำติดต่อกันจนได้ขนาดยาที่เหมาะสม คือ ครั้งละ 2 เม็ด วันละ 2 ครั้ง ซึ่งจะใช้เวลาในการปรับขนาดยา 4 สัปดาห์ โดยหลังจากใช้ยานี้ เป็นเวลา 12 สัปดาห์

อาการไม่พึงประสงค์ ได้แก่ คลื่นไส้ อาเจียน ท้องผูก ปวดศีรษะ เวียนศีรษะ นอนไม่หลับ ปากแห้ง ท้องเสีย

4. Setmelanotide

Setmelanotide ได้รับการรับรองจาก USFDA เมื่อปี 2020 ในข้อบ่งใช้เพื่อลดความอ้วนหรือควบคุมน้ำหนักตัวในผู้ที่มีอายุตั้งแต่ 6 ปีขึ้นไปที่เป็นโรคอ้วนที่ยืนยันแล้วว่ามีความบกพร่องของยีน POMC, prohormone convertase 1 (PCSK1) หรือ leptin receptor (LEPR) โดยยาจะออกฤทธิ์กระตุ้น MC4R โดย Leptin melanocortin signaling pathway หรือ MC4R pathway ในสมองส่วน hypothalamus ซึ่งมีบทบาทในการควบคุมความอ้วน หากเกิดความผิดปกติใน MC4R pathway จะทำให้เพิ่มความอยากอาหาร ลดการใช้พลังงาน และเพิ่มน้ำหนักตัวได้

ผู้ที่ได้รับการยืนยันว่ามีความบกพร่องในยีน POMC จากการศึกษ POMC trial และผู้ที่ได้รับการยืนยันว่ามีความบกพร่องในยีน LEPR จากการศึกษ LEPR trial ซึ่งเป็นอาสาสมัครที่อายุตั้งแต่ 6 ปีขึ้นไปและมีค่า BMI ≥ 30 kg/m² ได้รับยา Setmelanotide บริหารโดยฉีดเข้าชั้นใต้ผิวหนัง ขนาด 1 mg/day ในผู้ที่อายุน้อยกว่า 12 ปี ขนาดยา 2 mg/day กรณีอายุตั้งแต่ 12 ปีขึ้นไป และสามารถเพิ่มขนาดยาเป็น 3 mg/day กรณีที่ทนต่อยาได้ โดยได้รับยาเป็นเวลา 1 ปี พบว่าอาสาสมัครจำนวน 8 ราย (ร้อยละ 80) จาก POMC trial และจำนวน 5 ราย (ร้อยละ

45) จาก LEPR trial มีน้ำหนักตัวลดลงตั้งแต่ร้อยละ 10 ขึ้นไป นอกจากนี้ยังพบว่า การได้รับยา ยังทำให้มีคะแนนความหิว (hunger score) ลดลงร้อยละ -27.1 (n=7; 90% CI -40.6 ถึง -15.0; p=0.0005) และ -43.7% (n=7; -54.8 ถึง -29.1; p<0.0001) ในการศึกษา POMC trial และ LEPR trial ตามลำดับ²¹

ขนาดยาที่แนะนำสำหรับผู้ใหญ่ (อายุ 12 ปีขึ้นไป) คือ Setmelanotide 2 mg บริหารยาโดยฉีดเข้าใต้ผิวหนังทุกวัน เป็นเวลา 2 สัปดาห์ หากทนต่อขนาดดังกล่าวไม่ได้ให้ลดเหลือวันละ 1 mg จากนั้นหากทนต่อยาได้ และต้องการลดน้ำหนักลงอีกค่อย ๆ เพิ่มขนาดยาได้จนถึงวันละ 2 mg ส่วนผู้ที่ทนต่อยาขนาดวันละ 2 mg ได้และหากต้องการลดน้ำหนักลงอีกให้เพิ่มเป็นวันละ 3 mg

อาการไม่พึงประสงค์ ได้แก่ เกิดปฏิกิริยาบริเวณที่ฉีด ผิวหนังมีจุดคล้ำ คลื่นไส้ อาเจียน ท้องเดิน ปวดท้อง ปวดศีรษะ ปวดหลัง อ่อนล้า ซึมเศร้า

5. Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonist

Liraglutide และ Semaglutide ได้รับการรับรองจาก USFDA เมื่อปี 2020 ในข้อบ่งใช้เพื่อลดความอ้วนหรือควบคุมน้ำหนัก ในปี 2014 และ 2021 ตามลำดับ โดยปกติร่างกายจะหลั่ง GLP-1 หรือ glucagon like peptide-1 ซึ่งเป็นฮอร์โมนจากลำไส้เล็กซึ่งมีฤทธิ์กระตุ้นการหลั่ง insulin และยับยั้งการหลั่ง glucagon จากตับอ่อนในภาวะที่มีน้ำตาลในเลือดสูง นอกจากนี้ยังสามารถยับยั้งการบีบตัวของกระเพาะอาหารส่งผลให้รู้สึกอิ่มเร็วขึ้นรับประทานได้ลดลง ช่วยยืดระยะเวลาที่ทำให้กระเพาะอาหารว่างนานขึ้น และลดความอยากอาหารโดยออกฤทธิ์ที่ hypothalamus

จากการศึกษา SCALE trial²² ซึ่งทำการศึกษาในผู้ป่วยที่มีค่า BMI 39.3 ±6.4 kg/m² ที่ไม่ได้เป็นโรคเบาหวานชนิดที่ 2 โดยได้รับยา liraglutide ขนาดเริ่มต้น 0.6 mg/day และปรับเพิ่มขนาดยาสัปดาห์ละ 0.6 mg เพื่อให้ได้ขนาดยาสูงสุด 3 mg/day บริหารโดยฉีดยาเข้าชั้นใต้ผิวหนัง เป็นเวลา 56 สัปดาห์ ร่วมกับการลดพลังงานจากการรับประทานลง 500 kcal/day และเพิ่มการออกกำลังกายมากกว่า 150 นาที/สัปดาห์ แล้วติดตามหลังหยุดยาเป็นเวลา 12 สัปดาห์ พบว่ากลุ่มที่ได้รับ liraglutide มีน้ำหนักตัวลดลง 8.4±7.3 kg ในขณะที่กลุ่มที่ได้รับยาหลอกมีน้ำหนักตัวลดลงเฉลี่ย 2.8±6.5 kg (estimated difference -5.6 kg; 95% CI -6.0 ถึง -5.1; P<0.001)

จากการศึกษา STEP 1 trial²³ ซึ่งทำการศึกษาในผู้ป่วยที่มีค่า BMI 37.8±6.7 kg/m² ที่ไม่ได้เป็นโรคเบาหวานชนิดที่ 2 โดยได้รับยา semaglutide 2.4 mg บริหารโดยฉีดยาเข้าชั้นใต้ผิวหนัง สัปดาห์ละครั้ง โดยติดตามเป็นระยะเวลา 68 สัปดาห์ พบว่ากลุ่มที่ได้รับ semaglutide มีน้ำหนักตัวลดลงร้อยละ 14.9 เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอกซึ่งมีน้ำหนักตัวลดลงร้อยละ 2.4 (estimated difference -12.4; 95%CI -13.4 ถึง -11.5; P<0.001) โดยพบว่ากลุ่มที่ได้รับ semaglutide มีน้ำหนักตัวลดลงมากกว่าร้อยละ 5 จำนวน 1047 ราย (ร้อยละ 86.4) กลุ่มที่น้ำหนักตัวลดลงมากกว่าร้อยละ 10 จำนวน 838 (ร้อยละ 69.1) และกลุ่มที่มีน้ำหนักตัวลดลงมากกว่าร้อยละ 15 จำนวน 612 (ร้อยละ 50.5)

Liraglutide

ขนาดยาที่แนะนำ การเริ่มต้นใช้ยาครั้งแรกจะเริ่มต้นที่ 0.6 mg/day อย่างน้อย 1 สัปดาห์ และจะปรับยาเพิ่มขึ้นครั้งละ 0.6 mg ในแต่ละสัปดาห์ จนกว่าจะถึงขนาดยาที่แนะนำคือ 3.0 mg/day

Semaglutide

ขนาดยาที่แนะนำ การเริ่มต้นใช้ยาครั้งแรกจะเริ่มต้นที่ 0.25 mg/day อย่างน้อย 4 สัปดาห์ และจะปรับยาเพิ่มขึ้นครั้งละ 0.5 mg และ 1.0 mg ในทุก ๆ 4 สัปดาห์ จนกว่าจะถึงขนาดยาที่แนะนำคือ 1.7 mg/week

อาการไม่พึงประสงค์ คลื่นไส้ อาเจียน ท้องเสีย หรือท้องผูก ซึ่งอาการเหล่านี้จะเกิดขึ้นเพียงช่วงสัปดาห์แรก ๆ ที่ได้รับยา และอาการจะหายได้เองภายใน 2-3 สัปดาห์ เมื่อได้รับยาอย่างต่อเนื่อง

บทสรุป

โรคอ้วน คือ ภาวะที่ร่างกายมีการสะสมไขมันมากเกินไปกว่าปกติ หรือมากเกินไปกว่าที่ร่างกายจะเผาผลาญก่อให้เกิดปัญหาสุขภาพอื่น ๆ เช่น โรคความดันโลหิตสูง โรคเบาหวานชนิดที่ 2 โรคหลอดเลือดหัวใจ โรคไขมันในเลือดผิดปกติ การรักษาโรคอ้วนโดยการใช้ยาจะพิจารณาสำหรับผู้ที่มีความ BMI ≥ 30 kg/m² หรือ BMI ≥ 27 kg/m² ร่วมกับมีโรคอื่นร่วมอื่นที่สัมพันธ์กับโรคอ้วน การรักษาโรคอ้วนควรเริ่มจากการควบคุมพฤติกรรมมารับประทานหรือการออกกำลังกายก่อน หากยังไม่สามารถลดน้ำหนักได้จึงอาจพิจารณาการใช้ยาร่วมด้วย ปัจจุบันมียารักษาโรคอ้วนที่ออกฤทธิ์ผ่านกลไกที่แตกต่างกัน เช่น การลดการดูดซึมพลังงานจากสารอาหาร การกดความอยากอาหาร หรือการทำให้อิ่มได้นานขึ้น ดังนั้นการเลือกใช้อาจต้องพิจารณาจากผลข้างเคียง ข้อห้ามใช้ และสภาวะร่างกายของผู้ป่วยเป็นสำคัญ อย่างไรก็ตามยารักษาโรคอ้วนที่ได้รับรองในการขึ้นทะเบียนตำรับยาในประเทศไทยมีเพียงยา orlistat, Naltrexone/Bupropion และ Liraglutide ส่วนยา Semaglutide ถูกรับรองในข้อบ่งใช้เพื่อรักษาโรคเบาหวานชนิดที่ 2 โดยใช้เป็นยาเดี่ยวหรือใช้ร่วมกับยาอื่นเพื่อช่วยลดระดับน้ำตาลในเลือดเท่านั้น

เอกสารอ้างอิง

1. Gadde KM, Martin CK, Berthoud HR, Heymsfield SB. Obesity: Pathophysiology and Management. *J Am Coll Cardiol*. 2018 Jan 2;71(1):69-84.
2. World Health Organization Western Pacific Region. *The Asia-Pacific perspective: redefining obesity and its treatment [Internet]* Geneva: World Health Organization; 2000. [2023 Oct 13]. Available from: http://www.wpro.who.int/nutrition/documents/Redefining_obesity/en/
3. Lobstein T, Brinsden H, Neveux M. World Obesity Atlas 2023. *World Obesity Federation*. 2023. [2023 Oct 13]. Available from: https://s3-eu-west-1.amazonaws.com/wof-files/World_Obesity_Atlas_2023_Report.pdf

4. วิชัย เอกพลากร, ททัยชนก พรรคเจริญ และ วราภรณ์ เสถียรนพเก้า. (2563). การสำรวจสุขภาพประชาชนไทยโดยการตรวจร่างกาย ครั้งที่ 6 พ.ศ. 2562-2563 (รายงานการวิจัย).นนทบุรี: สถาบันวิจัยระบบสาธารณสุข.
5. Zhang Y, Liu J, Yao J, et al. Obesity: pathophysiology and intervention. *Nutrients*. 2014 Nov 18;6(11):5153-83.
6. Morrakot Suwannakarn. Genetic Causes of Obesity. *Thai JPEN*. 2020 May 11; 29(1): 14-23.
7. Jin X, Qiu T, Li L, et al. Pathophysiology of obesity and its associated diseases. *Acta Pharm Sin B*. 2023 Jun;13(6):2403-2424.
8. Heymsfield SB, Wadden TA. Mechanisms, pathophysiology, and management of obesity. *N Engl J Med* 2017;376:1492.
9. สถาบันวิจัยและประเมินผลเทคโนโลยีทางการแพทย์ กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข. แนวทางเวชปฏิบัติการป้องกันและดูแลรักษาโรคอ้วน. กรุงเทพมหานคร. ชุมนุมสหกรณ์การเกษตรแห่งประเทศไทย; 2553.
10. Yumuk V, Tsigos C, Fried M, et al. European Guidelines for Obesity Management in Adults. *Obes Facts*. 2015;8(6):402-24.
11. Schneider BE, Mun EC. Surgical management of morbid obesity. *Diabetes Care*. 2005 Feb;28(2):475-80.
12. Sjöström L. Review of the key results from the Swedish Obese Subjects (SOS) trial - a prospective controlled intervention study of bariatric surgery. *J Intern Med*. 2013 Mar;273(3):219-34.
13. Tchang BG, Aras M, Kumar RB, et al. Pharmacologic Treatment of Overweight and Obesity in Adults. [Updated 2021 Aug 2]. In: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, et al., editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279038/>
14. Onakpoya IJ, Heneghan CJ, Aronson JK. Post-marketing withdrawal of anti-obesity medicinal products because of adverse drug reactions: a systematic review. *BMC Med*. 2016 Nov 29;14(1):191.
15. Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN, Sjöström L. XENical in the prevention of diabetes in obese subjects (XENDOS) study: a randomized study of orlistat as an adjunct to

- lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. *Diabetes Care*. 2004 Jan;27(1):155-61.
16. Allison DB, Gadde KM, Garvey WT, et al. Controlled-release phentermine/topiramate in severely obese adults: a randomized controlled trial (EQUIP). *Obesity (Silver Spring)*. 2012 Feb;20(2):330-42.
 17. Gadde KM, Allison DB, Ryan DH, et al. Effects of low-dose, controlled-release, phentermine plus topiramate combination on weight and associated comorbidities in overweight and obese adults (CONQUER): a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2011 Apr 16;377(9774):1341-52.
 18. Garvey WT, Ryan DH, Look M, et al. Two-year sustained weight loss and metabolic benefits with controlled-release phentermine/topiramate in obese and overweight adults (SEQUEL): a randomized, placebo-controlled, phase 3 extension study. *Am J Clin Nutr*. 2012 Feb;95(2):297-308.
 19. Greenway FL, Fujioka K, Plodkowski RA, et al. Effect of naltrexone plus bupropion on weight loss in overweight and obese adults (COR-1): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2010 Aug 21;376(9741):595-605.
 20. Wadden TA, Foreyt JP, Foster GD, et al. Weight loss with naltrexone SR/bupropion SR combination therapy as an adjunct to behavior modification: the COR-BMOD trial. *Obesity (Silver Spring)*. 2011 Jan;19(1):110-20.
 21. Clément K, van den Akker E, Argente J, et al. Efficacy and safety of setmelanotide, an MC4R agonist, in individuals with severe obesity due to LEPR or POMC deficiency: single-arm, open-label, multicentre, phase 3 trials. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020 Dec;8(12):960-970.
 22. Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K, et al. A Randomized, Controlled Trial of 3.0 mg of Liraglutide in Weight Management. *N Engl J Med*. 2015 Jul 2;373(1):11-22.
 23. Wilding JPH, Batterham RL, Calanna S, et al. Once-Weekly Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity. *N Engl J Med*. 2021 Mar 18;384(11):989-1002.