

MEMAHAMI KAITAN OBESITAS DAN KANKER: PELUANG UNTUK PENCEGAHAN KANKER

Teresa Liliana Wargasetia

Bagian Biologi Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Maranatha

Korespondensi : teresa.lw@med.maranatha.edu

ABSTRAK

Jumlah kasus kanker yang disebabkan oleh obesitas diperkirakan sebesar 20%. *The International Agency for Research into Cancer* dan *the World Cancer Research Fund* melaporkan bahwa kanker yang sering dialami oleh penderita obesitas adalah kanker endometrium, adenokarsinoma esofagus, kolorektal, payudara *postmenopause*, prostat, dan ginjal. Risiko keganasan yang meningkat dipengaruhi distribusi lemak tubuh dan peningkatan berat badan yang menyebabkan transfer lipid dari adiposit ke tumor. Sejumlah studi melaporkan bahwa kelebihan berat badan dan obesitas berkorelasi dengan tingkat kematian akibat kanker hepar, pankreas, kolon, endometrium, ginjal, payudara *postmenopause*, mieloma, dan *Hodgkin's lymphoma*. Empat sistem yang teridentifikasi sebagai penyebab kanker pada obesitas adalah peningkatan lipid, respons inflamasi, resistensi insulin, dan adipokin. Konsumsi sejumlah makanan yang bersifat antikanker dan antiobesitas bersama dengan restriksi kalori dan aktivitas fisik membantu dalam pencegahan kanker yang berkaitan dengan obesitas.

Kata Kunci: obesitas, kanker, resistensi insulin, adipokin, antikanker.

UNDERSTANDING LINKAGES OBESITY AND CANCER: OPPORTUNITIES FOR CANCER PREVENTION

Teresa Liliana Wargasetia

Biology Department Faculty of Medicine Maranatha Christian University

Correspondence: teresa.lw@med.maranatha.edu

ABSTRACT

The number of cancer cases caused by obesity is estimated to be 20%. The International Agency for Research into Cancer and the World Cancer Research Fund reported that the common cancers in obese people are predominantly endometrial, esophageal adenocarcinoma, colorectal, postmenopausal breast, prostate, and renal. The increased risk of malignancies being influenced by distribution of body fat and weight gain led to the transfer of lipids from adipocytes to the tumor. Some studies have reported that overweight and obesity are correlated with the rate of deaths from cancer of the liver, pancreas, colon, endometrial, kidney, also postmenopausal breast cancer, myeloma, and Hodgkin's lymphoma. Four systems have been identified as producers of cancer in obesity: an increase in lipids, inflammatory response, insulin resistance, and adipokines. Consumption of some foods that are anti-cancer and anti-obesity along with caloric restriction and physical activity may be helpful in preventing obesity-related cancers.

Keywords: *obesity, cancer, insulin resistance, adipokine, anti-cancer.*

PENDAHULUAN

World Health Organization memperkirakan bahwa saat ini obesitas di seluruh dunia meningkat dua kali dibandingkan tahun 1980. Di tahun 2014, 39% orang dewasa di dunia mengalami kelebihan berat badan dan 13% mengalami obesitas.⁴ Dewasa ini, obesitas adalah masalah kesehatan serius di negara-negara berkembang seperti halnya di negara-negara maju.⁵ Diet tinggi energi dengan karbohidrat olahan dan lemak jenuh, serta gaya hidup *sedentary* berkaitan dengan obesitas.⁶ Obesitas berkaitan dengan sejumlah penyakit, termasuk penyakit kardiovaskular, hipertensi, diabetes tipe 2, dislipidemia, dan kanker.⁷

Tujuan penulisan makalah ini adalah membahas hubungan antara obesitas dan kanker dari sisi mekanisme dan bukti-bukti empirik penelitian sebelumnya.

Obesitas dan Risiko Kanker

Studi epidemiologi maupun eksperimen pada hewan menunjukkan bahwa perubahan asupan kalori atau kualitas diet mempunyai pengaruh secara signifikan terhadap risiko terjadinya kanker dan progresi kanker.²

Epidemiologi

Diperkirakan bahwa 20% dari semua kanker disebabkan oleh berat badan berlebih dan obesitas.¹ Sejumlah 50% kanker berkaitan dengan obesitas pada wanita *postmenopause*. Suatu *systematic review* dan studi *meta-analysis* dengan 282.000 kasus kanker menunjukkan bahwa kaitan obesitas dan kanker adalah spesifik pada jenis kelamin tertentu pada berbagai kanker, risiko kanker pada obesitas berbeda di antara grup etnis, orang Afrika Amerika lebih mudah terkena kanker dibandingkan Hispanik, dan

terdapat kaitan kuat peningkatan Indeks Massa Tubuh (IMT) dengan kanker payudara pada populasi Asia Pasifik.²

The International Agency for Research into Cancer dan *the World Cancer Research Fund* melaporkan bahwa kanker yang sering dialami oleh penderita obesitas adalah kanker endometrium, adenokarsinoma esofagus, kolorektal, payudara *postmenopause*, prostat, dan ginjal.^{2,3} Studi epidemiologi baru-baru ini mengkonfirmasi kemungkinan kaitan obesitas dengan kanker ovarium dan tiroid, serta peningkatan risiko sejumlah malignansi hematologis seperti mieloma sel plasma, *Hodgkin* dan *non-Hodgkin's lymphoma*, serta leukemia.³ Malignansi yang jarang berkaitan dengan obesitas adalah melanoma malignan, kanker tiroid, leukemia, dan *multiple myeloma*.²

Kaitan dengan Distribusi Lemak Tubuh

Pengukuran antropometrik seperti rasio ukuran pinggang terhadap pinggul atau lingkaran pinggang digunakan sebagai indikator risiko kelebihan adiposit dan kanker. Kanker lebih berkaitan dengan adiposit abdomen daripada dengan IMT pada kanker kolon, payudara *premenopause*, endometrium, adenokarsinoma esofagus, dan pankreas.² Kondisi tersebut disebabkan lemak viseral yang menunjukkan inflamasi terkait obesitas tersebut terletak berdekatan organ-organ internal seperti kolon, pankreas, dan ginjal.⁸

Efek Perubahan Berat Badan

Suatu studi kontrol kasus di Kanada mendapati bahwa para pria yang mengalami peningkatan berat badan lebih dari 21 kg setelah dewasa memiliki risiko kanker kolorektal 60% lebih tinggi dari para pria yang mengalami peningkatan berat badan

1-5 kg, dan asosiasi menjadi lebih kuat bila tumor rektal tidak dihitung. Kanker endometrium juga berkaitan langsung dengan kenaikan berat badan saat dewasa pada wanita Jepang.²

Transfer Lipid dari Adiposit ke Tumor

Studi menunjukkan bahwa sel-sel kanker dapat mengakses dan menggunakan lipid dari cadangan adiposit sel tetangga pada penelitian in vitro kultur sel-sel kanker ovarium dan adiposit. Kondisi ini mengarah pada transfer langsung lipid dari adiposit ke sel-sel kanker yang menginduksi lipolisis pada adiposit dan oksidasi β pada sel-sel kanker. Sel-sel kanker menggunakan lipid yang ditransfer sebagai sumber energi untuk pertumbuhan tumor.⁹

Obesitas dan Mortalitas Kanker

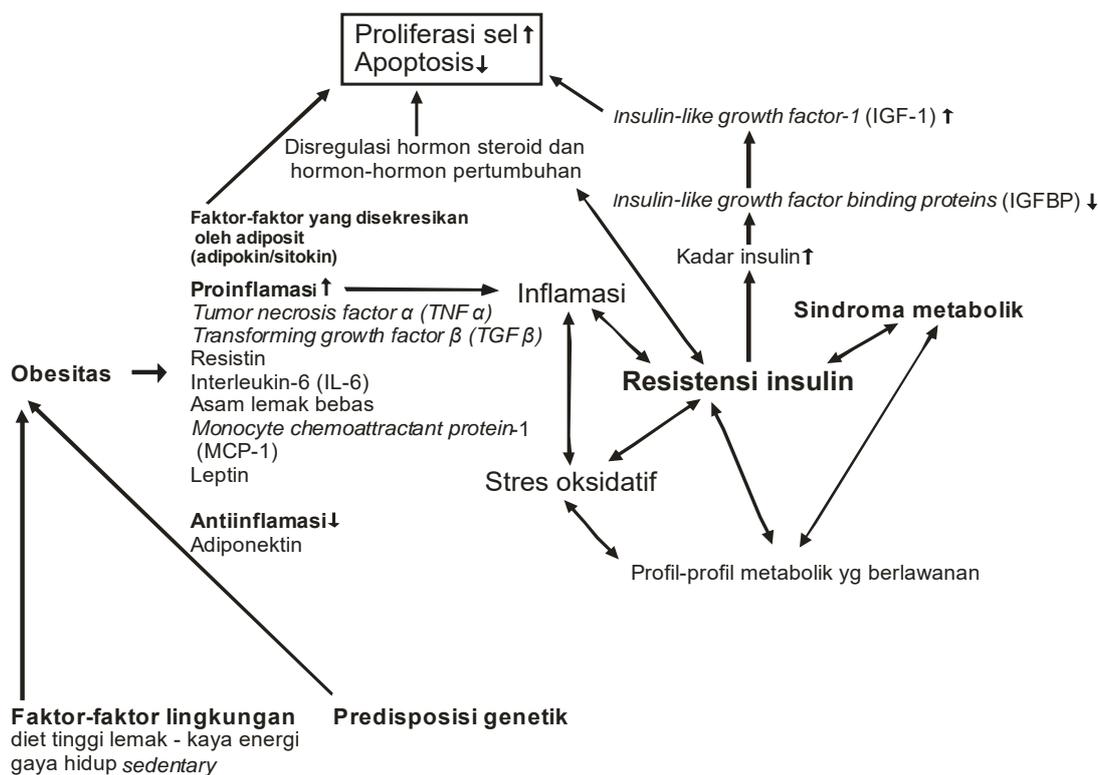
Data yang dipublikasikan lebih dari 25 tahun terakhir menekankan bahwa obesitas adalah penyebab 20% kematian karena kanker pada wanita, sedangkan pada pria tingkat kematian sekitar 14%. *The American Cancer Society* melaporkan data yang menunjukkan bahwa kelebihan berat badan dan obesitas berkorelasi dengan tingkat kematian akibat kanker hepar, pankreas, mieloma, dan *Hodgkin's lymphoma*.¹⁰ Sejumlah

studi epidemiologi menunjukkan bahwa obesitas adalah faktor yang berkontribusi meningkatkan insidensi dan mortalitas kanker kolon, endometrium, ginjal, dan payudara *postmenopause*.^{1,11}

Di Eropa tingkat kematian yang lebih tinggi pada penderita kanker dengan obesitas berkaitan dengan efek obesitas terhadap potensi dan progresi kanker. Studi pada kanker payudara duktal invasif pada 1.177 wanita mendapatkan bahwa wanita dengan kuartil IMT tertinggi memiliki tumor dengan gradasi histologis dan jumlah sel mitosis yang lebih tinggi dan ukuran tumor yang lebih besar dibandingkan dengan wanita pada kuartil IMT yang lebih rendah.¹²

Mekanisme Biologi yang Mengkaitkan Obesitas dengan Kanker

Selain berperan dalam cadangan energi, jaringan adipose atau massa lemak mengeluarkan sejumlah bahan kimia seperti hormon atau adipokin, yang mengkaitkan kanker, resistensi insulin, inflamasi, dan stres oksidatif. Sejumlah penelitian memperlihatkan bahwa komplikasi dari obesitas berupa resistensi insulin dan sindrom metabolik yang berkaitan dengannya mendorong patogenesis kanker (gambar 1).¹³



Gambar 1. Efek Obesitas terhadap Proses Patologis yang Mengarah kepada Karsinogenesis

Mekanisme biologi yang mengkaitkan obesitas dengan kanker melibatkan hiperinsulinemia dan resistensi insulin; IGF-I, IGF-II, dan IGF *binding proteins*; hormon-hormon seks dan globulin yang mengikat hormon seks; inflamasi gradasi rendah kronis, inflamasi jaringan adipose, produksi adipokin jaringan adipose, faktor-faktor tumbuh vaskular jaringan adipose, kerentanan genetik, stres oksidatif, dan fungsi imun.²

Penurunan Berat Badan Menurunkan Risiko Kanker

Diet untuk menurunkan berat badan dapat menurunkan inflamasi kolorektal pada para penderita obesitas dan menurunkan risiko kanker kolorektal.¹⁴ Di Eropa dipelajari bahwa populasi tanpa berat badan berlebih dapat menurunkan insidensi tahunan kanker kolon hingga 21.000 kasus dan kanker

payudara hingga 13.000 kasus.¹² Asupan kalori yang dibatasi dalam jangka panjang menurunkan insidensi kanker dan memperpanjang usia pada rodensia. Telah terbukti bahwa asupan buah-buahan dan sayuran menurunkan risiko kanker.² Keseimbangan energi adalah faktor penting dalam menurunkan kerentanan terhadap kanker karena efek tidak langsung terhadap kadar insulin, *insulin-like growth factor-I (IGF-I)*, dan berbagai marka inflamasi.¹³ Kadar vitamin D yang rendah bertanggungjawab terhadap risiko kanker.¹⁵

Untuk pencegahan kanker, disarankan latihan fisik secara rutin, menambah aktivitas fisik seperti berjalan kaki ke tempat kerja, menggunakan tangga dibanding *lift*, dan berkebun. Latihan fisik dapat menurunkan risiko kanker payudara, kolon, dan endometrium, juga memberikan keuntungan terhadap

fisik dan mental pasien kanker. Aktivitas fisik yang teratur berperan dalam pencegahan kanker dengan mempertahankan berat badan ideal, pengaturan hormon seks, insulin, prostaglandin, dan mempunyai efek yang baik terhadap sistem imun.²

Saat ini, *World Cancer Research Fund* merekomendasikan median Indeks Massa Tubuh (IMT) orang dewasa antara 21 dan 23 kg/m².² Berat badan ideal penting bagi kesehatan dan kebugaran seseorang. Kelebihan berat badan dan obesitas dapat dicegah. Lingkungan dan komunitas yang suportif penting dalam penentuan pilihan makanan yang lebih sehat dan menjalankan aktivitas fisik yang teratur untuk pencegahan obesitas.

Pada tingkat individu, seseorang dapat: (a) membatasi masukan energi dari lemak dan gula; (b) meningkatkan konsumsi buah dan sayuran, juga polong-polongan, biji-bijian, dan kacang-kacangan; (c) melakukan aktivitas fisik teratur (60 menit per hari untuk anak dan 150 menit per minggu untuk orang dewasa).⁴

Pada tingkat masyarakat, penting untuk: (a) mendukung anggota masyarakat mengikuti rekomendasi di atas melalui komitmen politis yang berkelanjutan dan kolaborasi antara berbagai pemangku kepentingan; (b) memastikan fasilitas untuk aktivitas fisik teratur dan pemilihan diet yang lebih sehat tersedia, terjangkau dan mudah diakses, terutama untuk masyarakat tidak mampu.⁴

Industri makanan dapat berperan penting dalam mendukung diet sehat dengan cara: (a) mengurangi kandungan lemak, gula, dan garam pada makanan olahan; (b) memastikan pilihan makanan sehat dan kaya nutrisi tersedia dan terjangkau oleh semua konsumen; (c) menjalankan pemasaran yang bertanggung jawab terutama untuk pangsa pasar anak-

anak dan remaja; (d) memastikan ketersediaan pilihan makanan sehat dan mendukung aktivitas fisik di tempat kerja.⁴

Strategi untuk menurunkan atau mempertahankan berat badan penting untuk menurunkan risiko berkembangnya malignansi primer atau meningkatkan *survival* pada penderita kanker. Strategi tersebut melalui pengaturan aktivitas fisik, diet, dan perilaku.

Pengaturan fisik: (a) jalan cepat minimal selama 20 menit dan meningkat hingga 60 menit, 6 hari per minggu atau berjalan dengan total langkah 10.000 langkah per hari; (b) batasi menonton televisi tidak lebih dari dua jam per hari; (c) lakukan latihan fisik minimal dua kali per minggu.¹

Pengaturan diet: (a) ganti minuman manis dengan yang tanpa gula (air, teh diet); (b) sarapan setiap hari; (c) banyak mengonsumsi buah-buahan dan sayur-sayuran (8-10 svgs/hari) dan makanan dari biji-bijian seperti beras merah dan roti gandum (minimal 6 svgs/hari)¹

Pengaturan perilaku: (a) mencatat berat badan pada waktu yang sama setiap hari; (b) berolahraga pada waktu yang sama setiap hari; (c) menjaga porsi makan; (d) menghindari restoran cepat saji dan memilih makanan yang lebih sehat seperti *salad* dengan *dressing* tanpa lemak.¹

Bahan Makanan yang mempunyai Efek Antiobesitas dan Antikanker Bawang Putih

Penelitian Lee (2014) mempelajari bahwa pemberian bawang putih menurunkan berat badan pada tikus yang obes. Efek antiobesitas ini dimediasi melalui aktivasi *AMP-activated protein kinase* (AMPK), peningkatan termogenesis, dan menurunkan ekspresi gen-gen yang melibatkan adipogenesis.¹⁶

Bawang putih segar mengandung berbagai senyawa organosulfur, mineral, senyawa fenol dan steroid, juga mengandung karbohidrat, protein, dan serat. Senyawa organosulfur pada bawang putih seperti *allicin*, *diallyl sulfide*, *diallyl disulfide*, dan *diallyl trisulfide* dikenal sebagai agen kemopreventif potensial. Senyawa-senyawa ini dapat menghentikan proliferasi sel-sel kanker, menginduksi apoptosis dengan mengubah rasio keluarga protein Bcl-2 dan aktivitas antiangiogenik.¹³

Fenugreek

Biji *fenugreek* merupakan bahan aktif untuk menurunkan berat badan dan anti-hiperkolesterolemia.^{17,18} Biji *fenugreek* mengandung 26% protein dan 48% serat (*galactomannan*) yang merupakan polisakarida yang membentuk gel kental di usus dan menghambat absorpsi glukosa dan lipid.¹⁷ Ekstrak biji *fenugreek* (*Trigonella foenum graecum*) menghambat pertumbuhan sel tumor, mempunyai efek antiinflamasi, menurunkan peroksidasi lipid, meningkatkan aktivitas sistem antioksidan seperti glutathione peroksidase (GPx), glutathione S-transferase (GST), superoksid dismutase (SOD), dan katalase. Biji *fenugreek* kaya serat dan berbagai saponin, salah satunya adalah diosgenin yang mempunyai efek antiproliferasi terhadap beberapa jenis kanker.¹³

Teh Hijau

Teh hijau adalah daun tanaman *Camellia sinensis* yang dikeringkan dan tidak difermentasi dan mengandung senyawa polifenol yaitu katekin dengan *epigallocatechin-3-gallate* (EGCG) sebagai katekin yang dominan (50-80% dari total katekin).^{19,20} Pada penelitian dengan

kultur sel dan hewan model obesitas, teh hijau menurunkan diferensiasi dan proliferasi adiposit, lipogenesis, massa lemak, berat badan, absorpsi lemak, level trigliserida plasma, asam lemak bebas, kolesterol, glukosa, insulin, dan leptin, juga meningkatkan oksidasi beta dan termogenesis. Studi pada manusia melaporkan teh hijau menurunkan berat badan dan lemak tubuh, serta meningkatkan oksidasi lemak dan termogenesis.¹⁹ Dalam beberapa tahun terakhir, uji klinik yang banyak dilakukan mengkonfirmasi efek menguntungkan dari teh hijau terhadap obesitas, namun dosis optimal belum dapat ditentukan.²¹ Selain mempunyai peran antiobesitas, teh hijau berpotensi sebagai antikanker karena mengandung polifenol berupa katekin yang merupakan antioksidan kuat untuk melindungi DNA dan sel dari kerusakan oleh radikal bebas.¹³

Kedelai

Percobaan pada hewan menunjukkan bahwa isoflavon di dalam kedelai meningkatkan sensitivitas insulin dengan menurunkan deposit lemak visceral, inflamasi, dan kadar kolesterol plasma. Penelitian lain menunjukkan bahwa protein kedelai menurunkan kandungan lemak tubuh pada obesitas, menurunkan risiko kanker payudara, prostat, dan kolon. Isoflavon maupun protein kedelai memberi efek antikanker berupa aktivitas antiangiogenik, apoptosis, dan modulasi progresi siklus sel.¹³

Pare

Pare (*Momordica charantia*) mengandung glikosida triterpen tipe *cucurbitane* seperti *charantosides*, alkaloid seperti *momordicine*, asam lemak *octadecatrienoic*, dan protein MAP30 (*Momordica protein of 30 kDa*). Studi menunjukkan bahwa pare

menghambat hipertropi adiposit, menurunkan adipositas, menurunkan konsentrasi kolesterol dan trigliserida, menurunkan kadar glukosa serum, meningkatkan status resistensi insulin, dan meningkatkan konsentrasi adiponektin serum.¹³ Pada tikus yang diberi makanan tinggi lemak dan suplementasi pare, terjadi penekanan berat badan, berat jaringan visceral, konsentrasi lipid hepatic dan plasma agar tidak bertambah, serta terjadi peningkatan metabolisme lipid.²² Penurunan adipositas pada tikus yang diberi suplementasi pare merupakan hasil dari efisiensi metabolik yang lebih rendah, peningkatan oksidasi lipid, dan ekspresi protein *uncoupling* yang menyebabkan energi untuk fosforilasi oksidatif di mitokondria tidak tersedia.²³

Linolenic acid yang ada pada minyak biji pare dapat meningkatkan ekspresi PPAR γ dan menginduksi apoptosis pada sel-sel kanker kolon. MAP30 diketahui dapat menghambat sel-sel kanker payudara MDA-MB-231 secara *in vitro* dan *in vivo* (pada model *xenograft*). Pada penelitian di hewan, ekstrak pare menghambat perkembangan tumor kulit, tumor payudara, dan pembentukan *aberrant crypt foci* (ACF) di kolon.¹³

Molekul-molekul untuk Pertahanan pada Tumbuhan

Tumbuhan berespons terhadap invasi patogen melalui induksi berbagai mekanisme pertahanan seperti deposit lignin pada dinding sel, produksi fitoaleksin, dan sintesis protein-protein yang berkaitan dengan patogenesis. Salah satu fitoaleksin yang banyak dipelajari yaitu resveratrol memiliki efek kemopreventif terhadap kanker. Resveratrol menghambat karsinogenesis dengan mempengaruhi fase inisiasi, promosi, dan progresi tumor dan menekan

langkah akhir pada karsinogenesis seperti angiogenesis dan metastasis. Efek antikanker juga ditemukan pada sejumlah analog resveratrol seperti *pterostilbene*, *piceatannol*, dan *vaticanol C*. Studi memperlihatkan bahwa resveratrol dan *pterostilbene* menurunkan kadar lipid di dalam darah. Buah-buahan dan sayuran seperti anggur, tomat, kedelai, dan wortel adalah sumber osmotin yang berikatan pada PH036, suatu reseptor adiponektin. Agonis reseptor adiponektin seperti itu memberikan harapan pada penelitian kemoprevensi kanker.¹³

Ikan

Komponen yang ada pada ikan adalah *eicosapentaenoic acid* (EPA) dan *docosahexaenoic acid* (DHA), juga protein, vitamin, dan mineral.¹³ Studi menunjukkan bahwa protein-protein yang larut air pada ikan dapat digunakan untuk produksi hidrolisat antiobesitas.²⁴ Penelitian lain mengungkapkan bahwa asam lemak omega-3 pada ikan diharapkan dapat memodifikasi proses karsinogenesis dengan menekan biosintesis *eicosanoid* penyebab inflamasi, mengubah metabolisme estrogen, mempengaruhi radikal bebas, dan terlibat dalam sensitivitas insulin dan fluiditas membran.¹³

KESIMPULAN

Dewasa ini, insidensi obesitas meningkat di seluruh dunia. Obesitas meningkatkan risiko terkena kanker yang berkaitan dengan mekanisme resistensi insulin, ekspresi berlebih leptin, sitokin inflamasi, hormon seks, faktor-faktor transkripsi, stres oksidatif, penurunan faktor-faktor antiinflamasi seperti adiponektin dan PPAR yang mengganggu keseimbangan antara proliferasi sel dan apoptosis. Perubahan gaya hidup yang meliputi penurunan berat badan, aktivitas fisik, dan modifikasi

diet diharapkan menurunkan risiko dan progresi kanker.

DAFTAR PUSTAKA

1. Wolin KA, Carson K, Colditz GA. Obesity and cancer. *Oncologist*. 2010;15:556–65.
2. De Pergola G, Silvestris F. Obesity as a major risk factor for cancer. *J Obes*. 2013;
3. Hursting SD, Dunlap SM, Ford NA, Hursting MJ, Lashinger LM. Calorie restriction and cancer prevention: a mechanistic perspective. *Cancer Metab*. 2013;1(1):10.
4. Obesity and overweight [Internet]. World Health Organization. 2016 [cited 2016 Mar 1]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>
5. Prentice AM. The emerging epidemic of obesity in developing countries. *Int J Epidemiol*. 2006;35(1):93–9.
6. Stoeckli R, Keller U. Nutritional fats and the risk of type 2 diabetes and cancer. *Physiol Behav*. 2004;83(4):611–5.
7. Hanif MW, Kumar S. Pharmacological management of obesity. *Expert Opin Pharmacother*. Informa Healthcare; 2002;3:1711–8.
8. Howe LR, Subbaramaiah K, Hudis CA, Dannenberg AJ. Molecular pathways: adipose inflammation as a mediator of obesity-associated cancer. *Clin Cancer Res*. 2013;19(22):6074–83.
9. Louie SM, Roberts LS, Nomura DK. Mechanisms linking obesity and cancer. *Biochim Biophys Acta*. 2013;1831(10):1499–508.
10. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med*. 2003;348(17):1625–38.
11. Reeves GK, Pirie K, Beral V, Green J, Spencer E, Bull D. Cancer incidence and mortality in relation to body mass index in the Million Women Study: cohort study. *BMJ*. 2007;335(7630):1–11.
12. Daling JR, Malone KE, Doody DR, Johnson LG, Gralow JR, Porter PL. Relation of body mass index to tumor markers and survival among young women with invasive ductal breast carcinoma. *Cancer*. 2001;92(4):720–9.
13. Murthy N, Mukherjee S, Ray G, Ray A. Dietary factors and cancer chemoprevention: An overview of obesity-related malignancies. *J Postgrad Med*. 2009;55(1):45–54.
14. Pendyala S, Neff LM, Suarez-Farinas M, Holt PR. Diet-induced weight loss reduces colorectal inflammation: Implications for colorectal carcinogenesis. *Am J Clin Nutr*. 2011;93(2):234–42.
15. Shanmugalingam T, Crawley D, Bosco C, Melvin J, Rohrmann S, Chowdhury S, et al. Obesity and cancer: the role of vitamin D. *BMC Cancer*. 2014;14:712.
16. Lee M, IH K, Kim C, Y K. Reduction of body weight by dietary garlic is associated with an increase of uncoupling protein mRNA expression and activation of AMP-activated protein kinase in diet-induced obese mice. *J Nutr*. 2011;14(11):1947–53.
17. Kumar P, Bhandari U. Common medicinal plants with antiobesity potential: A special emphasis on fenugreek. *Anc Sci Life*. 2015;35(1):58–63.
18. Handa T, Yamaguchi K, Sono Y, Yasawa K. Effect of fenugreek seed extract in obese mice fed a high-fat diet. *Biosci Biotechnol Biochem*. 2005;69(6):1186–8.
19. Wolfram S, Wang Y, Thielecke F. Anti-obesity effects of green tea: from bedside to bench. *Mol Nutr Food Res*. 2006;50(2):176–87.

20. Rains TM, Agarwalb S, Maki KC. Antiobesity effects of green tea catechins: a mechanistic review. *J Nutr Biochem* 22 1–7. 2011;22:1–7.
21. Huang J, Wang Y, Xie Z, Zhou Y, Zhang Y WX. The anti-obesity effects of green tea in human intervention and basic molecular studies. *Eur J Clin Nutr*. 2014;68(10):1075–87.
22. Wang H, Ryu H. The effects of *Momordica charantia* on obesity and lipid profiles of mice fed a high-fat diet. *Nutr Res Pract*. 2015;9(5):489–95.
23. Chan LLY, Chen Q, Go AGG, Lam EKY, Li ETS. Reduced adiposity in bitter melon (*Momordica charantia*)-fed rats is associated with increased lipid oxidative enzyme activities and uncoupling protein expression. *J Nutr*. 2005;2517–23.
24. Liu L, Wang Y, Peng C, Wang J. Optimization of the preparation of fish protein anti-obesity hydrolysates using response surface methodology. *Int J Mol Sci*. 2013;14:3124–39.