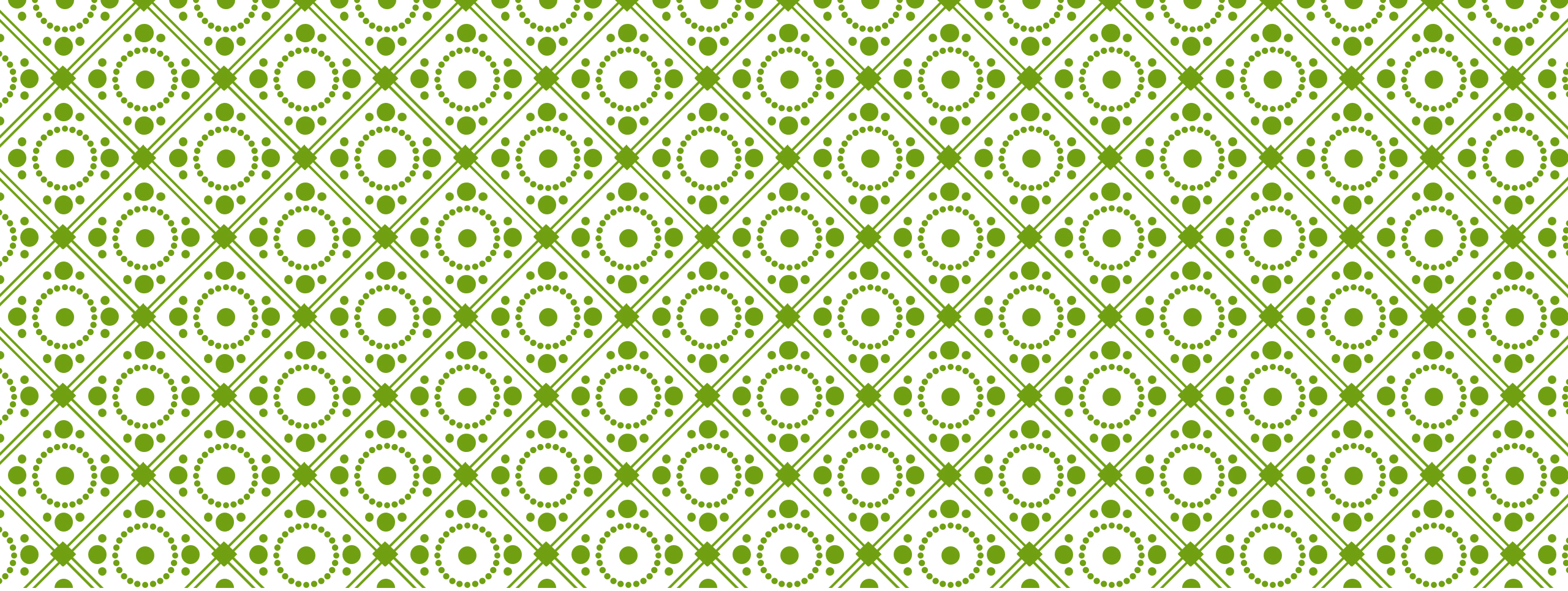




ZAYIFLAMA İLAÇLARI VE BİTKİSEL ÜRÜNLERE BAĞLI ZEHİRLENMELER

Doç. Dr. Özlem BİLİR
RTEÜ Tıp Fakültesi
Acil Tıp A.D.



Obezite;

- Vücut kitle indexinin 30 kg/m^2 üzerinde olması,
- Yönetimde temel amaç sağlık yararına kilo verilmesi*,
- Nonfarmakolojik yöntemlerle sağlık kiloya ulaşamayan hastalarda ya da bunu sürdüremeyen hastalarda ilaç tedavileri ile birlikte diyet ve egzersiz gibi nonfarmakolojik tedavilerin bir arada kullanımı önerilmektedir.



*Brown TJ. Obesity guidance on the prevention, identification, assessment and management of overweight and obesity in adult and children. NICE Clinical Guideline 43. National Institute for Health and Clinical Excellence 2006

- Atletik yapıya sahip olma isteği, kilo verme isteği nedeniyle diyet takviyesi olarak adlandırılan ürünleri çok popüler hale getirmiştir.
- Diyet takviyeleri hipokaloremik diyetler için besin sağlarken diğeryandan da azalan açlık veya istirahat metabolizmasını artırarak kilo vermeyi teşvik eder.
- Bu ürünler genellikle etiket üzerinde belirtilmeyen maddeler içerir ve istenmeyen hatta ölümlle sonuçlanabilecek sağlık problemlerine neden olur.
 - Yapılan incelemelerde sıklıkla amfetamine rastlanılmış,
 - Hipertermi, hepatotoksik, nefrotoksik ve kardiyotoksik etkilere sahiptir.
 - Nisan 2001 tarihinde FDA tarafından Aristolochia kontaminasyonu belirlenmiştir.



■ ARISTOLOCHIACEAE:

- Aristolochic asit,
- Loğusa otu, pipo çiçeđi, immün çiçeđi, karaasma...
- Ciddi nefrotoksisite, renal fibrozis ve alt üriner sistem kanser nedeni*,
- 2009 yılında Avrupa Parleментosu tarafından diyet takviyelerinde kullanımı yasaklanmış olmasına rağmen internet sitelerinde bu bitki çayının artirit, pankreatit ve PCOS gibi durumlarda kullanımı önerilmektedir.
- Geleneksel Fas tıbbi içerisinde Bereztem adı altında kullanılmakta**.



*Maggini V, et al. Aristolochia, a nephrotoxic herb, still surf on web, 15 years later. Internal and Emergency Medicine 2018; 13: 811-813.

**Yamani A, et al. Substitution between Aristolochia and Bryonia genus in North-Eastern Morocco: toxicological implications. J Ethnopharmacol 2015; 166: 250-260.

- Diyet takviyeleri, giderek artan akut karaciğer hasarı ve fulminant hepatik yetmezliğin nedenidir.
- ilaçla ilişkili hepatotoksisitenin en yaygın nedenleri arasında besin takviyeleri tanımlamaktadır.
- Vakaların yaklaşık dörtte biri, geri dönüşü olmayan karaciğer hasarına maruz kalmakta, potansiyel karaciğer transplantasyonu (% 4) ve ölüm (% 6) ile sonuçlanmaktadır.
- ilaçlar, otlar veya diyet takviyeleri gibi dış etkenlerin neden olduğu karaciğer hasarı (DILI), en sık Polygoni Multiflori (% 39.2) ve Dictamnus dasycarpus (% 37.1) bağlı olarak ortaya çıkmaktadır**.



*Chalasani N, et al. Features and Outcomes of 899 Patients With Drug-Induced Liver Injury: The DILIN Prospective Study. Gastroenterology 2015; 148: 1340-1352.

**Woo-Jin I, et al. Systematic review on herb-induced liver injury in Korea. Food and Chemical Toxicol 2015; 84: 47-54.

Bitkisel ürünler diyet takviye ürünleri ya da zayıflama amacıyla kullanımları yanında özellikle Çin, Tayvan, Japonya gibi ülkelerde de geleneksel tıbbi uygulamalar içerisinde yer almaktadır. Ancak bu ürünlerin giderek artan kullanımı göz önüne alındığında birçoğu için istenmeyen yan etkiler, özellikle de hepatotoksisite gibi bitkisel ürünlerin güvenliği konusunda birçok endişe ortaya çıkmıştır (Ekor 2014).

Dünyada karaciğer hasarının yaygın bir nedeni olduğu için, DILI önemli bir tıbbi konuyu temsil etmektedir, tek başına ABD'de akut karaciğer yetmezliği vakalarının % 13'ünü oluşturmaktadır (Ostapowicz ve ark., 2002).



Ortaya çıkan karaciğer hasarı ilaç, bitkisel ilaç ya da bitkiye mi ait?

- Spesifik hasar algoritmaları
 - RUCAM (Roussel Uclaf nedensellik değerlendirme yöntemi) (bitki yada ilaç kaynaklı karaciğer hasarının değerlendirilmesinde kullanılan standartize edilmiş bir araç olarak kullanılmaktadır)
- Erken toksite belirteçleri;
 - Serrumda pirrol-protein eklentilerinin ultra-performanslı sıvı kromatografi-kütle spektrometresi analizi ile değerlendirilmesi

ŞÜPHELİ HEPATOTOKSİSİTE PATOGENEZİ

● Idiosyncratic form	Unpredictability Dose independency Long and variable latency period Low incidence in humans Lack of experimental reproducibility
- Metabolic type	Duration of exposure: 1 week to 12 months Rarely also some weak dose dependency Lack of hypersensitivity features Delayed response to reexposure (weeks)
- Immunologic type	Duration of exposure: 1–5 weeks Hypersensitivity features Prompt response to reexposure with 1 or 2 doses
● Intrinsic form	Predictability Clear dose dependency Short and consistent latency period High incidence in humans Experimental reproducibility

Klinikte;

- Abdominal distansiyon, karın ağrısı, halsizlik, vücut ağırlığında artış, hepatomegali ve asitle karşımıza gelebilir.
- Yorgunluk, sarılık, anoreksiya, bulantı, ateş, idrar renginde koyuluk, döküntü, görülür.

Laboratuvarlarında;

- ALT ve ALP değerlerinde 5 kat ve üzere artış olduğu görülmüştür. Meydana gelen hasarda hepatosellüler, kolestatik ve mix olmak üzere üç grubu ayrılmaktadır. ALT/ALP oranı hesaplanarak elde edilen orana göre (R) hepatosellüler hasarda $R \geq 5$, $2 < R < 5$ ise mix ve $R \leq 2$ ise kolestatik injuri olarak sınıflandırılır.

RUCAM

Table 7. Core elements and advantages of RUCAM.

Items	RUCAM
● Time frame of latency period (score)	+
● Time frame of dechallenge (score)	+
● Recurrent ALT or ALP increase (score)	+
● Definition of risk factors (score)	+
● All comedications (score)	+
● Individual comedication (score)	+
● Search for individual alternative causes (score)	+
● Verified exclusion of specific alternative causes (score)	+
● All specifically assessed HAV, HBV, HCV, HEV (score)	+
● All specifically assessed CMV, EBV, HSV, VZV (score)	+
● Evaluation of cardiac hepatopathy (score)	+
● Liver and biliary tract imaging (score)	+
● Color Doppler sonography of liver vessels (score)	+
● Prior known hepatotoxicity (score)	+
● Search for unintended reexposure (score)	+
● Definition of unintended reexposure (score)	+
● Qualified criteria of unintended reexposure (score)	+
● Laboratory hepatotoxicity criteria	+
● Laboratory hepatotoxicity pattern	+
● Hepatotoxicity specific method	+
● Structured, liver related method	+
● Quantitative, liver related method	+
● Validated method (gold standard)	+
● Worldwide use	+
● Use by international registries	+
● Use by regulatory agencies	+
● Use by HILI case reports	+
● Use by HILI case series	+
● Transparent documentation	+

Bitki ya da ilaç alımından sonra ne kadar sürede başladığı,

İlaç ya da bitki alımı sonrası ALT piki ,

Risk faktörleri (alkol ve yaş)

Eş zamanlı ilaç ya da bitki alımı,

Alternatif nedenler (virüs, kanser, hipotansif durum, kronik ya da otoimmün hepatit, genetik kc hastalığı, kolanjit gibi)

İlaç ya da bitkinin daha önceki hepatotoksitesi,

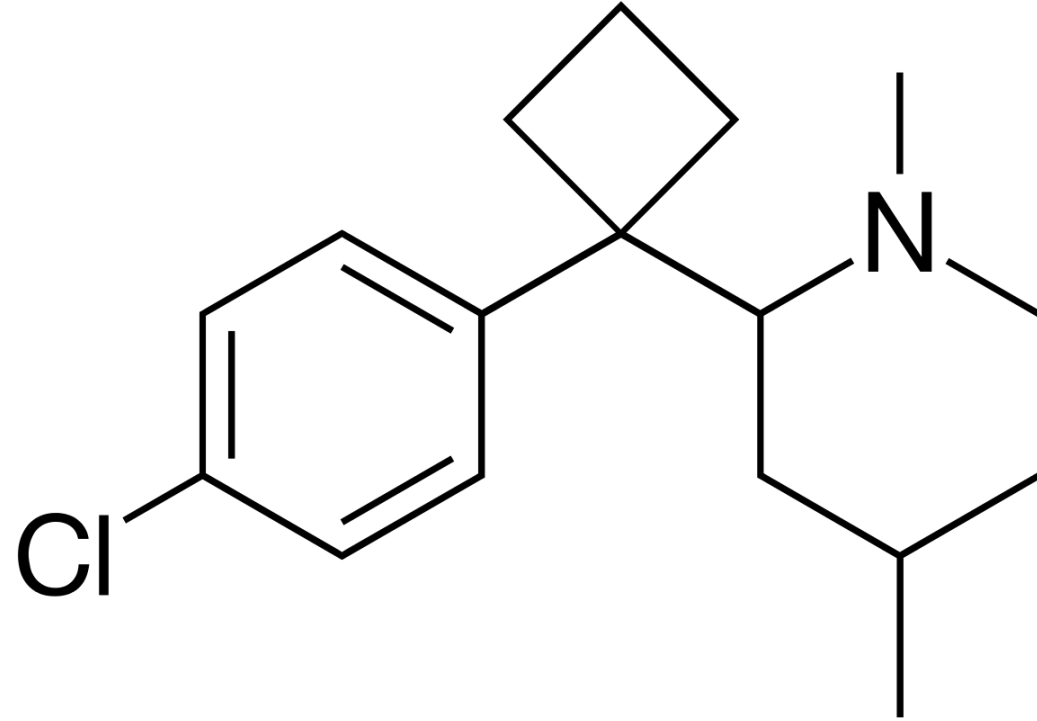
İstemsiz yeniden tepki, cevap.

Hepatocellüler injury, mix ya da kolestatik karaciğer hasarına göre puanlama yapılmaktadır.

- ≤ 0 dışlanır,
- 1-2 de olası değil,
- 3-5 olası,
- 6-8 olası,
- ≥ 9 yüksek olasılık olarak değerlendirilmektedir.
- RUCAM yüksek duyarlılıklı (%86) ve özgüllük (%89) göstermektedir.

Antiobezite ilaçları;

- Sibutramin,
- Orlistatin,
- Rimonabant



SİBUTRAMİN:

- Noradrenalin ve serotonin geri alım inhibitörü olarak hareket eden santral etkili ajan,
- Sibutramin ABD ve Avrupa ülkelerinde kullanımı yasaklanmışken halen Brezilya gibi birçok ülkede yaygın olarak kullanılmaktadır.
- Özellikle yeme bozukluğu olan hastalarda sibutramin kullanımı sonrasında nöropsikiatrik yan etkileri nedeniyle bu kişilerde dikkatli olunmalı*.



*Rosenbohm A, et al. Psychosis with sibutramine. J Clin Psychopharmacol. 2007; 27: 315-317.

- Ağız kuruluğu, tat alma duyusunda bozukluk, ishal, kabızlık, bulantı, kusma, GIS hemorojisi, hemoroid, taşikardi, çarpıntı, hipertansiyon, uykusuzluk, ateş basması, baş dönmesi, parestezi, anksiyete, panik atak, depresyon, nöbet, geçici hafıza kaybı, bulanık görme, cinsel işlev bozukluğu, idrar retansiyonu, trombositopeni, terleme, alopesi, kütanöz kanama bozuklukları, Henoch-Schönlein purpurası, döküntü, ürtiker, anafilaksi, angioödem, intertisyel nefrit ve glomerulonefrit gibi hipersensitivite reaksiyonları, başağrısı ve glokom*.

*Ferreira GM, et al. Misuse of sibutramine and bulimia nervosa: a dangerous combination. Rev Bras Psiquiatr 2018; 40: 343.

ORLISTATİN:

- GİS diyetinde yer alan yağın emilimini azaltan lipaz inhibitörü.
- Avrupa ülkelerinde reçetesiz olarak satılmakta.
- Siklosporin, akarboz, arol antikoagölan ve amiodaron kullanan hastalarda etkileşime girmektedir.



- Sıvı ya da yağlı dışkılama, fekal inkontinans, karın ağrısı, baş ağrısı, diş ve diş eti hastalıkları, solunum yolu enfeksiyonları, yorgunluk, anksiyete, idrar yolu enfeksiyonları, hipoglisemi, rektal kanama, hipotroidizm, divertikülit, kolelitiazis, hepatit, bülloz eripsiyonlar, oksalat nefropatisi*.

*O'Meara S, et al. A rapid and systematic review of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of orlistat in the management of obesity. Health Technol Assess 2001;5(18).

RİMONABANT:

- Kannabinoid reseptör antagonisti gibi davranan santral etkili bir ajan.
- Mide bulantısı, kusma, ishal, ağız kuruluğu, iştahsızlık, depresyon, anksiyete, sinirlilik, uyku bozukluğu, bozulmuş hafıza, baş dönmesi, parestezi, hipoestezi, asteni, sıcak basmaları, dikkat eksikliği, tendinit, kas krampları, kaşıntı ve hiperhidroz.



*Johansson K, et al. Discontinuation due to adverse events in randomized trials of orlistat, sibutramine and rimonabant: a meta-analysis. Obes Rev 2009;10:564–75.

DİNİTROFENOL:

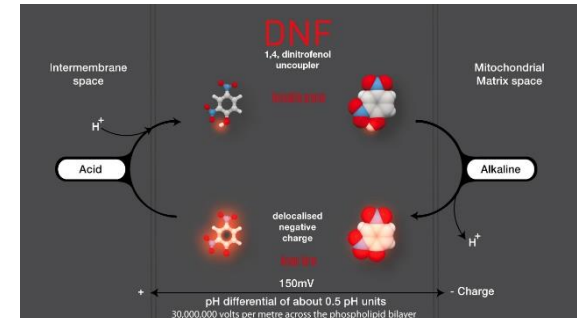
- “DNP”, “Dinosan”, “Dnoc”, “Solfo Black”, “Nitrophen”, “Aldifen” ve “Chemox” gibi farklı isimlerle internet üzerinden satışları yapılmaktadır.
 - 100-200 mg kapsüller halinde,
 - Beraberinde anabolik steroid ve/veya tiroksinle birlikte satışa sunulmaktadır.
- Benzen bazlı bir bileşik olan 2,4-dinitrofenol 19. Yüzyılda 1. Dünya savaşı sırasında patlayıcı üretiminde kullanılmak üzere geliştirilmiş*.
 - Akut maruziyet sonrasında hiperpreksi, mide bulantısı, kusma, ishal ve ölüm.
 - Subakut maruziyet sonrası ise kilo kaybı meydana gelmiş.
 - Kilo kaybına neden olması 1930 larda ABD’de antiobezite ilacı olarak kullanımına neden olmuş.
 - Son yıllarda yeniden vücut geliştiren kişilerde kilo kaybı amacıyla yasadışı yollarla kullanılmaya başlanmış.



*Izumoto S, et al. Sensory axonal polyneuropathy due to 2,4 dinitrophenol. Rinsho Shinkeigaku 2017; 57: 599-602.

- Dinitrofenol protonların mitokondri membranı boyunca sızarak proton gradiyentini dağıtır, adenosin trifosfat olarak depolanması gereken hücresel enerji kaynağının ısı olarak kaybedilmesine neden olur.
- Oksidatif fosforilasyonun güçlü bir çözücüsü olarak işlev görür. Böylelikle enerji kaynağı olarak vücut yağ dokusunda yer alan rezervleri çeker ve kilo kaybına yol açar*.
- Kas kasılması sürecinde glikolitik etki,
- Dinitrofenol varlığında karbonhidrat tüketimi belirgin şekilde artmakta,
- Pirüvik asit aerobik olarak H₂O ve CO₂'ye metabolize edilir, ancak laktik asit üretimi ile sonuçlanarak anaerobik olarak metabolize edilir.
 - Glikoliz stimülasyonu ile oksidatif fosforilasyonun inhibisyonu arasındaki çelişki, pirüvik asit üretiminde hızlı bir artışa neden olmakta ve laktik asit üretiminin artmasına neden olmaktadır.

*Bartlett J, et al. Deliberate poisoning with dinitrophenol (DNP): an unlicensed weight loss pill. Emerg Med J. 2010; 27: 159-160.



- Kullanımı ile bildirilen en yaygın yan etki bir döküntüdür.
 - Makülo-papüler, ürtikeryal, anjioödem veya şiddetli bir ekfoliyatif dermatit olabilir. Sıklıkla eşlik eden pruritis ve deskuamasyon vardır.
 - Periferik nörit bildirilmiştir, sıklıkla eller ve ayakları etkiler ve cilt değişiklikleri ile ilişkilidir.
- Aşırı doz alımları sonrası 7-8 saat içerisinde toksik etki ortaya çıkmaktadır;
 - Aşırı terleme, hipertermi, methemoglobinemi, hipertansiyon, taşikardi, taşipne, şok, konfüzyon, konvülsiyonlar, kardiyovasküler kollaps ve nabızsız elektriksel aktivite.
 - Oral alım en sık,
 - DNP dozu 4.3 mg / kg en düşük ölümcül doz.
 - Ölüm genellikle kardiyovasküler kollapslara sekonder,
 - ATP'nin tükenmesi nedeniyle sitozolden kalsiyum salınmasına bağlı olarak torak duvarı kas rijiditesi ortaya çıkmakta.

- Cilt, sklera ve idrarın sarı renk,
- T dalgası ve ST segment anormallikleri ve otopsi olgularının bazılarında kalp kası hasarı,
- Akut tübüler nekroz ve akut böbrek hasarı,
- Agranülositoz ve nötropeni,
- Kalıcı sağırılık, katarakt ve karanlığı algılamada kalıcı azalma
- Gastroenterit ve anoreksiya yüksek dozlarda,
- Ajitasyon, konvülsiyon ve koma en sık görülen nörolojik etkiler.

- Spesifik bir antidot olmamakla birlikte, tüm yönetim stratejileri vaka raporlarına ve uzman görüşlerine dayanmaktadır.
- Alım sonrası en az 12 saatlik periyod içerisinde vücut ısı, kalp ritmi ve oksijen saturasyonu dikkatle izlenmeli,
- Hipertermi ve kardiyak kollapsa yönelik agresif sıvı resüsitasyonu önerilmektedir.
- İntravenöz vazopressörler ve / veya inotropikler, sıvı tedavisi kan basıncını korumakta başarısız olursa, invazif arter izlemi ile birlikte düşünülmeli,
- Dantrolen
- Benzodiazepinler ajitasyon veya nöbet kontrolünde etkin olup eğer kontrol altına alınamazsa entübasyon ve ventilasyon düşünülmeli,
- Veno-venöz hemofiltrasyon,

- Propranolol, DNP ile zehirlenmiş köpeklerde çalışılmış ve laktat düzeylerinde anlamlı bir azalma kaydedilmiştir (ancak glikoz üretimi üzerindeki inhibitör etki ve mortalite üzerindeki bilinmeyen etki nedeniyle insanlarda klinik kullanımı önerilmez.)
- Yüksek dozda insülin ve glukoz glikolizden fayda sağlayabilir, ancak şu anda bu tedavi yöntemini destekleyen hiçbir hayvan veya insan bilgisi yok,
- Glikoliz, DNP ile zehirlenmiş hücrelerde ATP üretiminin ana kaynağı olacağından tek başına glikoz uygulaması yararlı olabilir.
- Gastrik dekontaminasyon yöntemleri alım sonrasındaki ilk bir saatte uygulanması önerilmektedir.

EPHEDRA (Ma huang):



- Geleneksel Çin tıbbında kullanılan bitkisel bir ürünün genel adıdır.
- Kilo kaybı için kullanımı 1990 lardan itibaren olmuş 2004 yılı ortalarına kadar kafeinli ve kafeinsiz preparatları yaygın olarak kullanılmıştır*.
- Bulantı, kusma, otonom hiperaktivite, psikiatrik etkiler, çarpıntı, nöbet,myokard enfaktüsü, stroke ve ölümle sonuçlanan tablolar**.



*Food and Drug Administration. Final Declaring Dietary Supplements Containing Ephedrine Alkaloids Adulterated Because They Present an Unreasonable Risk. The Federal Register 2004; 69: 6787-6854.

**Shekelle PG, et al. Efficacy and safety of ephedra and ephedrine for weight loss and athletic performance: A meta-analysis JAMA 2003; 289: 1537-1545.

ACI PORTAKAL (*Citrus aurantium*):

- Efedranın alt tipi olarak nitelendirilen sevilla portakalı, ekşi portakal, neroli yağı ya da kjitso olarakta bilinen bir bitki. Takviye ürünlerinde her zaman adı geçmez ve doğal tatlandırıcı olarak belirtilir.
- Aktif bileşenleri içerisinde sinefrin (oksidrin) ve oktopamine dahil olmak üzere alfa ve beta agonist aktiviteye sahip alkoloidler yer alır. FDA tarafından bu tip narenciye yağları takviye ürünlerde güvenli olarak belirtilsede içerisine eklenen miktarlar önemli*.



*Bent S, et al. Safety and efficacy of Citrus aurantium for weight loss. Am J Cardiol 2004; 94: 1359-1361.

- Synefrin kan basıncını artırıcı etkiye sahip,
 - hipertansiyon, kardiyovasküler hastalığı ve dar açılı glokomu olan bireylerde kullanımı önerilmemekte.
- İçerisinde 6' 7'dihidroksijambotin ve bergapten gibi başka bileşiklerde barındırmakta olup sitokrom P450 inhibasyonu yaparak bir çok ilaçın serum seviyesini artırmaktadır*.



*Gurley BJ, et al. Assesament of botanical supplementation on human cytochrome P450 phenotype: Citrus aurantium, Echinacea, milk thistle saw palmetto. Clin Pharmacol Ther 2004; 78: 35.

THERMATRİM®:

- Etiketli içerik profili, *Garcinia cambogia*, krom pikolinat, kitosan, *Equisetum arvense*, *Momordica charantia*, guarana gibi kafeinin bitkisel kaynakları ve karnitin ve *Ilex paraguariensis* gibi diğer içerikler olmakla birlikte detaylı tanımlama yapılmamıştır*.
- Bu tip termojenik takviyeler, uykusuzluk ve kardiyovasküler semptomlar da dahil olmak üzere önemli yan etkilerle ilişkilendirilmiştir.



*TimboBB,et al.Dietary supplements in a national survey: prevalence of use and reports of adverse events. J Am Diet Assoc 2006; 106:1966–1974.

- Kimyasal kaynaklı nörotoksisite*,
 - Bu ajanlar kan-beyin bariyerini etkilemekte ve lipid-çözünebilir özelliklerinden ötürü, doğrudan yaralanma ya da diğer metabolik rahatsızlıklara neden olur.
 - Akut toksik lökoensefalopati (ATL), baş ağrısı, körlük, bilişsel değişiklikler gibi derin nörolojik değişikliklerle birlikte heterojen bir sendrom olarak kendini gösterir.
 - Periventriküler / subkortikal beyaz cevher yolları ve bazal ganglionlar sıklıkla etkilenir. Tipik MRG görünümü, akut demiyelinizasyonu ve / veya sitotoksik ödemi gösteren, sınırlı difüzyonla ilişkili FLAIR'deki simetrik hiperintensitelerdir; genellikle 2-4 hafta içinde geri dönüşümlüdür**.

*Filley CM, et al. Toxic leukoencephalopathy. N Engl J Med 2001; 345:425–432.

**Olivas-Chacón CI, et al. Leukoencephalopathy changes on magnetic resonance imaging associated with a thermogenic dietary supplement (Thermatrim). Porc (Bay Univ Med Cent) 2015; 28:389–391

GARCİNİA CAMBOGİA (G. Cambogia):

- Güneybatı Hindistan'a özgü Garcinia cambogia ağacının meyvesinden elde edilir.
 - Hepatoksisiteye sahip olan, kilo kaybı takviyesi Hydroxycut® (Iovate Health Sciences, Inc., Oakville, ON) içinde ana aktif bileşen*.
- Hayvan deneylerinde, karaciğer parankiminde fibrozis ve oksidatif strese neden olarak kollajen birikimi, artmış karaciğer fonksiyon testleri, uyarılmış inflamatuvar sitokinleri ve oksijen serbest radikallerinde artış tespit edilmiştir**.
- Sarılık, bulantı / kusma ve yorgunluk hastalarda en sık görülen semptomlardır.



*Kim YJ, et al. Garcinia Cambogia attenuates diet-induced adiposity but exacerbates hepatic collagen accumulation and inflammation. World J Gastroenterol 2013; 19: 4689-4701.

**Araujo JL, et al. Acute liver injury associated with a newer formulation of the herbal weight loss supplement Hydroxycut. BMJ Case Rep. 2015; pii: bcr2015210303.

CLENBUTEROL*:

- Bronkodilatör ve sığırlar için tokolitik ajanı olarak kullanılır,
 - Anabolik özellikleri nedeniyle, yağsız et verimini arttırmak amacıyla hayvanlarda kullanılmakta,
- Geçtiğimiz 10 yıl içinde, elit sporcuların bir dizi Uluslararası Olimpiyat Komitesi ve Dünya Anti-Doping Ajansı tarafından yasaklamaya sebep performans arttırıcı ilaç olarak kullanılmış,
- Zayıflama amaçlıda kullanımı mevcut,



**Lose Excess Fat
and
Enhance Muscle Growth
with Clenbuterol**

*Brett J, et al. Clenbuterol toxicity: a NSW poisons information centre experience. Med J Aust 2014; 200: 219-221.

- Steroid hormon olmamasına rağmen, kas kütlesini arttıran anabolik özelliklere sahiptir.
 - Beta2-agonistleri (albuterol gibi) ile karşılaştırıldığında daha uzun etki süresi, yüksek ve uzun serum seviyesi nedeniyle vücut geliştirme için istenen bir maddedir.

- Sempatomimetik toksisite,
 - Çizgili iskelet kaslarında beta2-adrenoreseptör agonist aktivite,
 - Adiposit beta3-adrenoreseptörleri aracılığıyla lipolizi artırır.

- Huzursuzluk, taşikardi ve taşiaritmiler, gastrointestinal semptomlar, rabdomiyoliz, hiperglisemi ve hipokalemi gibi metabolik rahatsızlıkları içerir.
- Miyokardiyal iskemi ve nazal insüflasyondan sonra erişkinlerde solunum sıkıntısı,
- Toksite halinde tedavide,
 - Benzodiazepinler,
 - Elektrolit replasmanı,
 - İntravenöz sıvılar,
 - Beta blokerler.



Krom pikolinat*

Konjuge linoleik asit**

Kitosan***

*Crawford V, et al. Effects of niacin-bound chromium supplementation on body composition in overweight African-American women. Diabet Obes Metab. 1999; 1: 331-337.

**Rizerius U, et al. Metabolic effects of conjugated linoleic acid in humans: The Swedish experience. Am J Clin Nutr 2004; 79: 1149-1156.

***Pittler MH, Ernest E. Dietary supplements for body weight reduction: A systematic review. Am J Clin Nutr. 2004; 79: 529-536.

