

## Adakah Antiobesitas yang Aman ?

Yasavati Kurnia

Dosen Bagian Farmakologi FK Ukrida  
Alamat Korespondensi : Jl. Arjuna Utara No.6 Jakarta 11510

### Abstrak

Kelebihan berat badan dan obesitas sekarang merupakan masalah kesehatan yang terjadi di hampir seluruh dunia, bukan sekedar cermin kemakmuran ataupun masalah keindahan tubuh. Karena kelebihan berat badan telah diketahui berhubungan erat dengan berbagai penyakit, terutama pada penderita Sindroma Metabolik.

Obat-obat antiobesitas yang dulu dipergunakan untuk menurunkan berat badan, ternyata banyak menyebabkan efek samping yang berbahaya seperti hipertensi, aritmia, sampai hipertensi pulmonal dan kelainan katup jantung.

Sediaan herbal dan *food suplement* yang diduga dapat menggantikan obat antiobesitas, juga tak lepas dari efek samping dan beberapa diantaranya belum dibuktikan melalui uji klinis yang baik.

**Kata kunci:** Obesitas, obat antiobesitas, sediaan herbal

### Abstracts

*Overweight and Obesity now are world health problems, as the presence of overweight and obesity is associated with significantly increased risk for the development many disease, especially in patient with Metabolic Syndrome.*

*Many antiobesity drugs that easily found in the market before, now were withdrawal due to serious side effect, as hypertention, arrhythmia, Pulmonary Hypertention, and cardiac valves disfunction.*

*On the other hand herbal product and food suplement which thought could be replace antiobesity drugs, also demonstrate serious side effect and some of them has not been proven their efficacy through good clinical trial.*

**Key words:** Obesity, antiobesity drugs, and herbal products

## Pendahuluan

Sebagai negara yang berkembang semakin maju dan modern, Indonesia pun tidak terlepas dari masalah kesehatan yang disebabkan karena penyimpangan beberapa indikator kesehatan, selaras dengan kemajuan terutama dalam bidang sosio-ekonomi. Dengan bertambahnya pendapatan bagi sebagian strata penduduk Indonesia, maka berkembang pula masalah kesehatan yang sebelumnya belum mendapat perhatian serius, yaitu masalah kelebihan berat badan (*overweight*) dan kegemukan (*obese*). Seperti diketahui kelebihan berat badan dan obesitas erat hubungannya dengan berbagai penyakit seperti Diabetes Melitus, hiperlipidemia, aterosklerosis, dan penyakit jantung.

Penelitian yang dilakukan oleh Himpunan Studi Obesitas Indonesia (HISOB) pada 6000 orang memperlihatkan adanya peningkatan prevalensi obesitas di Indonesia. Sedangkan data dari Kemenkes tahun 2010 memperlihatkan prevalensi nasional obesitas umum pada usia > 15 tahun di Indonesia diperkirakan 19.1%, dimana 8.8% dengan status *overweight* dan 10.3% dengan *obese*, dengan prevalensi obesitas sentral sebesar 18.8%. Prevalensi obesitas nasional Indonesia ini memperlihatkan prevalensi pada wanita lebih besar (23.8%), dibanding pada pria (13.9%).

Dalam makalah ini akan dibahas obat-obat yang dapat digunakan untuk mengatasi masalah kelebihan berat badan dan obesitas, yang beberapa di antaranya telah ditarik dari peredaran atau digunakan dengan hati-hati karena efek samping yang ditimbulkannya.

## Kelebihan Berat Badan dan Obesitas

Pada saat ini diperkirakan lebih dari 95 juta dewasa di Amerika Serikat yang obese, selain itu jumlah remaja yang kelebihan berat badan atau obesitas juga meningkat hebat selama 30 tahun terakhir ini.<sup>1,2</sup> Telah diketahui pula adanya kelebihan berat badan dan kegemukan berhubungan secara signifikan dengan peningkatan risiko timbulnya berbagai penyakit (Tabel 1), disertai dengan status komorbid penyakit yang lebih buruk dan peningkatan biaya kesehatan.

Diperkirakan pada tahun 2008, di seluruh dunia diperkirakan ada sekitar 1,5 milyar orang dewasa yang kelebihan berat badan dengan Indeks Masa Tubuh (IMT) > 25 kg/m<sup>2</sup>, dan 502 juta yang mengalami obesitas dengan IMT >30 kg/m<sup>2</sup>. Selain itu diketahui juga bahwa kira-kira 170 juta

anak-anak dan remaja usia <18 tahun mengalami kelebihan berat badan atau obesitas.<sup>3</sup> Obesitas sentral selain berperan penting dalam patogenesis beberapa kondisi metabolik dan vaskuler seperti DM-tipe II, hipertensi, hiperlipidemia, aterosklerosis, dan penyakit arteri koroner, juga berkaitan dengan keparahan disfungsi endotel. Adiposit, dan makrofag yang dihasilkan oleh jaringan adiposa mensekresi faktor adipokin, sitokin, kemokin dan *hormone-like proteins* seperti *tumor necrosis factor-alpha* (TNF- $\alpha$ ), IL-6, leptin, angiotensin-II, *plasminogen activator inhibitor-1*, resistin dan *monocyte chemoattractant protein-1*, yang dapat memengaruhi fungsi endotel secara langsung dan menyebabkan terjadinya inflamasi sistemik yang berkontribusi pada terjadinya penyakit kardiovaskuler. Adipokin juga memengaruhi produksi dan penggunaan energi dan patofisiologi sistemik obesitas seperti *non-alcoholic fatty liver*, resistensi insulin, aterosklerosis, dan DM-tipe II. Selain itu *Ghrelin* salah satu adipokin, awalnya dikenal sebagai ligan endogen yang berperan pada reseptor *growth hormone* (GH) yang disekresi oleh lambung dan usus halus, serta berperan pada proses metabolik dan kardiovaskuler, sehingga penurunan kadar *Ghrelin* berkaitan dengan terjadinya sindrom metabolik seperti obesitas, resistensi insulin dan tekanan darah tinggi.<sup>4</sup>

Etiologi obesitas untuk mayoritas populasi sangat sulit ditentukan, karena obesitas merupakan suatu hal yang kompleks, dengan multifaktorial etiologi, seperti genetik, lingkungan (*environmental*), dan faktor fisiologis. Penelitian pada individual kembar menegaskan adanya faktor genetik yang turut berperan dalam timbulnya obesitas, sedangkan peningkatan prevalensi obesitas yang cepat dalam 30 tahun terakhir memperlihatkan kontribusi faktor lingkungan.<sup>5</sup> Penelitian pada keluarga jelas memperlihatkan korelasi berat badan antara orang tua dan anak-anaknya, bahkan korelasi di antara saudara sekandung lebih tinggi lagi. Pada kembar monozigot, BMI-nya hampir selalu identik dan terdapatnya korelasi kuat pada terjadinya akumulasi lemak visceral. Sedangkan pengaruh lingkungan pada obesitas ditengarai dipengaruhi oleh terjadinya perubahan pada gaya hidup (*life - style*). Banyak perubahan sosio-ekonomi berkontribusi dalam peningkatan prevalensi obesitas di seluruh dunia, termasuk di dalamnya *sedentary-life style* dengan penurunan aktivitas fisik dan pekerjaan, tersedianya makanan siap saji yang biasanya tinggi kalori, peningkatan *intake* lemak, *refined sugar* dan penurunan makanan yang

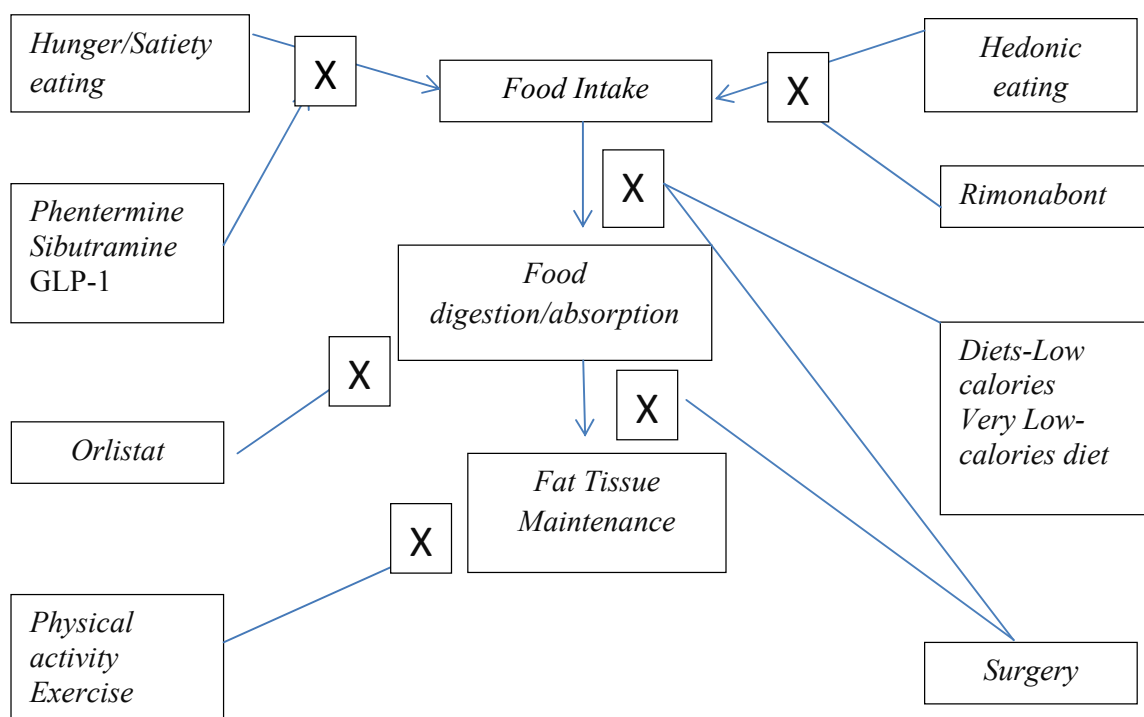
berasal dari sayuran dan buah-buahan. Perubahan pada faktor-faktor tadi sepertinya berperan pada timbulnya keadaan *positive energy balance* pada banyak individu. Keluhan lain yang sering terdengar dari individu obesitas adalah rasa nyeri pada sendi-sendi penyangga tubuh seperti sendi lutut akibat osteoartritis, karena sendi tadi mendapat beban yang sangat berat. Juga terjadi peningkatan osteoartritis pada sendi lain yang tidak menyangga tubuh, hal ini dimungkinkan karena obesitas dapat mengganggu kartilago, kolagen, dan juga metabolisme tulang itu sendiri. Obesitas juga akan memberi efek pada sistem reproduksi wanita, dimana dapat timbul menarche dini, hiperandrogenisme, hirsutisme, dan siklus ovulasi yang anovulatoir, serta pada beberapa wanita bermanifestasi menjadi sindroma ovarium polikistik. Selain itu pada wanita juga sering ditemukan resistensi insulin.<sup>6</sup>

### Farmakoterapi Antiobesitas

Tentunya individu dengan kelebihan berat badan ataupun obesitas akan bersusah payah mencari cara-cara untuk menurunkan berat badannya. Selain untuk menghindari keadaan atau penyakit yang sering menyertai kedua keadaan tersebut, kelebihan berat badan atau obesitas sendiri tentunya memberi dampak kosmetik dan keindahan tubuh yang tidak nyaman.

Suksesnya terapi obesitas diukur sebagai hilangnya berat badan setelah melalui suatu periode tertentu, biasanya diatas 12 bulan. Rencana terapi penurunan berat badan yang sukses mencakup diantaranya diet, olah raga, modifikasi kelakuan (*behavior modification*), dan atau intervensi bedah. Tujuan penurunan berat badan spesifik harus direncanakan secara konsisten dengan kebutuhan medis dan keinginan pribadi pasiennya. Biasanya penurunan berat badan 5-10% sampai tidak lebih dari 30% sangat baik. Rata-rata penurunan berat badan satu bulan setelah terapi ialah 0,5 kg per minggu, dan penderita tidak boleh menurun berat badannya di bawah berat badan idealnya.

Perdebatan untuk menentukan farmakoterapi yang tepat untuk obesitas tetap hangat, dimotori oleh kebutuhan nasional untuk peningkatan epidemi obesitas dan masalah medis dari kegagalan dan ditariknya dua sediaan antiobesitas fen-phen (*fenfluramin-phentermin*) dan *dexfenfluramin* (Redux).<sup>7,8</sup> Strategi penatalaksanaan farmakologis obesitas difokuskan pada memodulasi tempat di pusat atau perifer yang meregulasi keseimbangan energi manusia. (Gambar 1), yaitu pada tempat kerjanya dalam masalah *intake* energi, penyimpanan, dan siklus penggunaan (*expenditure*) energi.



**Gambar 1. Mekanisme Kerja dari Obat-Obat Untuk Pengobatan Obesitas Ditunjukkan Oleh Tanda X. Disarikan dari: Dipiro J.T, Talbert R.L, Yee G.C, Matzke G.R, Wells B.G, Posey L.M. *Pharmacotherapy A Pathophysiologic Approach. Seventh edition. 2008. page 2445.***

Sejak tahun 1970, banyak penelitian pada efek penekan nafsu makan sentral untuk tujuan penurunan berat badan telah rampung. *National Task Force on the Prevention and Treatment of Obesity* mengambil kesimpulan penggunaan sediaan anoreksik, sulit diperkirakan hasilnya karena adanya kenaikan kembali berat badan yang terjadi setelah terapi dihentikan. Namun penggunaan antiobesitas masih ada tempatnya dalam terapi obesitas sejauh tidak ada kontraindikasi dari sediaan antiobesitas yang bersangkutan.

***Lipase Inhibitor***  
***Orlistat***

Diketahui bahwa lipase memegang peran dalam memfasilitasi pengosongan lambung dan sekresi zat-zat pankreatikobiliari. *Orlistat* (*Xenical, Alli*) merupakan derivat lipstatin sintetik, suatu penghambat lipase alamiah yang dihasilkan oleh *Streptomyces toxytricini*. Diabsorpsi minimal dan menghambat secara selektif lipase gastrointestinal, sehingga menyebabkan penurunan pembentukan asam lemak bebas yang berasal dari trigliserida makanan. Sehingga *Orlistat* menginduksi penurunan berat badan dengan menurunkan absorpsi lemak dari makanan secara persisten. Lebih dari 30% penurunan absorpsi lemak terjadi dengan pemberian dosis harian 360 mg, dan penurunan absorpsi lemak tidak terjadi lagi pada dosis di atas 400 mg/hari. Sediaan ini harus diminum bersama makanan yang berlemak untuk mendapatkan efek yang diinginkan. Efek samping yang sering dikeluhkan ialah faeces yang lunak, nyeri/kolik abdomen, *fecal urgency*, atau inkontinensia, terutama dalam 1-2 bulan pertama terapi. *Orlistat* menginduksi sindroma malabsorpsi dari vitamin yang larut lemak, karenanya diperlukan suplementasi vitamin tersebut selama terapi dengan *Orlistat*. Sepertinya *Orlistat* tidak mengubah farmakokinetik atau farmakodinamik sediaan seperti kontrasepsi oral, digoksin, gliburid fenitoin, pravastatin, warfarin, nifedipin, kaptopril, atenolol furosemid, dan etanol.

**Sediaan Noradrenergik- Serotonergik**  
**Sibutramin**

Sibutramin dan metabolitnya M1 dan M2 tidak menstimulasi reseptor serotonergik (5-HT1 atau 5-HT2), noradrenergik ( $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$ ,  $\beta_1$ ,  $\beta_2$ , dan  $\beta_3$ ) atau reseptor dopamin secara langsung. Diperkirakan efek penurunan berat badan karena Sibutramin disebabkan baik karena penurunan nafsu makan dan memertahankan atau meningkatkan efek termogenik melalui kombinasi efek pada 5-HT dan NE *reuptake*. Sibutramin mengalami metabolisme lintas pertama di hepar oleh sitokrom P-450 3A4, dan perubahan moderat terlihat bila diberikan bersama ketokonazol. Efek samping yang sering timbul di antaranya mulut kering, anoreksia, insomnia, konstipasi, peningkatan nafsu makan, *dizziness*, dan mual. Terjadi juga peningkatan tekanan darah sistolik maupun diastolik yang signifikan, juga peningkatan denyut nadi. Kontraindikasi untuk penderita dengan riwayat penyakit jantung koroner, gagal jantung kongestif dan aritmia, serta *monoamin inhibitor* (seperti pada pemberian penekan nafsu makan lainnya yang bekerja sentral). Belum pernah dilaporkan terjadinya hipertensi pulmonal dengan penggunaan Sibutramin. Dan seperti penekan nafsu makan sentral lainnya, maka berat badan akan kembali normal dengan dihentikannya Sibutramin.

**Sediaan Endokannabinoid**  
***Rimonabant***

Derivat asam arakhidonat yang dikenal sebagai endokannabinoid, telah diidentifikasi sebagai bahan yang dapat mengaktifkan reseptor kanabinoid. Sistem endokannabinoid ini sepertinya menjadi over-aktif pada keadaan kelebihan berat badan dan obesitas, serta turut serta juga dalam kelakuan adiktif-propagatif yang berhubungan dengan penggunaan bahan-bahan adiktif seperti nikotin, kokain, alkohol, dan amfetamin. Telah dikenal dua reseptor kanabinoid CB1 dan CB2, dimana reseptor CB1 sentral dan perifer ikut serta dalam berbagai aspek keseimbangan energi, regulasi *intake* makanan, metabolisme glukosa dan lipid serta komposisi tubuh. Sedang reseptor CB2 tereksresi terutama dalam sistem kekebalan dan sampai saat ini tidak diketahui peranannya dalam keseimbangan energi.

*Rimonabant* (SR 141716A) pertama ditemukan tahun 1994 sebagai penghambat reseptor CB1 di

otak, reseptor ini yang sekarang dikenal memiliki efek yang poten dalam hal makan, metabolisme nutrisi dan komposisi tubuh. *Endocrinology and Metabolic Drugs Advisory Committee* dari FDA pada bulan Juni 2007, menyatakan bahwa *Rimonabant* tidak menunjukkan efek yang diinginkan sebagai sediaan untuk mengatasi kelebihan berat badan dan obesitas. Selain itu juga adanya bukti kuat peningkatan resiko efek samping neurologis seperti kejang, depresi, ansietas, *agresiveness*, dan kecenderungan bunuh diri pada pengguna *rimonabant*.

### **Sediaan Noradrenergik Fentermin**

Secara struktur fentermin sama dengan amfetamin, namun memiliki efek stimulasi SSP lebih ringan dan potensi penyalahgunaannya lebih rendah. Mekanisme kerjanya berhubungan dengan neurotransmisi Nor Epinefrin dan Dopamin. Pemberian fentermin menyebabkan peningkatan tekanan darah signifikan, palpitasi, aritmia, dan pemberian pada sore hari menyebabkan insomnia. Potensi terjadinya hipertensi krisis dapat timbul bila fentermin diberikan bersama sediaan MAO-inhibitor dan antidepresan trisiklik. Selain itu diperlukan *washout* periode selama 14 hari untuk menggunakan semua sediaan adrenergik, bila menggunakan MAO-inhibitor agar menghindari terjadinya sindroma stimulasi adrenergik ekksesif. Akibat stimulasi adrenergik dapat terjadi midrasis yang dapat memperburuk glaukoma, sehingga penderita glaukoma dilarang mendapat fentermin. Pada penderita diabetes dapat mengganggu pemberian dosis insulin dan hipoglikemi oral pada saat permulaan terapi maupun dengan berkurangnya berat badan. Fentermin saat ini masih ada di pasaran, dan ditujukan untuk terapi jangka pendek untuk penderita obesitas, meskipun diketahui kemungkinan terjadinya kardiak vasculopati pada jumlah pasien yang tinggi, yang menggunakan kombinasi fentermin dan derivat fenfluramin.

### **Mazindol**

Secara kimia berbeda dari amfetamin dan fentermin, namun struktur trisiklisnya memberikan efek supresi nafsu makan seperti amfetamin. Mazindol telah ditarik dari peredaran di AS, juga di Indonesia

### **Dietilpropion**

Menstimulasi pelepasan norepinefrin dari gudangnya pada granula presinaptik, menyebabkan peningkatan kadar neurotransmitter adrenergik, mengaktifkan pusat di hipotalamus, yang menyebabkan penurunan nafsu makan dan *intake* makanan. Dietilpropion menyebabkan stimulasi SSP lebih kecil dibandingkan mazindol, dan pada penderita dengan hipertensi dan penyakit kardiovaskular yang signifikan tidak boleh diberikan sediaan ini. Sediaan ini juga sudah tidak ditemukan di Indonesia.

### **Amfetamin**

Efek penekanan nafsu makannya telah dikenal sejak 1930, dan karena stimulasi adrenergiknya sangat kuat dan bahaya potensi adiksinya, maka amfetamin dan derivatnya dilarang digunakan sebagai sediaan anoreksik.

### **Antidepresan Selective Serotonin Reuptake Inhibitor (SSRI)**

Terlihat adanya korelasi antara besarnya penurunan berat badan dengan kadar fluoksetin dan norfluoxetin, namun FDA melarang penggunaan sediaan SSRI untuk tujuan penurunan berat badan. Efek samping serius ditemukan dengan kombinasi fentermin-SSRI seperti gangguan mental, tremor, hiper-refleksia, dan gangguan gastrointestinal, dengan kemungkinan juga terjadinya hipertensi pulmonal primer dan gangguan katup jantung.

### **Sediaan Alternative**

Banyak individu menggunakan sediaan alternatif untuk menurunkan berat badannya, dengan beberapa asumsi, misalnya sediaan herbal atau natural lebih aman, tidak mendapat efek yang diinginkan dengan sediaan kimiawi dan banyak ditemui efek samping. Di bawah ini akan dibahas secara singkat beberapa sediaan alami atau herbal, yang sering digunakan dan dapat dijual bebas di apotik dan toko-toko obat.

### **Kromium**

Suatu bahan yang ikut berperan dalam metabolisme karbohidrat, protein, dan lemak, namun efektivitasnya sebagai sediaan penurunan berat badan belum jelas. Studi uji tersamar ganda dengan kontrol plasebo gagal menunjukkan efek yang diinginkan.



## Alkaloid Efedra

Berdasarkan efek efedrin yang dulu digunakan untuk penurun berat badan, maka digunakan alkaloid efedra yang berasal dari tumbuhan, seperti *ma huang*, *Sida cardifolia* dan *Pinellia ternata*. FDA menerima banyak laporan sejak tahun 1994, mengenai efek samping serius seperti kejang-kejang, *stroke*, dan kematian yang berhubungan dengan konsumsi sediaan yang mengandung alkaloid efedra, sehingga sejak tahun 2004 FDA memutuskan bahwa semua bahan yang mengandung alkaloid efedra harus dikeluarkan dari suplemen yang digunakan sehari-hari.

## St. John's Wort

Tanaman yang bernama *Hypericum perforatum* ini telah digunakan sebagai pengobatan herbal sejak ribuan tahun, berdasar bahan *naphthodianthrone* (hiperisin dan pseudohiperisin) yang bekerja menghambat Mono Amin Oksidator (MAO), sehingga diperkirakan meningkatkan kadar serotonin dan norepinefrin di sinaps. Saat ini sediaan ini tidak direkomendasikan untuk penggunaan rutin penatalaksanaan obesitas, karena penelitian untuk obesitas belum lengkap.

## Hoodia

Adalah tumbuhan kaktus dari famili *Apocynaceae* yang tumbuh di gurun, terutama di Kalahari, yang katanya menunjukkan efek penurunan berat badan, namun efek ini tidak ditunjukkan dalam penelitian.

*White Willow Bark*, Ekstrak Guanara, dan berbagai ekstrak teh.

Semua bahan ini memperlihatkan efek stimulasi adrenergi yang sama seperti alkaloid efedra.

## Chitosan

Adalah polisakarida kationik dari kitin yang banyak terdapat pada cangkang *crustacean*, dan diduga bila ditelan dapat menghambat absorpsi lemak di usus. Namun studi *double blind* gagal memperlihatkan efek hambatan lemak ini.

## Aristolochia Fangchi

Suatu sediaan herbal Tiongkok yang disebut juga *Guang Fang Ji*, mengandung asam aristolosik, yang dipasarkan untuk tujuan penurunan berat badan, dan tahun 1990 di Belgia dilaporkan banyak wanita yang mengonsumsi

sediaan ini mengalami gejala hipertensi, proteinuri, glikosuria, dan peningkatan serum kreatinin. Pada biopsi ginjal ditemukan fibrosis interstisial, atrofi, dan destruksi tubulus renalis pada korteks ginjal, sehingga menyebabkan gagal ginjal. Sediaan ini telah dilarang beredar.

## Terapi Nonfarmakologis

Selain terapi farmakologis tersebut di atas, yang dalam kajiannya banyak menimbulkan efek samping, telah banyak juga usaha-usaha lain yang dilakukan untuk penurunan berat badan antara lain dengan mengatur diet, *behavioral modification*, bahkan pembedahan.

## Penutup

Telah dikemukakan di atas obat-obat yang digunakan untuk penurunan nafsu makan dalam mengatasi kelebihan berat badan, maupun obesitas. Karena efek samping sebagian besar sediaan tersebut berbahaya, seperti terjadinya pulmonal hipertensi dan gangguan katup jantung yang di sebabkan terutama karena fenfluramin dan dexfenfluramin, maka sebagian besar sediaan yang beredar telah ditarik dari peredaran. Di Indonesia sendiri yang ada di pasaran pada saat ini hanya tinggal *Orlistat*, sedang Sibutramin juga sulit ditemukan di pasaran.

Sediaan herbal maupun suplemen makanan pun bukannya bebas dari efek samping seperti yang terjadi di Belgia dengan penggunaan sediaan yang mengandung asam aristolosik yang berasal dari Tiongkok dan ternyata menyebabkan gagal ginjal akibat fibrosis interstisial. Beberapa belum dibuktikan efektivitasnya melalui uji klinis yang baik, namun masih ada yang ditemukan di pasaran, sehingga kita harus pandai-pandai memilih bila ingin menggunakan sediaan herbal atau suplemen ini.

Kelebihan berat badan dan obesitas merupakan masalah kesehatan yang kompleks sehingga penatalaksanaannya juga memerlukan berbagai intervensi, bukan hanya bergantung pada obat-obat antiobesitas saja.

## Daftar Pustaka

1. Hedley AA, Ogden CL, Johnson CL, Carroll MD et.al. Prevalence of overweight and obesity among US children, adolescents and adults, 1999-2002. *Jama* 2004;291 (23):2847-50.

2. Crespo CJ, Smit E, Troiano RP, Bartlett SJ, et.al. Television watching, energy intake, and obesity in US children: Results from the third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2001; 155(3):360- 5.
3. Swinburn BA, Sacks G, Hall KD, McPherson K, et.al. The global Obesity pandemic: shaped by global drivers and local Environments. *Lancet*.2001;378:804-14.
4. Koc F, Tokac M, Kocabab V, Kaya C, et.al. Ghrelin, Resistin and Leptin levels in patients with Metabolic Syndrome. *Eur.J.Gen.Med*. 2011;8:92- 7.
5. Comuzzie AG, The emerging pattern of the genetic contribution to human obesity. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2012;16(4):529-644.
6. Diamanti-Kadarakis E, Zapanti E. Insulin sensitizers and antiandrogens in the treatment of polycystic ovary syndrome. *Ann NY Acad Sci* 2000;900:203- 12.
7. Khan MA, Herzog CA, St.Peter JV, et.al. The prevalence of cardiac valvular insufficiency asses sed by transthoracic echocardiography in obese patients treated with appetite-suppresant drugs, *N Eng J Med* 1998;339(11):713- 18.
8. AHP Diet Drug Settlement 2006, <http://www.settlementdietdrugs.com/>.
9. Dipiro JT, Talbert RL, Yee GC et.al. *Pharmacotherapy; A Pathophysiologic approach*. The MCGraw-Hill Comp. 7-th edition: 2008; 2437-2451.