

UNIVERZA V LJUBLJANI  
FAKULTETA ZA FARMACIJO

ALEKSANDRA ŠILC

MAGISTRSKA NALOGA

ENOVITI MAGISTRSKI ŠTUDIJSKI PROGRAM FARMACIJA

Ljubljana, 2016

UNIVERZA V LJUBLJANI  
FAKULTETA ZA FARMACIJO

ALEKSANDRA ŠILC

**OCENA UČINKOVITOSTI IN VARNOSTI  
PREHRANSKIH DOPOLNIL ZA ZMANJŠEVANJE TELESNE MASE**

**ASSESSMENT OF THE EFFICACY AND SAFETY OF  
DIETARY SUPPLEMENTS FOR WEIGHT REDUCTION**

Ljubljana, 2016

Magistrsko nalogo sem opravljala na Fakulteti za farmacijo pod mentorstvom prof. dr. Marije Sollner Dolenc, mag. farm.

### **Zahvala**

*Iskreno se zahvaljujem svoji mentorici, prof. dr. Mariji Sollner Dolenc, mag. farm., za vso strokovno pomoč, potrpežljivost in čas, ki mi ga je posvetila.*

*Zahvalila bi se rada tudi svojim bližnjim, še posebej mami in očetu, ki sta mi omogočila študij in mi stala ob strani v vseh lepih in slabih trenutkih.*

*Posebna zahvala gre fantu Marjanu za potrpežljivost, spodbudo in delo, ki ga je v času, ko sem pisala magistrsko nalogo, sam opravil na hiši.*

*Hvala Ani za pomoč pri prevodu ter Mojci in Anji za tehnično pomoč.*

*Zahvala gre tudi fantovi družini, prijateljem in sošolcem, ki so verjeli vame, mi po najboljših močeh pomagali, ter me spodbujali.*

### **Izjava**

Izjavljam, da sem magistrsko delo samostojno izdelala pod vodstvom mentorice prof. dr. Marije Sollner Dolenc, mag. farm.

Ljubljana, 2016

Aleksandra Šilc

# VSEBINA

## KAZALO VSEBINE

VSEBINA.....	2
POVZETEK .....	9
ABSTRACT .....	11
SEZNAM OKRAJŠAV .....	13
1. UVOD.....	17
1.1. PREHRANSKA DOPOLNILA .....	17
1.1.1. ZAKONODAJA O PREHRANSKIH DOPOLNILIH.....	17
1.1.2. DEFINICIJA PREHRANSKIH DOPOLNIL .....	18
1.1.3. SESTAVA PREHRANSKIH DOPOLNIL.....	18
1.1.3.1. RASTLINE IN RASTLINSKI IZVLEČKI.....	18
1.1.4. OZNAČEVANJE PREHRANSKIH DOPOLNIL .....	19
1.1.5. RAZLIKA MED PREHRANSKIMI DOPOLNILI IN ZDRAVILI .....	19
1.1.6. VARNOST PREHRANSKIH DOPOLNIL .....	20
1.1.6.1. SPREMLJANJE NEŽELENIH UČINKOV (NU) PREHRANSKIH DOPOLNIL .....	21
1.2. DEBELOST .....	22
1.2.1. DEFINICIJA DEBELOSTI.....	22
1.2.2. VZROKI ZA NASTANEK DEBELOSTI .....	22
1.2.3. ENDOGENI MODULATORJI VNOSA HRANE .....	23
1.2.4. ENDOKRINO DELOVANJE MAŠČEVJA.....	23
1.2.5. BOLEZNI POVEZANE Z DEBELOSTJO .....	24
1.3 HUIŠANJE .....	26
1.3.1. SPLOŠNA PRAVILA PRI IZGUBI TELESNE MASE .....	26

1.3.2. PREHRANSKA DOPOLNILA, MEDICINSKI PRIPOMOČKI, ZDRAVILA IN OSTALI NAČINI ZA ZMANJŠEVANJE TELESNE MASE .....	27
2. NAMEN DELA .....	29
3. MATERIALI IN METODE .....	31
4. REZULTATI IN RAZPRAVA .....	36
4.1. SESTAVINE PREHRANSKIH DOPOLNIL, KI IMAJO VPLIV NA METABOLIZEM MAŠČOB .....	36
4.1.1. SESTAVINE PREHRANSKIH DOPOLNIL, KI NIMAJO VPLIVA NA SIMPATIK .....	36
4.1.2. SESTAVINE PREHRANSKIH DOPOLNIL, KI IMAJO VPLIV NA SIMPATIK .....	46
4.2. SESTAVINE PREHRANSKIH DOPOLNIL, KI IMAJO VPLIV NA POVEČANJE TERMOGENEZE .....	56
4.3. SESTAVINE PREHRANSKIH DOPOLNIL, KI IMAJO VPLIV NA PREBAVO IN PRESNOVO GLUKOZE IN MAŠČOBE .....	60
4.3.1. SESTAVINE PREHRANSKIH DOPOLNIL, KI IMAJO VPLIV NA ZMANJŠANJE ABSORBCIJE GLUKOZE .....	60
4.3.2. SESTAVINE PREHRANSKIH DOPOLNIL, KI IMAJO VPLIV NA ZMANJŠANJE ABSORBCIJE MAŠČOBE .....	65
4.4. SESTAVINE PREHRANSKIH DOPOLNIL, KI IMAJO VPLIV NA BOLJŠE POČUTJE, ZMANJŠANJE OBČUTKA STRESA .....	67
4.5. SESTAVINE PREHRANSKIH DOPOLNIL, KI IMAJO VPLIV NA IZRAŽANJE RAZLIČNIH GENOV IN RECEPTORJEV .....	69
4.6. SESTAVINE PREHRANSKIH DOPOLNIL, KI IMAJO ANTIOKSIDATIVNO DELOVANJE.....	73
4.7. SESTAVINE PREHRANSKIH DOPOLNIL, KI IMAJO DRUGAČNE UČINKE OD ZGORAJ OMENJENIH.....	76
4.7.1. SESTAVINE PREHRANSKIH DOPOLNIL, KI IMAJO VPLIV NA PREBAVO .....	76

4.7.2. SESTAVINE PREHRANSKIH DOPOLNIL, KI IMAJO DIURETIČNO, HIPOLIPEMIČNO IN HIPOGLIKEMIČNO DELOVANJE .....	77
NAJPOGOSTEJE PRISOTNI EKSTRAKTI, NJIHOVI MEHANIZMI DELOVANJA IN NJIHOVO ŠTEVILO V PREUČEVANIH PREHRANSKIH DOPOLNILIH .....	79
POVZETEK UČINKOVITOSTI PREHRANSKIH DOPOLNIL ZA HUJŠANJE ....	81
POVZETEK VARNOSTI PREHRANSKIH DOPOLNIL ZA HUJŠANJE .....	82
5. SKLEP .....	86
6. LITERATURA .....	88

## KAZALO PREGLEDNIC

Preglednica 1: Primer določanja števila sestavin prehranskih dopolnil. ....	33
Preglednica 2: Razvrstitev rastlin, ki se nahajajo v prehranskih dopolnil za hujšanje glede na dovoljeno uporabo v živilih .....	113
Preglednica 3: Rastlinske sestavine prehranskih dopolnil in spojine odgovorne za njihov učinek. ....	115
Preglednica 4: Endogeni modulatorji vnosa hrane (16). ....	117
Preglednica 5: Pregled nekaterih snovi, ki jih izloča maščobno tkivo in njihovih mehanizmov delovanja. ....	118
Preglednica 6: Izbrana prehranska dopolnila s priporočenimi dnevnimi vnosi.....	121
Preglednica 7: Število sestavin v izbranih prehranskih dopolnilih. ....	131
Preglednica 8: Mehanizmi delovanja prehranskih dopolnil za hujšanje ter njihova učinkovitost. ....	134
Preglednica 9: Mehanizem delovanja preko različnih vplivov na adipocite. ....	137
Preglednica 10: Mehanizem delovanja preko različnih vplivov na maščobne kisline. ....	137
Preglednica 11: Mehanizem delovanja na različne metabolne poti glukoze.....	137
Preglednica 12: Različni drugi mehanizmi delovanja. ....	138
Preglednica 13: Neželeni učinki prehranskih dopolnil, ki so vsebovala garcinijo (samo ali v različnih kombinacijah). ....	143
Preglednica 14: Neželeni učinki prehranskih dopolnil, ki so ribje olje oz. omega-3 maščobne kisline. ....	145
Preglednica 15: Neželeni učinki prehranskih dopolnil, ki so vsebovala cimet. ....	146
Preglednica 16: Neželeni učinki pacientov, ki so uživali prehranska dopolnila, ki so vsebovala le zeleni čaj. ....	147
Preglednica 17: Neželeni učinki pacientov, ki so sočasno uživali zdravila in zeleni čaj oz. prehranska dopolnila, ki so vsebovala zeleni čaj v kombinaciji.....	148
Preglednica 18: Neželeni učinki pacientov, ki so uživali prehranska dopolnila, ki so vsebovala grenko pomarančo ali sinefrin. ....	150
Preglednica 19: Neželeni učinki pacientov, ki so uživali prehranska dopolnila, ki so vsebovala guarano. ....	152
Preglednica 20: Neželeni učinki pacientov, ki so uživali prehranska dopolnila, ki so vsebovala johimbin.....	153

Preglednica 21: Neželeni učinki pacientov, ki so uživali prehranska dopolnila, ki so vsebovala belo vrbo.....	155
Preglednica 22: Neželeni učinki pacientov, ki so uživali prehranska dopolnila, ki so vsebovala kajenski poper.....	156
Preglednica 23: Neželeni učinki pacientov, ki so uživali prehranska dopolnila, ki so vsebovala rožni koren.....	157
Preglednica 24: Neželeni učinki pacientov, ki so uživali prehranska dopolnila, ki so vsebovala ingver.....	158
Preglednica 25: Neželeni učinki pacientov, ki so uživali prehranska dopolnila, ki so vsebovala vodni popnjak.....	159
Preglednica 26: Pregled različnih toksičnih učinkov sestavin prehranskih dopolnil za hujšanje.....	160
Preglednica 27: Pregled različnih interakcij sestavin prehranskih dopolnil z zdravili ali prehranskimi dopolnili.....	166



## KAZALO GRAFOV

Graf 1: Delež izbranih prehranskih dopolnil, ki vsebuje določeno število sestavin.....	132
Graf 2: Delež prehranskih dopolnil, ki vsebuje določeno sestavino. ....	132
Graf 3: Delež prehranskih dopolnil, ki vsebuje nekatere izmed sestavin.....	133
Graf 4: Prikaz števila sestavin, ki smo jih podrobneje obravnavali in števila različnih mehanizmov delovanja teh sestavin v izbranih prehranskih dopolnilih.....	139
Graf 5: Delež sestavin, ki je izkazoval učinkovitost v študijah na ljudeh, živalih ali obojih ter in vitro študijah.....	139
Graf 6: Število učinkovitih sestavin v izbranih prehranskih dopolnilih.....	140
Graf 7: Primerjava najnižjih odmerkov sestavin prehranskih dopolnil za hujšanje, ki smo jih našli v študijah na ljudeh in v izbranih prehranskih dopolnilih. ....	141
Graf 8: Delež učinkovitih in neučinkovitih izbranih prehranskih dopolnil.....	142
Graf 9: Število različnih toksičnih učinkov sestavin prehranskih dopolnil.....	163
Graf 10: Število sestavin izbranih prehranskih dopolnilih, ki lahko povzroči neželene učinke. ....	164
Graf 11: Delež izbranih prehranskih dopolnil, ki lahko povzroči neželene učinke. ....	165
Graf 12: Delež izbranih prehranskih dopolnil, ki lahko stopa v interakcije z zdravili in drugimi prehranskimi dopolnili.....	165

## **KAZALO PRILOG**

PRILOGA I – Razvrstitev sestavin prehranskih dopolnil in spojine, ki se nahajajo v sestavinah prehranskih dopolnil .....	113
PRILOGA II - Endogeni modulatorji vnosa hrane in spojine, ki jih izloča maščevje .....	117
PRILOGA III - Izbrana prehranska dopolnila, opisna statistika .....	121
PRILOGA IV – Mehanizmi delovanja in učinkovitost izbranih prehranskih dopolnil.....	134
PRILOGA V – Neželeni učinki in varnost izbranih prehranskih dopolnil.....	143

## POVZETEK

Veliko ljudi ima težave s prekomerno telesno maso in večina se jih zaveda, da je najboljši in najučinkovitejši, vendar ne najhitrejši način za njeno izgubo, zdrava prehrana, zmanjšanje energijskega vnosa in čim več gibanja. Vendar pa nas hiter ritem življenja in posledično pomankanje časa sili v iskanje hitrih rešitev na vseh področjih, tudi pri hujšanju. Ljudje s prekomerno telesno maso lahko kot pomoč pri hujšanju uporabijo prehranska dopolnila, medicinske pripomočke in zdravila. Na trg redno prihajajo vedno nova prehranska dopolnila za zmanjševanje telesne mase. Zaradi lahke dostopnosti in različno visokih cen si jih lahko privoščijo skoraj vsak. Poleg tega se prehranska dopolnila razlikujejo tudi v mehanizmu delovanja, zato se uporabnik lahko odloči za kombinacijo več prehranskih dopolnil, ki delujejo z različnimi mehanizmi in tako še hitreje doseže želeno telesno maso. Največkrat so sestavine prehranskih dopolnil za zmanjševanje telesne mase različni izvlečki rastlin in naravne snovi, zato so uporabniki velikokrat prepričani, da gre za učinkovite prehranske dodatke brez neželenih učinkov.

V okviru magistrskega dela smo želeli preveriti, kako učinkovita in varna so nekatera prehranska dopolnila, ki se nahajajo na slovenskem trgu. Naključno smo izbrali 40 prehranskih dopolnil za hujšanje, pregledali njihovo sestavo, ter s pomočjo podatkov v literaturi poskušali najti sestavine, ki imajo kakršenkoli učinek, ki bi dejansko lahko pripomogel k zmanjševanju povečane telesne mase. Izbrali smo nekaj najpogostejših sestavin prehranskih dopolnil za hujšanje ter nekaj sestavin, ki jih nismo pričakovali v prehranskih dopolnilih za hujšanje. Najpogostejša sestavina prehranskih dopolnil je zeleni čaj, ki se nahaja v 25,0% izbranih izdelkih. Sledita mu zelena kava, ki se nahaja v 20,0% izbranih prehranskih dopolnil in grozdne peške, ki se nahajajo v 15,0% izbranih prehranskih dopolnil. S pomočjo podatkov iz literature smo ugotavljali tudi mehanizme delovanja sestavin, njihovo učinkovitost in varnost. Kar 82,5% vseh izbranih prehranskih dopolnil vsebuje vsaj eno sestavino, za katero je bila v študijah na ljudeh dokazana učinkovitost, torej je večina vsaj delno učinkovita. Izmed teh jih 10,0% vsebuje eno sestavino, 72,5% pa več sestavin. Na podlagi izsledkov študij, opravljenih na ljudeh in/ali živalih, smo ugotovili, da javanski čaj, L-karnitin, bela vrba, bela murva, acerola, črni bezeg, artičoka, ananas, šparglji in kumara ne izkazujejo učinkovitosti oz. imajo le hipoglikemično in/ali hipolipemično delovanje. Glede na objavljene podatke o najnižjih odmerkih sestavin prehranskih dopolnil, uporabljenih v študijah na ljudeh in najnižjih odmerkih, ki jih najdemo v prehranskih dopolnilih na slovenskem trgu, smo ugotovili, da so med učinkovitejšimi sestavinami *Coleus*

*forskohlii*, kajenski čili, konjugirana linoleinska kislina (CLA), omega-3 maščobne kisline in beli fižol. Na podlagi vseh zbranih podatkov smo ovrednotili tudi smiselnost sestave prehranskih dopolnil, ki vsebujejo več sestavin, v primerjavi s tistimi, ki vsebujejo le eno. Sklepali smo, da so prehranska dopolnila, ki vsebujejo več učinkovitih sestavin, bolj učinkovita od tistih, ki vsebujejo več sestavin, od katerih je samo ena izkazala učinkovitost v študijah na ljudeh. Med izbranimi prehranskimi dopolnili jih 87,5% vsebuje vsaj 1 sestavino, ki lahko povzroči neželene učinke. Z naraščanjem števila takih sestavin pa narašča tudi možnost pojava večjih in resnejših neželenih učinkov. Sestavine prehranskih dopolnil smo razvrstili glede na število različnih toksičnih učinkov, ki jih lahko povzročajo, ter glede na njihovo resnost. Tako johimbin izkazuje največ različnih toksičnih učinkov, sledijo mu CLA, cimet, grenka pomaranča, kofein, in zelena kava. Resnejše neželene učinke lahko povzročajo tudi zeleni čaj, garcinija in guarana, vendar pa ti niso tako raznoliki kot pri zgoraj omenjenih sestavinah. Posebno pozornost smo namenili tudi interakcijam sestavin prehranski dopolnil z zdravili. Na podlagi poročil in študij, opravljenih na ljudeh ali živalih smo ugotovili, da 12 (30,0%) obravnavanih sestavin prehranskih dopolnil lahko stopa v interakcije z zdravili ali drugimi sestavinami prehranskih dopolnil.

Potrebna je torej previdnost pri sočasni uporabi nekaterih zdravil oz. prehranskih dopolnil in prehranskih dopolnil, ki vsebujejo garcinijo, omega-3 maščobne kisline (ribje olje), zeleni čaj, grenko pomarančo, guarano, johimbin, oreščke kola, *Coleus forskohlii*, laneno seme, rožni koren, ingver in vodni popnjak.

V magistrski nalogi smo omenili tudi možnosti kontaminacije prehranskih dopolnil z različnimi snovmi in poudarili možnost pojava takih primerkov na trgu zaradi pomanjkljive zakonodaje. Uporabnik se mora zavedati, da sestave prehranskih dopolnil ne preverjajo, zato je večja verjetnost, da vsebujejo učinkovine, ki na embalaži niso navedene. Uporabnik mora torej dobro poznati koristi in tveganja uporabe prehranskih dopolnil za hujšanje. Farmacevti, drugi zdravstveni delavci in prodajalci prehranskih dopolnil za hujšanje bi morali biti dobro seznanjeni z najpogostejšimi neželenimi učinki in nanje opozoriti paciente oz. kupce. Dobro bi bilo tudi, da bi jih opozorili na najpogostejše interakcije, ki se lahko pojavijo pri sočasnem uživanju zdravil in prehranskih dopolnil.

**Ključne besede:** debelost, prehranska dopolnila, hujšanje, varnost, učinkovitost.

## **ABSTRACT**

Many people encounter the problem of overweight and majority is aware, that the best and the most efficient, yet not the fastest way of losing weight is healthy food, reduced energy intake and doing physical exercise as much as possible. The fast-paced lifestyle and consequently lack of time however force us to seek for quick solutions in various aspects of life, also when it comes to weight loss. Those suffering from overweight can apply dietary supplements, medical devices and medicines to help them lose weight. New dietary supplements for weight loss are launched on the market on a regular basis. Due to their availability and a relative wide price range almost anyone can afford them. Additionally, they vary in the mechanism of action, allowing a person to combine different dietary supplements which function with different mechanisms and thus help them reach the desired weight. Ingredients of weight-loss dietary supplements usually sustain of various plant extracts and natural substances making the consumer believe they use efficient dietary supplements with no side effects. The object of this master thesis is to check, how efficient and safe are some dietary supplements available on the Slovenian market. We randomly selected 40 dietary supplements for weight loss, reviewed their composition, and with the help of literature tried to find ingredients having the effect of any kind which helps reduce overweight. We have selected some of the most common ingredients of dietary supplements for weight loss and some ingredients that we did not expect in dietary supplements for weight loss. The most common ingredient in selected dietary supplements is green tea, which can be found in 25,0% of selected dietary supplements. It is followed by green coffee, which can be found in 20,0% of selected dietary supplements and grapeseed, which can be found in 15,0% of selected dietary supplements. Referring to the data found in the literature, we studied the mechanisms of action, efficacy and safety of selected ingredients. 82,5% of all selected dietary supplements contain at least one ingredient, which has shown efficacy in human studies, therefore the majority of selected dietary supplements are at least partially effective. Out of these, 10,0% contain one ingredient and 72,5% contain more ingredients. Based on the results found in the studies performed on humans and/or animals, we found out that java tea, L-carnitine, white willow, white mulberry, acerola, black elderberries, artichokes, pineapple, asparagus and cucumbers do not exhibit efficacy, but some of them show a hypoglycemic and/or hypolipidemic activity. Depending on the found data of the lowest doses of dietary supplements ingredients used in human studies and the lowest doses of dietary supplements ingredients that can be found in dietary supplements on the Slovenian

market, we found out that the most effective ingredients are *Coleus forskolii*, cayenne chilli, conjugated linoleic acid (CLA), omega-3 fatty acid and white beans. On the basis of the obtained data we also evaluated the reasonableness of the composition of multi-ingredient dietary supplements compared to the one ingredient dietary supplements. We concluded that multi-ingredient dietary supplements containing more effective ingredients are more effective than multi-ingredient dietary supplements, containing only one ingredient that has shown efficacy in the human studies. Of selected dietary supplements, 87,5% contain at least one ingredient that can cause side effects. With an increasing number of such ingredients increases also the possibility of the emergence of multiple and more serious side effects. Dietary supplements were classified according to the number of different toxic effects they can cause and severity of toxic effects. Yohimbine exhibits the greatest variety of toxic effects, followed by the CLA, cinnamon, bitter orange, caffeine and green coffee. Green tea, guarana and garcinija can also cause more serious side effects, but these are not as diverse as in the already-mentioned ingredients. Special attention was paid to the interaction of dietary supplements ingredients with medications. On the basis of reports and studies carried out on humans, animals or *in vitro*, we found out that 12 (30,0%) of dietary supplements ingredients may interact with medicines or other ingredients dietary supplements ingredients. Caution should be exercised with the concomitant use of certain medications or nutritional supplements and dietary supplements on the other hand that contain garcinia, omega-3 fatty acids (fish oil), green tea, bitter orange, guarana, yohimbine, cola nuts, *Coleus forskohlii*, linseed, rose root, ginger and Pennywort. In the master's thesis we also mentioned the possibility of contamination of dietary supplements with different substances and highlighted the possibility of those dietary supplements to occur on the market due to the absence of regulation. Users should be aware that the composition of dietary supplements is not revised so it is more likely that the supplements contain active ingredients which are not listed on the packaging. Therefore, the user has to be familiar with the benefits and risks of using dietary supplements for weight loss. Pharmacists, other health professionals and sellers of dietary supplements for weight loss should be familiar with the most common adverse reactions and interactions and warn patients and customers about them. They should also warn customers about the most common interactions that may occur with the concomitant intake of medicines and dietary supplements.

**Key words:** obesity, dietary supplements, weight reduction, efficacy, safety.

## SEZNAM OKRAJŠAV

5-HT – 5-hidroksitriptamin

ACE – encim angiotenzin konvertaza (ang. Angiotensin Converting Enzyme)

AgRP – beljakovini aguti sorodni protein (ang. Agouti-Related Protein)

AMP – adenzin monofosfat (ang. Adenosine Monophosphate)

AMPK - z AMP aktivirana protein kinaza (ang. AMP-activated protein kinase)

ANSES - Francoska Agencija za hrano, okolje in varnost na delovnem mestu

ASP - protein, ki spodbuja acilacijo (ang. Acylation Stimulating Protein)

ATP – adenzin trifosfat (ang. Adenosine triphosphate)

AUC – površina pod krivuljo, ki prikazuje koncentracijo spojine v odvisnosti od časa (ang. Area Under the Curve)

BMI – indeks telesne mase (ang. Body Mass Index)

BMR - hitrost bazalnega metabolizma (ang. Basal Metabolic Rate)

C/EBP- $\alpha$  – proteini, ki ojačajo vezavo na DNA nukleotidno zaporedje citozin-citozin-adenozin-adenozin-timidin (ang. cytosine-cytosine-adenosine-adenosine-thymidine (CCAAT)-enhancer-binding proteins)

CAF diet - visokokalorična dieta (ang. Cafeteria diet)

cAMP – ciklični adenzin monofosfat (ang. Cyclic Adenosine Monophosphate)

CHO – celice jajcevoda kitajskih hrčkov (ang. Chinese Hamster Ovary cells)

CLA – konjugirana linoleinska kislina (ang. Conjugated Linoleic Acid)

C<sub>max</sub> – največja plazemska koncentracija spojine

COMT - katehol-O-metil transferaza (ang. Catechol-O-Methyltransferase)

CptI - karnitin palmitoiltransferaza

CRP - C-reaktivni protein

CŽS – centralni živčni sistem

DHA - dokozahekaenojska kislina (ang. Docosahexaenoic Acid)

DMAA - 1,3-dimetiloamiloamin

DNA – deoksiribonukleinska kislina (ang. Deoxyribonucleic Acid)

DSI EC – odbor za informacije o prehranskih dopolnilih (ang. Dietary Supplement Information Expert Committee)

EGCG - epigalokatehin galat (ang. Epigallocatechin Gallate)

EPA - eikozapentaenojska kislina (ang. Eicosapentaenoic Acid)

FAT/CD3 – translokaza maščobnih kislin

FDA – Ameriški vladni urad za zdravila in prehrano (ang. U.S. Food and Drug Administration)

GLP-1 - glukagonu podobni peptid 1 (ang. Glukagone-Like Peptide 1)

HCA - hidroksicitrična kislina (ang. Hydroxycitric Acid)

HDL - lipoproteini visoke gostote (ang. High Density Lipoproteins)

HSL - hormonsko občutljiva lipaza (ang. Hormone-Sensitive Lipase)

ICAM-1 - znotrajcelični adhezijski protein 1 (ang. Intercellular Adhesion Molecule 1)

IL-6 - interleukin 6

INR - mednarodno umerjeno razmerje (ang. International Normalised Ratio)

ITM – indeks telesne mase

JAZMP – Javna agencija za zdravila Republike Slovenije

JNK1 - C-Jun N-terminalna protein kinaza

LD<sub>50</sub> – koncentracija toksina, ki ubije polovico testne populacije (ang. Lethal Dose, 50%)

LDL - lipoproteini nizke gostote (ang. Low Density Lipoproteins)

MAO – monoaminska oksidaza

MCH – melanin koncentrirajoči hormon (ang. Melanin-Concentrating Hormone)



MCH1 - melanin koncentrirajoči receptor podtipa 1 (ang. Melanin-Concentrating Hormone Receptor 1)

MCP-1 - monocitni kemotaktični protein (ang. Monocyte Chemoattractant Protein 1)

MHRA - Britanska agencija za zdravila (ang. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency)

mRNA – informacijska ribonukleinska kislina (ang. Messenger Ribonucleic Acid)

NOAEL – prag toksičnosti (ang. No Observed Adverse Effect Level)

NOEL – koncentracija pri kateri ni opaženih nobenih učinkov (ang. No Observed Effect Level)

NPY - neuropeptid Y

NSAID – nesteroidne protivnetne zdravilne učinkovine (ang. Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs)

NU – neželeni učinek

OGTT - oralni glukozni tolerančni test

pKinaza A – proteinska kinaza A

PMK – proste maščobne kisline

PPAR- $\gamma$  – receptor aktiviran s peroksisomskim proliferatorjem (ang. Peroxisome Proliferator-Activated Receptor  $\gamma$ )

PYY - peptid YY

QSAR – razmerje med strukturo in delovanjem spojin (ang. Quantitative Structure – Activity Relationship)

RAAS – sistem renin-angiotenzin-aldosteron

SREBPs - proteini, ki uravnavajo vezavo sterolov (ang. Sterol Regulatory Element-Binding Proteins)

SŽS – simpatični živčni sistem

TDEE - dnevna poraba energije (ang. Total Daily Energy Expenditure)

TNF- $\alpha$  - tumor nekrotizirajoči dejavnik  $\alpha$

tPAI - tkivni aktivator plazminogena (ang. Tissue Plasminogen Activator Inhibitor)

TRPV-1 - vaniloidni receptor 1 (ang. Transient Receptor Potential Vanilloid 1)

TTC - prag toksikološkega tveganja (ang. Threshold of Toxicological Concern)

VCAM-1 - žilnocelični adhezijski protein 1 (ang. Vascular Cell Adhesion Protein 1, Vascular Cell Adhesion Molecule 1)

VLDL - lipoproteini z zelo majhno gostoto (ang. Very Low Density Lipoproteins)

WHO - Svetovna zdravstvena organizacija (ang. World Health Organisation)

$\alpha$ -MSH –  $\alpha$ -melanocyte spodbujajoči hormon

# 1. UVOD

Vsakodnevno se srečujemo s podobami lepo oblikovanih in zdravih teles. Večina ljudi se zaveda, da je za vzdrževanje zdrave telesne mase potrebna uravnotežena prehrana in gibanje, vendar je zaradi hitrega tempa življenja in posledično pomankanja časa težko najti čas za zdrave obroke in gibanje. Prehranska dopolnila za hujšanje večinoma oglašujejo kot pomoč pri hitri izgubi telesne mase brez posebnih naporov - natanko to, kar sodobni človek potrebuje. Poleg tega so prehranska dopolnila za hujšanje zelo lahko dostopna. Najdemo jih v vsaki malo boljše založeni trgovini, še večjo izbiro pa ima potrošnik na različnih spletnih straneh.

Prehranska dopolnila za hujšanje večinoma vsebujejo enega ali več ekstraktov rastlin, spojine, pridobljene iz rastlin ali sintezno ter vitamine in minerale. Uporabnik lahko izbira tudi med različnimi mehanizmi delovanja izdelkov. Če se je pregrešil s prevelikim vnosom ogljikovih hidratov, lahko izbere izdelek, ki vpliva na absorpcijo le-teh ali pa se odloči za izdelek, s pomočjo katerega bo preprečil, da bi se ogljikovi hidrati pretvorili v maščobne zaloge.

## 1.1. PREHRANSKA DOPOLNILA

### 1.1.1. ZAKONODAJA O PREHRANSKIH DOPOLNILIH

Področje prehranskih dopolnil v EU ni harmonizirano in se ureja preko direktiv in nacionalnih predpisov. V Republiki Sloveniji za področje prehranskih dopolnil velja Pravilnik o prehranskih dopolnilih, ki določa merila glede njihove sestave in označevanja (Ur.l. RS, št. 66/2013) (1, 5). Osnovni pravilnik je bil že večkrat spremenjen in dopolnjen. Povzema Direktivo evropskega parlamenta in Sveta o prehranskih dopolnilih, št. 2002/46/EC (z vsemi spremembami) (2, 5).

Pravna podlaga za sprejetje Pravilnika je Zakon o zdravstveni ustreznosti živil in izdelkov ter snovi, ki prihajajo v stik z živili - ZZUZIS (Ur. l. RS, št. 52/00, 42/02 in 47/04 - ZdZPZ) (3, 5). Prehranska dopolnila so živila, kot to določa Uredba (ES) št. 178/2002 Evropskega parlamenta in Sveta o določitvi splošnih načel in zahtevah živilske zakonodaje, ustanovitvi Evropske agencije za varnost hrane in postopkih, ki zadevajo varnost hrane (z vsemi spremembami in dopolnitvami) (4, 5).

### **1.1.2. DEFINICIJA PREHRANSKIH DOPOLNIL**

V Pravilniku o prehranskih dopolnilih (Uradni list RS, št. 52/00, 42/02 in 47/04 – ZdZPZ, 2. in 3.člen) (1, 5) je o prehranskih dopolnilih zapisano:

*»Prehranska dopolnila so živila, katerih namen je dopolnjevati običajno prehrano. So koncentrirani viri posameznih ali kombiniranih hranil ali drugih snovi s hranilnim ali fiziološkim učinkom, ki se dajejo v promet v obliki kapsul, pastil, tablet in drugih podobnih oblikah, v vrečkah s praškom, v ampulah s tekočino, v kapalnih stekleničkah in drugih podobnih oblikah s tekočino in praškom, ki so oblikovane tako, da se jih lahko uživa v odmerjenih majhnih količinskih enotah.*

*Prehranska dopolnila lahko vsebujejo vitamine, minerale, aminokisliline, maščobne kisline, vlaknine, rastline in rastlinske izvlečke, mikroorganizme ter druge snovi s hranilnim ali fiziološkim učinkom, pod pogojem, da je njihova varnost v prehrani ljudi znanstveno utemeljena.« (1, 5)*

### **1.1.3. SESTAVA PREHRANSKIH DOPOLNIL**

Največkrat uporabljene sestavine v prehranskih dopolnilih so vitamini, minerali ter rastline in njihovi izvlečki. Prehranska dopolnila lahko vsebujejo tudi druge snovi, ob upoštevanju, da je njihova uporaba v živilih dokazano varna. Največkrat se uporabljajo kot vir enega ali več hranil, npr. vir vitaminov, mineralov ali maščobnih kislin, z namenom dopolnjevanja običajne prehrane. Lahko imajo tudi fiziološki učinek na človeško telo, kot npr. na prebavo (probiotiki, prebiotiki) (5).

#### 1.1.3.1. RASTLINE IN RASTLINSKI IZVLEČKI

Sestavine prehranskih dopolnil za hujšanje so večinoma različni izvlečki rastlin, zato bomo na kratko omenili zakonodajo, ki ureja uporabo rastlin in njihovih izvlečkov v prehranskih dopolnilih. Seznam rastlin in razvrstitev v kategorije njihove uporabe, ki bi jih morali upoštevati pri prehranskih dopolnilih, se nahaja v Prilogi 2 Smernic, ki jih je pripravila Javna agencija za zdravila Republike Slovenije (JAZMP). V njih so rastline razvrščene v 4 kategorije:

- kategorija H: rastline, ki se lahko uporabljajo tudi v živilih, če so izpolnjeni vsi pogoji zakonodaje o živilih;
- kategorija Z: rastline, ki se praviloma uporabljajo v zdravilih, ki se izdajajo brez recepta;

- kategorija ZR: rastline, ki se praviloma uporabljajo v zdravilih, ki se izdajajo le na recept, in
- kategorija ND: rastline, katerih uporaba ni dovoljena (5, 6).

Če rastlina ni razvrščena v ta seznam in obstaja dvom o opredelitvi takega izdelka, je treba zanj pridobiti odločbo JAZMP na podlagi vloge in ob upoštevanju meril iz 7. člena ZZdr-2 (6). Rastline in izvlečke ki smo jih podrobneje preučili, smo razvrstili v omenjene kategorije in podatke zbrali v Preglednici 2 (Priloga I).

#### **1.1.4. OZNAČEVANJE PREHRANSKIH DOPOLNIL**

Prehranska dopolnila se vedno označujejo z navedbo "prehransko dopolnilo", ki se mora nahajati ob imenu izdelka (5, 6). Na prehranskih dopolnilih je jasno označen njihov namen: »Prehransko dopolnilo ni nadomestilo za uravnoteženo in raznovrstno prehrano.«

Pri označevanju prehranskih dopolnil je potrebno upoštevati tudi merila glede splošnega označevanja živil. Uporaba prehranskih in zdravstvenih trditev na prehranskih dopolnilih mora vključevati tudi:

- izjavo, ki navaja pomembnost raznolike in uravnotežene prehrane ter zdravega načina življenja;
- količino živila in zahtevan vzorec uživanja, ki je potreben za zatrjevani ugodni učinek;
- kjer je to potrebno, izjava, naslovljena na osebe, ki se morajo izogibati uporabi prehranskega dopolnila;
- ustrezno opozorilo na izdelkih, ki lahko ob pretiranem uživanju predstavljajo tveganje za zdravje (5, 6).

#### **1.1.5. RAZLIKA MED PREHRANSKIMI DOPOLNILI IN ZDRAVILI**

Prehranska dopolnila niso zdravila, saj ne zdravijo oziroma odpravljajo bolezen. Laična javnost jih največkrat jemlje kot zdravila, saj je njihova vizualna podoba skorajda identična. Vendar med njima obstaja velika razlika in tudi stopnja varnostne preverjenosti. Za zdravilo je potrebno JAZMP predložiti veliko dokumentacije, s katero se dokazujejo učinkovitost, kakovost in varnost določenih snovi, ki so prisotne v zdravilu. Prehranska dopolnila pa morajo biti prijavljena na Ministrstvo za zdravje, kjer le preverijo snovi, ki morajo biti v skladu s pravilnikom, vendar pa njihove količine in kakovosti nihče varnostno ne preverja (7).

Prehranskim dopolnilom in njihovim sestavinam se ne sme pripisovati zdravilnih učinkov oz. jih tako predstavljati. Potrošniki od njih ne smejo oz. ne morejo pričakovati učinkov v smislu izboljšanja bolezni in bolezenskih stanj (5).

Bistvene razlike med prehranskimi dopolnili in zdravili so predvsem glede namena njihove uporabe ter dokazane učinkovitosti za zdravljenje bolezni in bolezenskih stanj (5). Kot smo že omenili, je po definiciji prehransko dopolnilo **živilo**, katerega namen je dopolnjevati običajno prehrano, zdravilo pa je po Zakonu o zdravilih - ZZdr-2 (Uradni list RS, št. 17/14) (5, 8) vsaka snov ali kombinacija snovi, ki so predstavljene z lastnostmi za zdravljenje, preprečevanje ali ugotavljanje bolezni pri ljudeh ali živalih (5, 8). V primerih dvoma o tem ali se nek izdelek razvršča (t.i. mejni izdelek) med zdravila ali med prehranska dopolnila, se uporabljajo določbe 7. člena Zakona o zdravilih, kjer se s posebnim ugotovitvenim postopkom ugotavlja, ali izdelek sodi med zdravila. Razvrstitev poteka po principu "od primera do primera", v skladu z Odločbami Evropskega Sodišča, pristojni organ za izvajanje tega postopka pa je JAZMP (5).

#### **1.1.6. VARNOST PREHRANSKIH DOPOLNIL**

Za prehranska dopolnila velja torej krovna živilska zakonodaja, ki določa, da morajo biti vsa, ki so dana na trg, varna za uživanje, kar pomeni, da ne smejo vsebovati snovi v taki obliki in količini, ki bi predstavljala tveganje za zdravje ljudi. Nosilec živilske dejavnosti (t.j. fizična ali pravna oseba) je odgovoren za zagotavljanje izpolnjevanja zahtev živilske zakonodaje v svoji dejavnosti, ki vključuje vse stopnje, od pridelave, preko predelave do distribucije. Inšpekcijski organi pri nosilcih živilske dejavnosti preverjajo skladnost izdelkov z živilsko zakonodajo (5). Prehransko dopolnilo je varno, če ne vsebuje snovi, ki bi lahko škodljivo vplivale na zdravje ljudi v dnevni odmerku. Poleg vitaminov in mineralov, ki so najpogostejše sestavine prehranskih dopolnil, posameznik lahko izbira med različnimi pripravki, ki vsebujejo mikroorganizme, aminokislino, zdravilne rastline, izvlečke običajnega sadja in zelenjave in celo kamenin. V prehranskih dopolnilih se pojavljajo tudi sintetične snovi, ki se v višjih odmerkih tržijo kot zdravila. Prehranska dopolnila pogosto agresivno oglašujejo z različnimi zdravstvenimi trditvami, ki pogosto ne temeljijo na znanstvenih osnovah in zavajajo uporabnika, poleg tega pa se v javnosti ustvarja vtis nujnosti njihovega uživanja v vedno višjih dnevni odmerkih. Med njimi so žal tudi taka, ki vsebujejo sestavine, nedovoljene za uporabo v živilih in predstavljajo tveganje za zdravje ljudi (9). Primera takih učinkovin bomo opisali v naslednjem poglavju.

#### 1.1.6.1. SPREMLJANJE NEŽELENIH UČINKOV (NU) PREHRANSKIH DOPOLNIL

V letu 2014 so se na Nacionalnem inštitutu za varovanje zdravja, po zgledu francoske Agencije za hrano, okolje in varnost na delovnem mestu (ANSES) vključili v evropsko shemo nutrivigilance, ki spremlja, deli informacije, poroča in ukrepa ob pojavu škodljivih učinkov zaradi uživanja izdelkov, ki se tržijo kot prehranska dopolnila (9). Program nutrivigilance je bil ustanovljen leta 2009 in je edini tovrstni v Evropi. Njegov namen je izboljšanje varnosti uporabnika s pomočjo hitrega prepoznavanja možnih NU, ki so lahko posledica uživanja:

- prehranskih dopolnil,
- hrane in pijače, ki vsebuje substance, z različnimi fiziološkimi učinki (vitamine, minerale, aminokislino ali ekstrakte rastlin), npr. energijske pijače;
- nove vrste hrane in njenih sestavin, npr. fitosteroli, guar gumi in sok noni;
- izdelkov, ki so namenjeni določenim skupinam ljudi (novorojenčki, atleti, pacienti z različnimi alergijami na hrano) (10).

Sestave prehranskih dopolnil za hujšanje ne preverjajo, zato je večja verjetnost, da vsebujejo učinkovine, ki na embalaži niso navedene. Na trgu je čedalje več tovrstnih izdelkov, ki vsebujejo skrite zdravilne učinkovine ali snovi, ki jih proizvajalec ne navede kot sestavine. V to kategorijo večinoma spadajo izdelki, ki se uporabljajo za impotenco, izgubo telesne mase in oblikovanje postave (body building).

Najbolj zaskrbljujoče pa je, da je prehranska dopolnila, ki pomagajo pri zniževanju telesne mase, zelo preprosto kupiti na spletu ali celo v bližnji lekarni ali drogeriji. Zato pozornost v primerih sprememb obnašanja ali slabega počutja zaradi jemanja tovrstnih izdelkov, ni odveč (7).

- PRIMER PREHRANSKEGA DOPOLNILA S PREPOVEDANO SNOVJO  
FDA je oktobra 2010 s trga umaknila prehransko dopolnilo Meizi Super Power Fruits Herbal Slimming Formula, ki je vsebovalo sibutramin. Ta spojina lahko zviša krvni tlak, zato je nevarna zlasti za bolnike, ki imajo medicinsko zgodovino koronarne arterijske bolezni, kongestivnega srčnega popuščenja, aritmije in kapi. Poleg tega pa lahko pride tudi do interakcij z drugimi zdravili (11).

- PRIMER PREHRANSKEGA DOPOLNILA, KI JE VSEBOVAL ZDRAVILA  
Švicarska agencija za zdravila Swissmedic je nedavno izdala opozorilo o prehranskih dopolnilih za izgubo telesne mase, ki jih je možno kupiti preko spleta in vsebujejo amfepramon in diazepam. Amfepramon je zaviralec apetita in lahko povzroči resne

kardiovaskularne neželene učinke, diazepam pa je anksiolitik, ki se dolgoročno lahko uporablja le pod strogim zdravniškim nadzorom. Švicarska agencija je zato prepovedala uvoz omenjenih izdelkov v državo (12).

## **1.2. DEBELOST**

### **1.2.1. DEFINICIJA DEBELOSTI**

Svetovna zdravstvena organizacija (WHO) definira debelost kot stanje, pri katerem je indeks telesne mase (ITM, BMI) večji ali enak  $30 \text{ kg/m}^2$ , kar je v veliki meri povezano z večjo verjetnostjo za smrt zaradi različnih zdravstvenih razlogov. Za izračun ITM se uporablja formula:  $\text{ITM} = \text{telesna masa}/(\text{telesna višina})^2$  (14). Nekateri predlagajo, da naj se za interpretacijo vrednosti ITM uporabljata tudi starost in spol (36), vendar pri WHO tega zaenkrat še ne upoštevajo.

Povečana telesna masa in debelost sta zelo povezani z večjo pojavnostjo hiperlipidemije, hiperglikemije, inzulinske rezistence in kardiovaskularnih bolezni. Poleg tega sta obe stanji pomembni za patogenezo metabolnega sindroma, katerega glavne značilnosti so kronično vnetje, oksidativni stres, hiperlipidemija in inzulinska rezistenca. Debelost, diabetes in metabolni sindrom so torej možni vzrok za različne bolezni, od kardiovaskularnih zapletov, do raka (13).

Na spletni strani WHO smo našli nekaj statističnih dejstev o naraščanju števila prekomerno težkih ljudi (14):

- večina svetovne populacije živi v državah, kjer prekomerna telesna masa in debelost ubije več ljudi kot podhranjenost;
- debelost se je v svetu po letu 1980 podvojila;
- v letu 2014 je bilo prekomerno težkih več kot 1.9 milijard ljudi, starejših od 18 let, od teh jih je bilo 600 milijonov debelih;
- v letu 2013 je bilo 42 milijonov otrok mlajših od 5 let pretežkih ali debelih (14).

### **1.2.2. VZROKI ZA NASTANEK DEBELOSTI**

Ločimo primarno in sekundarno debelost. Prva je posledica pozitivne energijske bilance, sekundarna pa zdravljenja z različnimi zdravili (antipsihotiki, antidepresivi, antiepileptiki, steroidi, inzulin) – t.i. iatrogena debelost, lahko pa je tudi posledica različnih bolezni, npr. Cushingovega sindroma, hipotiroidizma in napak v delovanju hipotalamusa (15). Nujni in



zadostni pogoj za nastanek debelosti je pozitivna energijska bilanca, ko organizem prejema več energije, kot jo porablja. Pri debelosti ločimo dve obdobji, in sicer dinamično, ko se debelost razvije in se zaradi kalorično preobilne hrane nabira maščevje, ter statično obdobje, ko je organizem v energijskem ravnovesju. Pri razvoju živali, zlasti sesalcev, je bilo kopičenje zalog energije (maščevja) za obdobja, ko je te primanjkovalo, zelo pomembno za preživetje. V času izobilja (hitro prebavljive, energetske bogate hrane) pa se lahko ravno iz prejšnjega vzroka razvije debelost in z njo povezane bolezni (16).

### **1.2.3. ENDOGENI MODULATORJI VNOSA HRANE**

Snovi, ki uravnavajo ješčost, razdelimo na tiste, ki jo pospešujejo (oreksigene snovi) in tiste, ki jo zavirajo (anoreksigene snovi). Neuropeptid Y (NPY) je najučinkovitejša do sedaj znana oreksigena snov. Najbolj znane anoreksigene snovi pa so t.i. sitostni peptidi, ki se sproščajo bodisi iz prebavnega trakta in endokrinega dela pankreasa ali iz maščevja in povečajo občutek sitosti. Najbolj znana anoreksigena snov je leptin (16). V Preglednici 4 (Priloga II) so navedeni endogenim modulatorji vnosa hrane.

### **1.2.4. ENDOKRINO DELOVANJE MAŠČEVJA**

Zadnja desetletja maščobnega tkiva ne obravnavajo več kot dela telesa, ki samo shranjuje maščobo (20). Gre namreč za kompleksen, nujno potreben in zelo aktiven metabolni in endokrini organ (19). V prvi vrsti shranjuje presežek energije, poleg tega pa je zmožen tudi sinteze mnogih biološko aktivnih spojin, ki vplivajo na metabolne procese celega telesa (20). Poleg tega lahko izraža in izloča številne bioaktivne peptide (adipokine), ki lahko delujejo tako lokalno (avtokrino/parakrino), kot tudi sistemsko (endokrino). Poleg tega maščobno tkivo izraža tudi številne receptorje, preko katerih se lahko odzove na signale, ki jih prejme od hormonskega in centralnega živčnega sistema (CŽS). Torej ima poleg biološke funkcije shranjevanja in sproščanja energije, tudi zmožnost komuniciranja z različnimi oddaljenimi organskimi sistemi, vključno s CŽS. Vpleteno je tudi v koordinacijo številnih metabolnih procesov – med drugim v energijski metabolizem ter neuroendokrine in imunske funkcije (19). Endokrino delovanje maščevja je torej pomembno za normalno delovanje organizma, pri debelosti pa pride do prekomernega izločanja posameznih adipokinov in zmanjšanega izločanja predvsem adiponektina. Številne nevarnosti debelosti so povezane prav z motenim izločanjem adipokinov, druge pa s fizikalnimi posledicami prekomerne telesne mase. Leptin je za sedaj edini znani adipokin, ki ga izločajo izključno adipociti, druge pa proizvajajo

predvsem druge vrste celic v maščevju (16). Nekaj najpomembnejših snovi, ki jih izloča maščevje in vplivajo na razvoj bolezni, povezanih z debelostjo, smo našli v Preglednici 5 (Priloga II), kjer smo na kratko opisali tudi njihove mehanizme delovanja ter dejavnike, ki vplivajo na povišanje oz. znižanje njihovih koncentracij.

### **1.2.5. BOLEZNI POVEZANE Z DEBELOSTJO**

- **DIABETES TIPA 2 (od inzulina neodvisni diabetes)**  
Zlasti sladkorna bolezen tipa 2 (neodvisna od inzulina) s posledično hiperinzulinemijo, zmanjšanim vstopom glukoze v celice, hiperglikemijo, dislipoproteinemijo (znižan HDL, povišan LDL) in antilipolitičnim delovanjem je skorajda reden spremljevalec debelosti (16, 17). Mehanizmi, ki povezujejo debelost in sladkorno bolezen, so povezani s količino visceralnega maščevja, v katerem so prisotni veliki, na inzulin odporni adipociti. Ti imajo malo inzulinskih in veliko adrenergičnih receptorjev  $\beta 1$  in  $\beta 2$ . Zato je zavirajoče delovanje inzulina na lipolizo oslABLJENO, kateholamini pa jo učinkovito spodbujajo. Pod vplivom kateholaminov (npr. pri stresu) se iz visceralnega maščevja čezmerno sproščajo proste maščobne kisline (PMK), ki povzročijo inzulinsko rezistenco najprej v jetrih, nato pa še v skeletnem mišičju. Hkrati se iz visceralnega maščevja izplavljajo vnetni citokini, med katerimi sta za nastanek neodzivnosti na inzulin najpomembnejša tumor nekrotizirajoči dejavnik  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) in rezistin. Zavirana tvorba in delovanje adiponektina, ki tkiva senzibilizira na delovanje inzulina, je dodaten dejavnik pri razvoju diabetesa tipa 2 (16). Pri debelih posameznikih maščobno tkivo sprošča velike količine PMK, glicerola, vnetnih citokinov in hormonov. Omenjene spojine so povezane z razvojem inzulinske rezistence, posledica česar je kompenzatorna hiperinzulinemija, do katere pride zaradi prevelike stimulacije pankreasnih celic in zmanjšanja števila inzulinskih receptorjev (15). V Preglednici 5 (Priloga II) so navedene nekatere snovi, ki jih izloča maščobno tkivo in so povezane z razvojem inzulinske rezistence.

- **HIPERTENZIJA**  
Adipociti izločajo za sedaj še neidentificirano snov, mineralokortikoide sproščujoči dejavnik, ki s svojim endokrinim in parakrinim delovanjem pospeši izločanje mineralokortikoidov, kar poveča zadrževanje soli in vode v telesu (16). Poleg tega debelost povzroči tudi povečanje aktivnosti simpatičnega živčnega sistema (SŽS) – stradanje namreč zmanjša, medtem ko uživanje hrane poveča njegovo aktivnost (18). Povečan tonus simpatika stimulira nastajanje renina v ledvicah, posledica česar je povišan krvni tlak (16, 19).

- ATEROSKLEROZA IN KARDIOVASKULARNI ZAPLETI

Pojav ateroskleroze je povezan z zmanjšanjem izločanja adiponektina ter povečanjem izločanja rezistina ter vnetnih citokinov, kot sta TNF- $\alpha$  in interleukin 6 (IL-6) iz maščevja. V jetrih se zato poveča sinteza C-reaktivnega proteina (CRP). Adiponektin zavira aterosklerozo s senzibilizacijo tkiv na inzulin in protivnetnim delovanjem, TNF- $\alpha$  in rezistin pa aktivirata endotelijske celice tako, da te povečajo izražanje vaskularnih adhezijskih molekul in s tem adhezijo monocitov na žilno steno, kar je ena od prvih stopenj aterogeneze (16). Na pojav ateroskleroze vplivata tudi povišani koncentracija inhibitorja tkivnega aktivatorja plazminogena (tPAI) in monocitnega kemotaktičnega proteina (MCP-1) pri debelih posameznikih – prvi spremeni razmerje med fibrinolizo in fibrinogenezo, drugi pa pospeši nabiranje monocitov v kolateralnih arterijah in tako vpliva na začetek razvoja ateroskleroze (19, 20).

- JETRA IN ŽOLČEVODI

Z debelostjo povezujejo tudi nealkoholno steatozo jeter, ki lahko napreduje v steatozo in tej sledeči hepatitis (nealkoholni steatohepatitis) in cirozo (16, 21). Povečano izločanje citokinov iz maščevja je verjetno povezano s pospešenim razvojem jetrne ciroze. Močno korelacijo so opazili tudi med debelostjo in pojavnostjo žolčnih kamnov, čeprav natančnih vzročnih povezav še ne poznamo (16).

- SINDROM HIPOVENTILACIJE – PICKWICKOV SINDROM

Zaradi obilne gmote abdominalnega maščevja, ki pritiska na prepono in maščevja na steni prsnega koša je dihanje močno oteženo. Zaradi prehodnih zastojev dihanja lahko prihaja do somnolence, cianoze in motenj spanja (15, 16).

- METABOLNI (PRESNOVNI) SINDROM

Metabolni sindrom je skupek hiperglikemije/hiperinzulinemije (diabetes tipa 2), visceralne debelosti, hiperlipidemije, endotelijske disfunkcije in hipertenzije. Bolniku postavijo diagnozo presnovnega sindroma takrat, ko sta prisotna vsaj dva od omenjenih kriterijev, pri čemer sta obvezna kriterija visceralna debelost in neodzivnost na inzulin (15, 16). V Preglednici 5 (Priloga II) so našteve nekatere snovi, ki jih izloča maščobno tkivo in so povezane z razvojem različnih bolezenskih stanj, značilnih za metabolni sindrom.

- DRUGE MOTNJE

Pri debelosti so pogostejše tudi toksemije v nosečnosti in reproduktivne motnje (16). Debelost poveča tveganje za preeklampsijo, gestacijski diabetes in carski rez pri nosečnicah. Večja je tudi verjetnost, da se otrok rodi mrtev ali s kongenitalnimi nepravilnostmi (22). Visceralno debelost spremlja tudi pri več kot polovici bolnic sindrom policističnih jajčnikov

(16, 23). Z debelostjo povezujejo tudi povečano pojavnost nekaterih vrst raka, npr. debelega črevesja, dojke, endometrija, jeter, ledvic, požiralnika, želodca, trebušne slinavke, mehurja in levkemije (16, 24). Debelost pogosto spremljajo tudi različne težave s kožo in boleznimi kože. Pogoste so preležanine, različne vrste aken, intertrigo, povečana je tudi pojavnost luskavice. V kožnih gubah so ugodne razmere za razvoj glivičnih obolenj, zato so pogoste okužbe s kandido (16, 25). Sama telesna masa bolnika povzroča ortopedske težave, predvsem artrozo kolen, kolkov, skočnega sklepa, bolečine in okvare v hrbtenici ter težave pri hoji (16, 26). Debelost je eden izmed dejavnikov tveganja za razvoj idiopatske skeletne hiperostoze, osteoporoze, putike, fibromialgije, revmatoidnega artritisa in sistemskega eritematoznega lupusa (26). Potek mnogih bolezni je pri debelih ljudeh večinoma težji (statistični podatki zavarovalnic) (16).

### **1.3 HUIŠANJE**

#### **1.3.1. SPLOŠNA PRAVILA PRI IZGUBI TELESNE MASE**

Glavno in dolgoročno najučinkovitejše pravilo za izgubo telesne mase je, da mora biti energijski vnos manjši od porabljene energije. Dobro je, če si izračunamo optimalno število kalorij, ki jih v enem dnevu lahko zaužijemo, če želimo izgubiti telesno maso. Najprej izračunamo hitrost bazalnega metabolizma (BMR - Basal Metabolic Rate). To je vrednost, ki nam pove, koliko kalorij porabi organizem v mirovanju. Izračunamo ga po formuli:

$BMR = \text{telesna masa} \times 20$ .

Potrebujemo tudi podatek o količini energije, ki jo potrošimo s telesnimi aktivnostmi – dnevna poraba energije (TDEE - Total Daily Energy Expenditure). Okvirne vrednosti TDEE so sledeče:

Večino dneva sedimo (brez treninga): 1.2

Majhna aktivnost (lahki treningi, 2-3 krat tedensko): 1.375

Velika aktivnost (intenzivni dnevni treningi): 1.725

Ekstremna aktivnost (vsakodnevna aktivnost povezana z težkim fizičnim delom): 2

Sedaj lahko z ustrezno formulo  $((BMR \times TDEE) \times 1.1)$  izračunamo, koliko kalorij potrebujemo. Formuli dodamo še 10%, ker je približno toliko energije potrebno, da se hrana, ki jo zaužijemo, prebavi. Če želimo izgubiti telesno maso, od dobljene vrednosti odštejemo 200-600 kcal in tako dobimo količino kalorij, ki naj bi jo v tem primeru dnevno zaužili. Dnevne vnosa ni priporočljivo še bolj zmanjšati, saj lahko pride do zdravstvenih težav in

pomankanja energije (27). Priporočeno je, da hrano zaužijemo v 4-5 manjših obrokih, ki jih enakomerno razporedimo čez dan. Hrana, ki jo zaužijemo, mora biti čim manj predelana ter bogata z vlakninami, vitamini in minerali. Poleg zmanjšanja energijskega vnosa je zelo pomembna tudi telesna aktivnost. Priporoča se vsaj pol ure zmerne telesne aktivnosti na dan. Pomembno je tudi, da si zastavimo realne cilje ter z izgubo telesne mase ne hitimo - priporočeno je, da ne izgubimo več kot pol kilograma na dan. Kot pomoč pri hujšanju najdemo v lekarnah ter različnih fizičnih in spletnih trgovinah veliko najrazličnejših prehranskih dopolnil in medicinskih pripomočkov. V določenih primerih pa se lahko zdravnik in bolnik odločita za zdravljenje debelosti z registriranimi zdravili (v Sloveniji je prisotno le zdravilo orlistat) ali z bariatrično operacijo

### **1.3.2. PREHRANSKA DOPOLNILA, MEDICINSKI PRIPOMOČKI, ZDRAVILA IN OSTALI NAČINI ZA ZMANJŠEVANJE TELESNE MASE**

#### PREHRANSKA DOPOLNILA ZA HUJŠANJE

Uporabnik lahko izbira med prehranskimi dopolnili z različnimi mehanizmi delovanja - v magistrski nalogi smo jih razvrstili na naslednji način:

- Prehranska dopolnila, ki vplivajo na metabolizem maščob
- Prehranska dopolnila, ki povečajo termogenezo
- Prehranska dopolnila, ki vplivajo na prebavo in presnovo glukoze in/ali maščob
- Prehranska dopolnila, ki vplivajo na počutje oz. zmanjšajo občutek stresa
- Prehranska dopolnila, ki vplivajo na izražanje različnih genov ali receptorjev
- Prehranska dopolnila z antioksidativnim delovanjem
- Prehranska dopolnila z drugimi mehanizmi delovanja

#### MEDICINSKI PRIPOMOČKI ZA HUJŠANJE

Medicinski pripomočki delujejo preko različnih mehanizmov:

- Vežejo maščobe, holesterol ali sladkor in tako preprečijo absorbcijo omenjenih hranil (28, 29, 30, 31)
- V želodcu vežejo vodo, maščobo ali sladkor, se napihnejo in povzročijo občutek sitosti (28, 29, 31, 32)
- Delujejo preko ušesne terapije in akupunkturo (biomagnetni) (33).

### ZDRAVILA ZA HUIŠANJE

V Sloveniji je za zdravljenje debelosti registrirana samo zdravilna učinkovina orlistat.

Ta je močan, selektiven in dolgo delujoči inhibitor gastrointestinalnih lipaz, posledica česar je zmanjšana hidroliza maščob zaužitih s hrano. Predpiše se lahko debelim posameznikom z  $ITM \geq 30 \text{ kg/m}^2$  ali posameznikom s prekomerno telesno maso ( $ITM \geq 28 \text{ kg/m}^2$ ), pri katerih so prisotni dejavniki tveganja. Če pacient v 12 tednih zdravljenja ne izgubi vsaj 5% telesne mase, se zdravljenje zaključi. Orlistat lahko povzroči zelo različne NU, najpogosteje različne gastrointestinalne motnje, glavobole, infekcije dihalnega in urinarnega trakta, hipoglikemijo, utrujenost, neredne menstruacije in tesnobo. Poleg tega stopa v interakcije s ciklosporinom, akarbozo, peroralnimi antikoagulantmi, v maščobah topnimi vitamini in amiodaronom (34).

### BARIATRIČNA OPERACIJA

Pacienti, ki imajo  $ITM > 40$  ali pa  $ITM = 35$ , ob tem pa še spremljajoče bolezni, denimo sladkorno bolezen, povišan krvni tlak, povišano raven holesterola v krvi in druge spremljevalce debelosti, se lahko odločijo za bariatrično operacijo. Pogoji zanjo je tudi pripravljenost za spremembo življenjskega sloga, predvsem za drugačen prehranjevalni režim, ki se ga mora človek na novo naučiti, ter redno telesno vadbo (35).

## 2. NAMEN DELA

V razvitih državah predstavlja debelost enega glavnih zdravstvenih problemov, saj se njena razširjenost in pojavnost ves čas povečujeta. Debelost lahko povzroči ali poslabša številne bolezni, zato zdravstvena stroka zelo priporoča zmanjšanje prekomerne telesne mase. Ljudem s povečano telesno maso se priporoča sprememba življenjskega sloga in/ali zdravila, medicinske pripomočke, operativne posege zmanjšanja velikosti želodca - odvisno od stopnje debelosti. Poleg vseh naštetih možnosti so na voljo tudi različna prehranska dopolnila za hujšanje, ki obljublajo hitro pomoč pri izgubi kilogramov.

V okviru magistrske naloge želimo oceniti učinkovitost in varnost prehranskih dopolnil za hujšanje. Najprej se bomo seznanili s splošno definicijo prehranskih dopolnil ter pregledali zakonodajo s tega področja. Nekaj pozornosti bomo namenili tudi debelosti in z njo povezanim boleznim ter spopadanju s prekomerno telesno maso.

Pregledali bomo naključno izbrana prehranska dopolnila za hujšanje, ki so na voljo v lekarnah, drogerijah, trgovinah in spletnih trgovinah ter preverili, katere učinkovine v teh izdelkih bi lahko vplivale na zmanjševanje telesne mase. S pomočjo podatkov, ki jih bomo poiskali v literaturi, bomo ocenili, kakšna je dejanska učinkovitost in varnost učinkovin, ki se uporabljajo v prehranskih dopolnilih za hujšanje. Skušali bomo tudi ugotoviti ali ti izdelki vsebujejo le eno učinkovino oz. izvleček rastline ali so bolj kompleksno sestavljeni iz sestavin, ki naj bi vsaka s svojim mehanizmom prispevala k zniževanju telesne mase.

Z raziskovalnim delom želimo preveriti naslednje hipoteze:

- Večina prehranskih dopolnil za zmanjševanje telesne mase uspešno pomaga pri hujšanju, kar potrjujejo relevantne študije.
- Prehranska dopolnila, ki vsebujejo več različnih sestavin, so bolj učinkovita od tistih, ki vsebujejo le eno učinkovino
- Z naraščanjem števila sestavin prehranskega dopolnila se zmanjšuje njegova varnost.
- Prehranska dopolnila, ki vsebujejo kombinacije simpatomimetikov, so škodljivejša od tistih, ki teh sestavin ne vsebujejo.
- Sestavine prehranskih dopolnil lahko interagirajo z zdravili, prav tako pa lahko pride do interakcij med posameznimi prehranskimi dopolnili.

- Uporabnikom prehranskih dopolnil za hujšanje ni potrebno zmanjšati energijskega vnosa in povečati deleža dnevne telesne aktivnosti, saj so prehranska dopolnila zadosti učinkovita.
- Prehranska dopolnila za zmanjševanje telesne mase, ki so na voljo na slovenskem trgu, nimajo NU.
- Še posebej tista prehranska dopolnila za hujšanje, ki vsebujejo naravne izvlečke rastlin, nimajo nikakršnih NU.



### **3. MATERIALI IN METODE**

Zanimala so nas prehranska dopolnila za zmanjševanje telesne mase, ki jih lahko kupimo v lekarnah, specializiranih prodajalnah, trgovinah s hrano, drogerijah ter v spletnih trgovinah. Reprezentativnost vzorca smo skušali zagotoviti s pregledom čim večjega števila pripravkov, ki smo jih izbrali naključno in brez posebnega kriterija v različnih lekarnah in specializiranih prodajalnah, v drogerijah DM Drogerie Markt, drogerijah Müller, različnih spletnih trgovinah s športno prehrano ter prodajalnah z živili Spar in Hofer. Na ta način smo izbrali in pregledali 40 prehranskih dopolnil za hujšanje, ki smo jih predstavili v Preglednici 6 (Priloga I).

#### **NAČIN PRIDOBIVANJA PODATKOV**

##### **Vir podatkov**

Podatke o sestavinah prehranskih dopolnil smo pridobili iz podatkov na ovojnini posameznih prehranskih dopolnil, iz reklamnega materiala ter na spletnih straneh proizvajalcev, lekarn, specializiranih prodajal in trgovin s športno prehrano.

##### **Način določanja sestavin, odgovornih za delovanje, njihovega mehanizma delovanja, učinkovitosti in varnosti**

- **Način zbiranja in določanja sestavin, odgovornih za delovanje**

S pomočjo seznama sestavin izdelka, reklamnega materiala, svetovnega medmrežja in člankov smo zbrali podatke o priporočenih dnevni odmerke prehranskih dopolnil, sestavinah, ki naj bi bile odgovorne za njihov učinek ter deleže teh sestavin v posameznih prehranskih dopolnilih. Nato smo izbrali najpogostejše sestavine, ki so se pojavljale v izbranih prehranskih dopolnilih za hujšanje ter nekaj sestavin, ki jih v izdelkih nismo pričakovali. S pomočjo spletnih baz PubMed (37) in Science Direct (38) smo nato poiskali znanstvene članke o kemijski sestavi in možnih mehanizmih delovanja sestavin prehranskih dopolnil za hujšanje. V iskalnik smo vtipkali ime sestavine prehranskega dopolnila in poiskali študije, v katerih je bila podrobneje opisana njihova kemijska sestava. Podatki so zbrani v Preglednici 3 (Priloga I).

- **Način zbiranja in določanja mehanizmov delovanja sestavin**

Podatke o mehanizmu delovanja smo pridobili iz študij o sestavi, učinkovitosti in varnosti prehranskih dopolnil. Sestavine prehranskih dopolnil smo razvrstili na dva načina, glede na najpomembnejši mehanizem delovanja in glede na vse različne mehanizme delovanja, s katerimi lahko sestavina deluje na zmanjšanje telesne mase. Podatke o tem smo zbrali v Preglednicah 8, 9, 10, 11 in 12. V Preglednici 8 (Priloga IV) smo predstavili tudi podatke o učinkovitosti posameznih sestavin.

- **Način zbiranja podatkov o učinkovitosti sestavin**

V spletnih bazah PubMed in Science Direct smo v iskalnik vtipkali ime ekstrakta "AND efficacy". Želeli smo zbrati čim več randomiziranih študij opravljenih na ljudeh, vendar jih nismo vedno našli oz. nismo našli podatkov o vrsti študije. Zato smo v iskanje vključili tudi nerandomizirane študije in raziskave, za katere nismo našli podatkov o vrsti študije. Prav tako smo vključili veliko raziskav, opravljenih na živalih, saj za nekatere sestavine prehranskih dopolnil nismo našli študij o njihovi učinkovitosti, opravljenih na ljudeh. Podatke o učinkovitosti oz. neučinkovitosti prehranskih dopolnil na ljudeh in živalih smo zbrali v Preglednici 8 (Priloga IV), kjer smo dopisali tudi možne učinke sestavin na krvni sladkor in lipide.

- **Način zbiranja podatkov o varnosti sestavin**

V spletnih bazah PubMed in Science Direct smo v iskalnik vtipkali ime ekstrakta "AND safety". Zanimale so nas raziskave, ki so poročale o različnih toksičnih učinkih posameznih sestavin in njihovih interakcijah z zdravili ali prehranskimi dopolnili. Tudi tu smo želeli vključiti čim več randomiziranih študij opravljenih na ljudeh, pri čemer pa smo naleteli na enake težave kot v prejšnjem primeru, zato smo vključili tudi nerandomizirane študije in raziskave, pri katerih nismo našli podatka o vrsti študije. Prav tako smo vključili tudi veliko raziskav, opravljenih na živalih, saj za nekatere sestavine prehranskih dopolnil nismo našli podatkov o varnosti za ljudi. Poročila o bolnikih, pri katerih je prišlo do NU zaradi uporabe določenega prehranskega dopolnila, o sestavinah prehranskih dopolnil, kombinacijah sestavin prehranskih dopolnil ali kombinacij z zdravili, smo našli v farmakovigilančni bazi Reactions Pharmacovigilance Insight. V iskalnik smo vtipkali ime sestavine prehranskega dopolnila in izbrali poročila. Omenjena spletna baza je v času pisanja magistrske naloge prenehala delovati, vendar je vsa navedena poročila možno najti v spletni bazi Adis-Springer (39). Za nekatere sestavine prehranskih dopolnil smo iz poročil in študij dobili zadosti podatkov o bolnikih, ki smo jih uredili v preglednice. Te se nahajajo v Prilogi V (Preglednice

13-25). V isti prilogi se nahajajo tudi podatki o različnih interakcijah posameznih sestavin prehranskih dopolnil za hujšanje (Preglednica 27, Priloga V). V Preglednici 26 (Priloga V) smo zbrali podatke o različnih toksičnih učinkih, ki jih lahko povzroči posamezna sestavina prehranskih dopolnil za hujšanje ter dopisali vire, v katerih smo našli omenjene podatke (študije na ljudeh/živalih, poročila o NU).

#### SPLOŠNI STATISTIČNI PODATKI O IZBRANIH PREHRANSKIH DOPOLNILIH

Preglednica 7 (Priloga III) vsebuje podatke o številu sestavin v posameznih prehranskih dopolnilih. Kot 1 sestavino smo šteli 1 ekstrakt, 1 mineral, 1 vitamin ali 1 spojino. Če so bile sestavine navedene na način, ki je prikazan v spodnji preglednici, smo to šteli kot 3 sestavine in ne kot 6. Pri sestavinah, ki so vsebovale kombinacijo ekstraktov, smo upoštevali vsak ekstrakt posebej – tudi ta primer je naveden v Preglednici 1.

**Preglednica 1:** Primer določanja števila sestavin prehranskih dopolnil.

Proizvajalec	Ime prehranskega dopolnila	Sestavine prehranskega dopolnila	Število sestavin
Sensilab®	Malinie®	Ekstrakt malin ( <i>Rubus idaeus</i> ) - 98% malinovega ketona	600 mg
		Mate ekstrakt ( <i>Ilex paraguariensis</i> ) - min. 8% kofeina	588 mg 200 mg min. 16 mg
		Ekstrakt grenke pomaranče ( <i>Citrus aurantium</i> ) - min. 6% sinefrina	100 mg min. 6 mg
	SlimGo Carb Blocker®	Ekstrakt semen belega fižola ( <i>Phaseolus vulgaris</i> )	500 mg
		ID-alGTM (ekstrakta rjave morske alge ( <i>Ascophyllum nodosum</i> ) in grozdnih pečk ( <i>Vitis vinifera</i> )) – od tega jod	400 mg 132 µg
		Cinkov glukonat	10 mg

Iz pridobljenih podatkov smo izračunali povprečno število sestavin, ki se nahajajo v posameznih izdelkih in nato še deleže prehranskih dopolnil z določenim številom sestavin.

Ti podatki se nahajajo v Preglednici 7 in so prikazani na Grafu 1 (Priloga III). Nato smo pregledali, kolikokrat se posamezne sestavine pojavijo v prehranskih dopolnilih. Podatki o njihovih deležih so prikazani na Grafih 2 in 3 (Priloga III).

Zbrali smo tudi podatke o številu različnih mehanizmov delovanja sestavin v izbranih prehranskih dopolnilih. Uporabili smo podatke o mehanizmih delovanja sestavin, ki so predstavljeni v Preglednici 8 (Priloga IV). Ker nismo pregledali vseh sestavin prehranskih dopolnil, smo v Grafu 4 (Priloga IV) za primerjavo predstavili podatke o številu sestavin, ki smo jih podrobneje obravnavali in številu različnih mehanizmov njihovega delovanja v posameznem prehranskem dopolnilu.

#### OCENA UČINKOVITOSTI IZBRANIH PREHRANSKIH DOPOLNIL ZA HUIŠANJE

Graf 5 (Priloga IV) smo prikazuje podatke o številu in deležu sestavin, ki so izkazale učinkovitost bodisi v študijah na ljudeh ali na živalih, ter študijah izvedenih tako na ljudeh kot na živalih in raziskavah *in vitro*. Ker nismo mogli pregledati učinkovitosti vseh sestavin v izbranih prehranskih dopolnilih, smo v obliki Grafa 6 (Priloga IV) predstavili število učinkovitih pregledanih sestavin. Za še natančnejše določanje učinkovitosti smo zbrali še podatke o najnižjih odmerkih posameznih sestavin, ki so se v študijah na ljudeh izkazali za učinkovite ter jih primerjali z najnižjimi odmerki v izbranih prehranskih dopolnilih, ki so na voljo na slovenskem trgu. Podatke smo prikazali v Grafu 7 (Priloga IV). Ta graf ne vsebuje podatkov iz živalskih študij. Poleg tega smo izključili tudi podatke o tistih sestavinah prehranskih dopolnil, za katere smo sicer našli študije o njihovi učinkovitosti na ljudeh, a so bile te uporabljene v kombinacijah, ter o tistih, ki v študijah niso bile uporabljene v enaki obliki, ki je prisotna na slovenskem trgu. Graf 8 (Priloga IV) prikazuje podatke o učinkovitih in neučinkovitih prehranskih dopolnilih, ki vsebujejo eno ali več sestavin. Med učinkovita prehranska dopolnila smo šteli vsa tista, ki imajo vsaj 1 sestavino, katere učinkovitost so dokazali s študijami na ljudeh. S pomočjo zbranih podatkov smo nato natančneje komentirali učinkovitost določenih sestavin v posameznih prehranskih dopolnilih.

#### OCENA VARNOSTI IZBRANIH PREHRANSKIH DOPOLNIL ZA HUIŠANJE

S pomočjo Preglednice 26 (Priloga V) smo v Grafu 9 (Priloga V) predstavili podatke o številu različnih toksičnih učinkov, ki jih lahko povzroči posamezna sestavina prehranskega dopolnila. Upoštevali smo podatke iz študij, opravljenih na ljudeh in poročil o NU. Zraven nismo šteli različnih interakcij, ki pa so predstavljene v Preglednici 27 (Priloga V). Delež

prehranskih dopolnil, ki lahko stopajo v interakcije z zdravili in drugimi prehranskimi dopolnili smo predstavili v Grafu 12 (Priloga V). Zbrane podatke o varnosti določenih sestavin smo uporabili za nadaljnje določanje varnosti. Ker nismo mogli pregledati varnosti vseh sestavin prehranskih dopolnil, smo v Grafu 10 (Priloga V) prikazali razmerja med številom sestavin, ki smo jih pregledali in številom sestavin, ki lahko povzročijo NU. Iz podatkov smo nato izračunali delež varnih prehranskih dopolnil in rezultate predstavili v obliki Grafa 11 (Priloga V). Med prehranska dopolnila, ki lahko povzročijo NU smo šteli vsa tista, ki vsebujejo vsaj 1 sestavino, ki lahko povzroči NU.

#### STATISTIČNA OBDELAVA PODATKOV

Zbrane podatke smo obdelali s pomočjo opisne statistike, pri čemer smo si pomagali s programsko opremo Microsoft Excel 2013 ter rezultate predstavili tabelarično in grafično.

## 4. REZULTATI IN RAZPRAVA

Pregledali smo sestavo prehranskih dopolnil za hujšanje in sestavili seznam sestavin, ki se pogosto pojavljajo v teh izdelkih. Najpogosteje so sestavine prehranskih dopolnil za hujšanje različni ekstrakti rastlin. S pomočjo člankov smo poskušali najti spojine, ki so odgovorne za učinek ekstrakta. Velikokrat je bilo nemogoče določiti le eno spojino odgovorno za učinek, saj so učinki ekstraktov največkrat posledica sinergističnega delovanja več spojin, ki jih vsebujejo. Osredotočili smo se na sestavine prehranskih dopolnil za hujšanje, ki se v njih najpogosteje pojavljajo in na tiste, katerih v teh izdelkih nismo pričakovali - predvsem različne ekstrakte zelenjave (npr. grozdne peške, kumare, šparglji, itd). Mehanizme, učinkovitost in varnost smo preverili za vse izbrane sestavine prehranskih dopolnil, vendar vseh pridobljenih podatkov nismo upoštevali v preglednicah in grafih. Izbiro podatkov smo natančneje opisali v poglavju Materiali in metode.

V nadaljevanju opisujemo učinkovitost in varnost izbranih sestavin prehranskih dopolnil za zmanjševanje telesne mase. Te si sledijo po enakem vrstnem redu, kot so navedena v Preglednici 8 (Priloga IV).

### **4.1. SESTAVINE PREHRANSKIH DOPOLNIL, KI IMAJO VPLIV NA METABOLIZEM MAŠČOB**

#### **4.1.1. SESTAVINE PREHRANSKIH DOPOLNIL, KI NIMAJO VPLIVA NA SIMPATIK**

##### **Sestavine, ki imajo vpliv na povečanje lipolize**

##### **Maline (*Rubus idaeus*)**

Malinov keton (4-(4-hidroksifenil) butan-2-on) je glavna aromatska sestavina rdeče maline. Struktura malinovega ketona je podobna strukturi kapsaicina in sinefrina, ki lahko vplivata na zmanjšanje telesne mase in spremenita metabolizem maščob. Malinov keton naj bi zmanjševal absorpcijo maščob preko inhibicije hidrolize trioleoilglicerola ter vplival na metabolizem sladkorjev. Glavni mehanizem njegovega delovanja je vpliv na lipolizo. Predvidevajo, da poveča učinek lipolize povzročene z norepinefrinom, ker povzroči premik hormonsko občutljive lipaze (HSL) iz citozola v maščobne kapljice v maščobnih celicah. Na povečanje termogeneze naj bi malinov keton vplival na več načinov. Ugotovili so, da poveča porabo kisika in zmanjša respiratorni kvocient. Poročali so tudi o njegovem vplivu na

povečanje aktivnosti citokrom C oksidaze, kar poveča termogenezo in pospeši metabolizem (40).

**Učinkovitost:** Omenili smo že, da naj bi malinov keton zmanjševal absorbcijo preko inhibicije hidrolize trioleoilglicerola, vendar pa so s študijami na podganah ugotovili, da koncentracija, ki je < 5% ni imela vpliva na zmanjšanje koncentracije trigliceridov v krvi po obroku. Omenili smo tudi njegov vpliv na metabolizem sladkorjev. Malinov keton v 1% koncentraciji pomembno zmanjša količino visceralnega in subkutanega maščobnega tkiva, ki je bilo pridobljeno s povečanim vnosom fruktoze (40). Morimoto in sodelavci so na miših preučeval vpliv malinovega ketona na zniževanje telesne mase in pospeševanje metabolizma maščob. Živali so razdelili v tri skupine: prvo so hranili z dieto z normalno vsebnostjo maščob, drugo z dieto z visoko vsebnostjo maščob in tretjo z dieto z visoko vsebnostjo maščob in dodatkom malinovega ketona (0,5%, 1% ali 2%). Miši so 10 tednov tehtali enkrat na teden. Ocenjevali so zmanjšanje njihove telesne mase, količine visceralnega maščevja, mase jeter in opravili histologijo jeter. Telesna masa in masa visceralnega maščevja živali, ki so jim dodajali 2% malinovega ketona, je naraščala statistično značilno počasneje kot pri tistih, ki so jih hranili samo z dieto z visoko vsebnostjo maščob. Prehrana z visoko vsebnostjo maščob in dodanim 1% ali 2% malinovega ketona je vplivala tudi na počasnejše povečevanje mase jeter. Posledica hranjenja z visoko vsebnostjo maščob so bili povečani hepatociti in povečano število maščobnih kapljic v jetrih. Dieta z 1% malinovim ketonom je zmanjšala velikosti hepatocitov na normalno, prav tako pa je zmanjšala tudi število maščobnih kapljic v jetrih (40). Ugotovili so, da učinek malinovega ketona ni neposredno odvisen od njegove koncentracije – že 1% dodanega malinovega ketona je bil dovolj za upočasnjeno pridobivanje telesne mase zaradi diete z visoko vsebnostjo maščob (40).

**Varnost:** Priporočena dnevna količina malinovega ketona je 400-1.200 mg. S toksikološkimi študijami na podganah so določili vrednosti NOAEL, in sicer 100 mg/kg telesne mase/dan in TTC (prag toksikološkega tveganja), 0,03 mg/kg telesne mase/dan. Z uporabo ustreznega modela QSAR za napovedovanje reproduktivne toksičnosti so malinov keton uvrstili med spojine, ki bi lahko vplivale na razmnoževanje in razvoj, a bi bilo to potrebno dokazati še z eksperimentalnimi študijami (41). Z uporabo računalniških programov za napovedovanje interakcij z androgenimi receptorji so raziskovali vpliv malinovega ketona na te receptorje. Ugotovili so, da se veže nanje in deluje kot njihov antagonist, zato je potrebna previdnost pri uporabi. Študije *in vivo* za potrditev teh učinkov pa zaenkrat še ni (42).

### **Konjugirana linoleinska kislina (CLA)**

Konjugirana linoleinska kislina (CLA) je skupina pozicijskih in geometrijskih izomerov linoleinske kisline, za katere je značilna prisotnost konjugiranih dvojnih vezi. Nahaja se v mesu in mlečnih izdelkih. V naravi je glavni izomer cis-9-trans-11 (c9,t11), medtem ko se v prehranskih dopolnilih CLA nahaja kot mešanica dveh prevladujočih izomerov, in sicer c9,t11 in t10,c12 (43). Mehanizem njihovega delovanja so zaenkrat raziskovali samo na živalih. Možni mehanizmi, preko katerih bi CLA lahko vplivala na zmanjšanje telesne mase, so: a) zmanjšanje apetita, posledica česar je zmanjšan energijski vnos, b) povečanje energijske porabe v belem maščobnem tkivu, jetrih in mišicah, c) zmanjšana lipogeneza in adipogeneza, d) povečana lipoliza in delipidacija ter e) apoptoza, povzročena s stresom v adipocitih, vnetjem in/ali inzulinsko rezistenco (44).

**Učinkovitost:** V študijah narejenih na živalih je CLA pokazala učinkovitost pri zmanjševanju telesne mase in telesne maščobe, ter povečevanju puste mišične mase. V preglednem članku so Larsen in sodelavci zbrali 13 randomiziranih, dvojno slepih placebo študij, ki so bile opravljene na ljudeh in v katerih so preučevali vpliv CLA na zmanjšanje telesne mase. V nobeni od izbranih študij niso poročali o dejanskem zmanjšanju le-te. Upoštevati pa moramo, da so bili pri ljudeh uporabljeni precej manjši dnevni odmerki CLA (0,7–8 g) kot na živalih, ki so zaužile 10-15-krat večje količine. Predvidevajo, da bi ljudje morali zaužiti 130 g CLA na dan, če bi želeli doseči zmanjšanje telesne mase (45). Rezultati pregledne študije Whigham-a s sodelavci so pokazali le majhno učinkovitost CLA. Pregledali so 18 randomiziranih, dvojno slepih placebo študij, narejenih na ljudeh in ugotovili, da so preiskovanci povprečno izgubili 0,09 kg telesne mase na teden. Avtorji ugotavljajo, da je to zmanjšanje sicer majhno, a statistično značilno, saj Američani v povprečju pridobijo približno 0,09 kg telesne mase na teden oz. 0,4 kg na leto. Podatek o povprečni letni pridobljeni telesni masi Američanov, so v svoji študiji objavili Ogden in sodelavci (54). V pregledanih študijah je bil najnižji dnevni odmerek CLA približno 1 g, najvišji pa 6,8 g (43).

**Varnost:** Omenili smo, da bi ljudje morali zaužiti 130 g CLA na dan, če bi želeli doseči zmanjšanje telesne mase. Študij s tako velikim odmerkom še niso naredili, saj so poročali o pojavu hipertrofije jeter in inzulinske rezistencepri v živalih, ki so prejele večje odmerke CLA (45). Največji odmerek, ki so ga uporabili v študijah na ljudeh, je bil 6,8 g /dan, pri čemer pa niso poročali o zgoraj omenjenih NU (46). Riserus in sodelavci so izvedli študijo, kjer so prekomerno težki moški z znaki metabolnega sindroma prejeli bodisi 3,4 g



izomerne mešanice, 3,4 g prečiščene mešanice t10c12 CLA ali pa placebo. Izomer t10c12 je pomembno povečal inzulinsko rezistenco, koncentracijo glukoze na tešče in dislipidemijo. Mehanizem omenjenega neželenega delovanja ni dobro poznan. S študijami na živalih so ugotovili, da izomer t10c12 inhibira nastanek novih, majhnih adipocitov, ki so občutljivi na inzulin. Možen mehanizem učinka bi lahko pripisali zmanjšanju delovanja receptorja, aktiviranega s peroksisomskim proliferatorjem (PPAR- $\gamma$ ) ali pa vplivu na funkcijo celične membrane, verjetno prek povečanja intramuskularne količine maščob (51). V nasprotju s temi ugotovitvami pa rezultati študije, v kateri so uporabljali najnatančnejše metode za merjenje občutljivosti na inzulin, niso pokazali zmanjšanja inzulinske občutljivosti (52). Poročali so tudi o primerih toksičnega hepatitisa pri ljudeh, ki ga je povzročila CLA. Pojavil se je pri dveh ženskah, ki sta CLA uporabljali kot pomoč pri hujšanju. V obeh primerih so povezanost med NU in CLA označili kot možno (probable) (47, 48). Hepatotoksičnost CLA so raziskovali v okviru 12-mesečne randomizirane, dvojno slepe placebo študije, kjer je 50 prekomerno težkih ljudi 1 leto prejelo 6 g CLA na dan. Ugotovili so, da ta ne vpliva na vrednosti jetrnih encimov, glukoze in inzulina (49). Izvedli so tudi 3-tedensko študijo, kjer so ljudje s hrano vnesli 19,3 g CLA triacilglicerolne mešanice na dan. V njej je prevladoval izomer c9t11. Tudi v tem primeru ne omenjajo učinka CLA (še posebno izomera t9c11) na rezultate jetrnih in ledvičnih testov (53). Omeniti moramo tudi učinek CLA na sestavo mleka pri doječih materah. CLA namreč zmanjša količino maščobe v mleku nosečnic in doječih mater, zato njena uporaba med nosečnostjo in obdobjem laktacije ni priporočljiva (50).

### **Sinetrol®**

Sinetrol® je zmes ekstraktov različnih citrusov, in sicer rdeče pomaranče (*Citrus sinensis*), sladke pomaranče (*Citrus aurantium*, var. *sinensis*), grenke pomaranče (*Citrus aurantium*, var. *amara*), grenivke (*Citrus paradisi*) in guarane (*Paullinia cupana*). Vsebuje 60% polifenolov, 16,7% flavanonov, 2% antocianinov in 3,6% kofeina. Na človeških maščobnih celicah *in vitro* so dokazali, da ima Sinetrol® vpliv na lipolizo. Različne komponente, ki so prisotne v Sinetrolu®, predvsem pa naringin in cianidin-3-glikozid, zavirajo ciklično adenozin monofosfat (cAMP) fosfodiesterazo, posledica česar je porast cAMP-ja in stimulacija HSL, kar oboje pospeši lipolizo pri ljudeh (55).

**Učinkovitost:** V 12-tedenski randomizirani s placebo nadzorovani dvojno slepi študiji z dvema skupinama po 10 prekomerno težkih ljudi, so udeleženci v eksperimentalni skupini vsak dan zaužili 4 kapsule, ki so vsebovale bodisi 350 mg Sinetrola® (1,4 g/dan) ali placebo.

Prehrane in telesne aktivnosti niso spreminjali. V 3 mesecih sta se telesna masa in odstotek maščobe v aktivni skupini statistično značilno zmanjšala (58). Podobno študijo so opravili tudi na večji skupini ljudi - 47 udeležencih. V tem primeru so uporabili prehransko dopolnilo Sinetrol® XPur in poleg zgoraj omenjenih učinkov Sinetrola®, opazili tudi zmanjšanje vnetnih markerjev in malondialdehida, ki je pokazatelj oksidativnega stresa ter povečanje koncentracije superoksidne dismutaze in glutationa (56). V okviru raziskave, kjer so udeleženci prejeli 900 mg Sinetrol® XPur na dan, kar je sicer manj kot v prejšnji študiji, so po 12 tednih poročali o zmanjšanju telesne mase, izboljšanju metabolnih parametrov in nespremenjenem katabolizmu skeletnih mišic preiskovancev (57).

**Varnost:** V zgoraj omenjenih študijah niso poročali o toksičnosti Sinetrola®. Tudi v bazi Reactions Pharmacovigilance Insight zaenkrat še ni poročil o NU povzročenih s Sinetrolom®, našli pa smo jih za posamezne sestavine Sinetrol®-a. Omenjeni so v poglavjih o grenki pomaranči in guarani (118, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132). Podatki o NU grenke pomaranče se nahajajo v Preglednici 18 (Priloga V), NU guarane pa v preglednici 19 (Priloga V).

### **Javanski čaj (*Orthosiphon stamineus*)**

Javanski čaj je znan predvsem po svojih diuretičnih lastnostih (59, 60). Njegov izvleček vsebuje različne metoksiflavonoide. Možno je, da delujejo kot antagonisti adenzinskih receptorjev A1 v adipocitih in tako povečajo lipolizo. Zaradi blokade omenjenih receptorjev se poveča koncentracija cAMP, ki nato aktivira dva pomembna lipolitična encima, in sicer proteinsko kinazo A (pKinaza A) in HSL (61). Drugi možen mehanizem delovanja pa je vpliv na izražanje leptina (62).

**Učinkovitost:** Yuliana in sodelavci so opravili študijo *in vitro* o vplivu metilksantinov, pridobljenih iz ekstrakta javanskega čaja, na adenzinske receptorje. Ugotovili so, da ima javanski čaj potencial za uporabo v izdelkih za zmanjševanje telesne mase, saj antagonistično deluje na adenzinske receptorje A1 (61). V študiji *in vivo* na debelih miših pa ekstrakt javanskega čaja ni pokazal učinkovitosti pri zmanjševanju telesne mase. Kombinacija betulinske kisline z ekstraktom javanskega čaja se je pri teh miših izkazala za bolj učinkovito (62).

**Varnost:** Na miših so opravili 28-dnevno študija o toksičnosti izvlečkov javanskega čaja, pri čemer 50% etanolni ekstrakt ni povzročil smrti živali in ni imel vpliva na tkiva. V študiji so vrednost NOAEL določili pri odmerku 5.000 mg/kg/dan (63).

## Sestavine, ki imajo vpliv na zmanjšanje lipogeneze

### **Garcinija (*Garcinia cambogia*)**

Aktivna učinkovina ekstrakta garcinije je (-)-hidroksicitrična kislina (HCA), ki lahko zmanjša apetit, sintezo maščob in telesno maso, brez stimulacije centralnega živčnega sistema (65). HCA je kompetitivni inhibitor encima ATP-citrat liaze, izven mitohondrijskega encima, ki se nahaja v citoplazmi in sodeluje v začetnih stopnjah lipogeneze. HCA zmanjša pretvorbo citrata v acetil-koencim A, ki je nujno potreben za sintezo maščobnih kislin v jetrih. Poleg tega HCA poveča tudi sintezo glikogena v jetrih, kar aktivira glukoreceptorje v tem organu in preko vagusa povzroči občutek sitosti in zmanjšanje apetita (65, 66).

**Učinkovitost:** Izvedli so 8-tedensko študijo, s katero so želeli ugotoviti ali dodatek 2.800 mg HCA na dan pomaga pri zmanjševanju telesne mase, zaviranju apetita, povečanju oksidacije maščobnih kislin in zmanjšanju koncentracije holesterola. V eni izmed skupin so bili prostovoljci s povišano telesno maso (ITM 30,0 – 50,8 kg/m<sup>2</sup>), ki so na dan zaužili 2.800 mg HCA. Kalorijski vnos so imeli omejen na 2.000 kcal/dan, zaželeno pa je bilo tudi, da se petkrat na teden pol ure ukvarjajo s telesno dejavnostjo. Rezultati so pokazali, da je prišlo do statistično značilnega zmanjšanja telesne mase, zmanjšanega apetita, povečane oksidacije maščob, zmanjšanja koncentracije holesterola LDL, trigliceridov in celokupnega holesterola. Poleg tega se je zmanjšal tudi nivo leptina, zvišal pa nivo serotonina (65). V 12-tedenski študiji, v okviru katere so udeleženci dnevno lahko zaužili 1.200 kalorij in 1,2 g HCA, so dokazali, da je prišlo do statistično značilnega znižanja telesne mase, obsega pasu in energijskega vnosa (70). Izvedli so tudi 16-tedensko študija, s katero so preiskovali vpliv HCA na visceralno maščobo. Tudi v tem primeru so udeležencem omejili kalorijski vnos - moški so zaužili 2.250 kcal/dan, ženske pa 1.800 kcal/dan, poleg tega pa so vsi dobili še po 1.000 mg HCA/dan. Obseg pasu se jim je zmanjšal za 10-15%. Prišlo je tudi do zmanjšanja telesne mase in znižanja koncentracije trigliceridov (64). Zaključimo lahko, da HCA ob uravnoteženi prehrani in gibanju pomaga zmanjševati telesno maso.

**Varnost:** Opravili so kar nekaj placebo dvojno slepih študij, s katerimi so dokazali, da je dnevni odmerek 2.800 mg HCA varen in ne povzroča NU (66). Kljub zagotavljanju proizvajalcev o varnosti HCA, pa je znanih kar nekaj primerov hudih NU po njeni uporabi oz. po jemanju kombinacije HCA z učinkovinami, ki se uporabljajo za zmanjševanje telesne mase. Nekaj primerov bolnikov, pri katerih je prišlo do NU zaradi uporabe garcinije, smo navedli v Preglednici 13 (Priloga V). Zaradi 23 primerov hepatotoksičnosti prehranskega

dopolnila Hydroxycut hardcore, ki vsebuje HCA, zeleni čaj in krom, je FDA izdala obvestilo o možnih NU tega pripravka. Proizvajalec se je zato odločil, da izdelek umakne s trga (67).

### **Sestavine, ki imajo vpliv na povečanje oksidacije maščobnih kislin**

#### **Omega-3 maščobne kisline**

Dolgoverižne omega-3 polinasičene maščobne kisline, zlasti eikozapentaenojska kislina (EPA) in dokozahekaenojska kislina (DHA) imajo protivnetne značilnosti, poleg tega pa vplivajo na zmanjšanje koncentracije trigliceridov v plazmi ter telesne mase ljudi in glodalcev. Obstajata dva možna mehanizma, preko katerih naj bi EPA in DHA vplivali na zmanjšanje telesne mase. Povečata oksidacijo maščobnih kislin v jetrih, maščobnem tkivu in tankem črevesju glodalcev *in vivo*, *in vitro* pa imata enake učinke na adipocite in mišične tubule. Ribje olje poveča oksidacijo maščobnih kislin tudi pri ljudeh in tako zmanjša respiratorni količnik. Obe kislini aktivirata z AMP aktivirano proteinsko kinazo v maščobnem tkivu in kulturah adipocitov, kar bi bil lahko možen mehanizem učinka na oksidacijo maščobnih kislin. Njun drugi učinek pa je inhibicija lipogeneze v jetrih. Oba omenjena procesa premakneta razmerje presnove maščobnih kislin proti oksidaciji, zato je njihovo shranjevanje zmanjšano. Poleg tega imata DHA in EPA učinek na zmanjšanje inzulinske rezistence, saj povečata koncentracijo adiponektina v krvi, povečata izločanje leptina in visfatina ter zmanjšata izražanje številnih vnetnih citokinov iz maščobnega tkiva (73).

**Učinkovitost:** Študija, s katero so preiskovali vpliv odmerka 2,8 g omega-3 maščobnih kislin/dan na zmanjševanje telesne mase v kombinaciji z nizkim dnevnim vnosom ogljikovih hidratov, je dokazala njihovo učinkovitost. Ob tem se je povečala tudi koncentracija betahidroksibutirata, ki bi lahko bil pokazatelj povečanega obsega oksidacije maščobnih kislin. Omeniti pa moramo naslednje pomanjkljivosti študije: izvedena je bila na majhnem vzorcu (20 prekomerno težkih žensk), skupina, ki je prejela prehransko dopolnilo, je bila v povprečju 15 kg lažja od tiste, ki je jemala placebo in končna izguba mase je bila samo kilogram višja kot v skupini, ki prehranskega dopolnila ni prejela (78). Buckley in Howe sta v preglednem članku zbrala različne kratkotrajne študije (od 3-12 tednov), v okviru katerih so preučevali vpliv omega-3 maščobnih kislin na zmanjševanje telesne mase. Ugotovili so, da dodatek 0,3-3,0 g omega-3 maščobnih kislin/dan lahko pripomore k zmanjšanju telesne mase, in sicer v kombinaciji z ustrežno dieto in zmerno telesno vadbo, majhen učinek pa so dosegli že samo z njihovim dodatkom k običajni prehrani (79). Rezultati

študije, ki so je opravili DeFina in sodelavci, pa tem izsledkom nasprotujejo. V tem primeru so udeleženci s prekomerno telesno maso prejeli 1,4 g omega-3-maščobnih kislin/dan, poleg tega so se vsaj 3-krat na teden po pol ure ukvarjali z aerobno dejavnostjo in uživali predpisano dieto. Udeleženci študije v placebo in testni skupini so izgubili približno enako količino telesne mase (80).

**Varnost:** Omeniti moramo interakcijo med omega-3-maščobnimi kislinami in NSAID, ki lahko vpliva na hemostazo. Zdravila iz skupine NSAID imajo antiagregatorni učinek na strjevanje krvi, ki se v kombinaciji z omega-3 maščobnimi kislinami iz ribjega olja še okrepi, zato lahko pride do krvavitev (74). Pri sočasni uporabi zdravil, ki imajo vpliv na strjevanje krvi in omega-3 maščobnih kislin, je zato potrebna previdnost. NU, ki smo jih našli na strani Reactions Pharmacovigilance Insight smo opisali v Preglednici 14 (Priloga V). Villani in sodelavci so v preglednem članku preiskovali še druge možne NU, s poudarkom na starejših osebah. Največkrat so omenili razne gastrointestinalne težave (spahovanje, slabost, driska), vendar pa je bila njihova incidenca v kontrolni in placebo skupini zelo podobna (77).

#### **Cimet (*Cinnamomum cassia*)**

Eterično olje cimeta vsebuje 90% cinamaldehida. Mehanizem njegovega delovanja so raziskovali na miših. S povečanjem koncentracije encima acil-CoA sintetaze 4 v rjavem maščobnem tkivu in karnitin palmitoiltransferaze (CptI) v belem maščobnem tkivu naj bi vplival na povečanje oksidacije maščobnih kislin in posledično na zmanjšanje maščobne mase (82).

**Učinkovitost:** Na 22 prostovoljnih z metaboličnim sindromom so opravili raziskavo, v kateri so udeleženci vsak dan zaužili 500 mg vodnega ekstrakta cimeta ali placebo. V 12 tednih so v kontrolni skupini ugotovili zmanjšanje koncentracije glukoze na tešče, sistoličnega krvnega tlaka in telesne maščobe, medtem ko se je količina mišične mase povečala (83). Zmanjšanje telesne mase ljudi so omenili tudi v članku, katerega namen je bil poročati o glavnih NU cimeta pri delavcih v tovarni cimeta. 65% delavcev je shujšalo, odkar so začeli delati v tovarni (84). Na podganah so izvedli študijo o vplivu cimeta na njihovo občutljivost na inzulin ter na sestavo telesa. Živali so razdelili v 2 skupini in jih hranili s hrano, ki je vsebovala visok delež maščob in fruktoze. Ena skupina je prejela 20 g cimeta/kilogram predpisane diete, druga pa placebo. V skupini, ki je prejela cimet, so opazili povečano hitrost privzema glukoze, upočasnitev zmanjševanja mase trebušne slinavke ter zmanjšano nabiranje bele maščobe v trebušnem predelu (85). Camacho in sodelavci so na miših

raziskali vpliv cinamaldehida na sproščanje grelina, praznjenje želodca, zmanjšanje telesne mase in različne parametre diabetesa. Sproščanje grelina so opazovali na mišjih želodčnih celicah *in vitro*. Ugotovili so, da se z povečevanjem koncentracije cinamaldehida, zmanjšuje izločanje grelina. V študijah *in vivo* so ugotovili, da so miši 2 uri po zaužitju 250 mg cinamaldehida/kg telesne mase pojedle manj kot sicer, 10 ur kasneje pa enako količino hrane kot skupina, ki ni prejela cinamaldehida. Poleg tega so opazili tudi zmanjšano praznjenje želodca. Miši na visokomaščobni dieti so po dodatku 0,2% ekstrakta cimeta/dan počasneje pridobivale telesno maso (82).

**Varnost:** NU, ki se lahko pojavijo pri uporabi prehranskih dopolnil s cimetom, smo zbrali v Preglednici 15 (Priloga V). V omenjenem članku o NU cimeta na delavce, zaposlene v tovarni kjer ga predelujejo, so omenjeni naslednji: draženje kože, blažja izguba las, kašelj, astma, izpuščaji in pekoče oči. Delavci cimetu niso bili izpostavljeni peroralno, opisani NU pa so bili posledica vdihavanja cimetovega prahu oz. kontaminacije delovnega okolja (84).

### **L-karnitin**

L-karnitin igra pomembno vlogo v metabolizmu maščob. Njegova glavna naloga je transport dolgoverzičnih maščobnih kislin preko notranje mitohondrijske membrane. V mitohondriju nato poteče  $\beta$ -oksidacija maščobnih kislin (88).

**Učinkovitost:** Šestintrideset prekomerno težkih žensk v predmenopavzalnem obdobju je sodelovalo v 8-tedenski študiji, kjer so dvakrat na dan zaužile po 2 g L-karnitina ter se 4-krat na teden po 30 minut ukvarjale s hitro hojo. Po koncu študije niso opazili razlik v telesni masi, odstotku maščob in skladiščenju lipidov v mirovanju (89). V raziskavi na 60 pacientih z bipolarno motnjo, ki so zaradi terapije s pregabalinom pridobili na telesni masi, so želeli preizkusiti učinek L-karnitina na njeno zmanjšanje. Udeleženci so tako 26 tednov uživali predpisano dieto in 15 mg karnitina/kg/dan, vendar pa raziskovalci pri njih niso ugotovili zmanjšanja telesne mase (92). Tudi Saper in sodelavci v preglednem članku omenjajo neučinkovitost L-karnitina in opozarjajo na nujnost opazovanja bolnikov, ki uživajo L-karnitin, saj njegovi učinkovitost in varnost nista dokazani (93). Heinonen in sodelavci so opravili študijo z L-karnitinom na atletih in prav tako niso opazili zmanjšanja njihove telesne mase (90). Obstaja pa verjetnost, da atleti s pomočjo L-karnitina lažje izpeljejo treninge in se po njih hitreje regenerirajo (91).

**Varnost:** Odmerek 2.000 mg L-karnitina/dan so določili kot varen dnevni odmerek. Testirali so tudi višje odmerke pri tem pa niso poročali o NU. Kljub temu še vedno ni dovolj podatkov, s katerimi bi lahko potrdili varnost odmerkov, večjih od 2.000 mg/dan (94).

### **Sestavine, ki imajo vpliv na povečanje hitrosti metabolizma**

#### **Gugul (*Commiphora makul*)**

Gugulipid je smolnati ekstrakt avtohtonega indijskega drevesa gugul. Aktivne sestavine gugulipidov so ketosteroidi, predvsem gugulsteroni. Mehanizem njihovega delovanja ni natančno poznan. Študije na podganah so pokazale, da gugulsteron poveča serumsko koncentracijo tiroksina in trijodotironina, posledica česar je povečana hitrost metabolizma (95).

**Učinkovitost:** Opravili so raziskavo na 20 prekomerno težkih ženskah, ki so zaužile bodisi 6 kapsul gugulsteronovega fosfata na dan ali placebo (maltodekstrin) ali pa nič od naštetega. Ena kapsula je vsebovala 125 mg gugulsterona, torej je bil njegov dnevni odmerek 750 mg. Na dan so lahko zaužile 1.800 kcal, poleg tega so se morale 3-krat na teden udeležiti 45-minutne vodene vadbe. Po 6 tednih so opazili statistično značilno zmanjšanje telesne mase v vseh treh skupinah. Največjo razliko so opazili v eksperimentalni skupini. Podobne rezultate so dobili tudi pri zmanjšanju odstotka telesne maščobe (95). Nadeem je preučeval podgane, ki so jim 30 dni dajali hrano z veliko maščobami. Razdelil jih je v 7 skupin, od katerih je ena skupina je prejela 200 mg etilacetatnega ekstrakta gugulsterona/kg telesne mase na dan. Telesna masa podgan v tej skupini se je sicer povečala, a v primerjavi s kontrolno skupino predebelih podgan je vseeno naraščala počasneje. Podobne rezultate je dobil tudi pri spremljanju naraščanja koncentracij glukoze in holesterola v krvi. Glukoza, trigliceridi, holesterol LDL in VLDL so bili sicer zvišani, a so se njihove vrednosti v primerjavi s kontrolno skupino predebelih podgan povečevale počasneje (96). Podobne rezultate o vplivu gugulsterona na telesno maso, koncentracijo glukoze in holesterola pri podganah, so dobili tudi Bellamkonda in sodelavci. V njihovi raziskavi so podgane prejele 200 mg gugulsterona/kg telesne mase (97). Na miših so opravili tudi študijo o vplivu smole gugul na izločanje ščitničnih hormonov T3 in T4. Uporabili so etanolni ekstrakt smole gugul, ki je vseboval 11,5% gugulsteronov. Ugotovili so, da je dodatek 0,2 g izvlečka smole gugul/kg telesne mase v 15 dneh statistično značilno povečal koncentracijo hormona T3, medtem ko se koncentracija hormona T4 ni signifikantno povečala. Poleg tega so opazili tudi povečan vnos hrane v skupini miši, ki je prejela smolo gugul, pri čemer pa se je

telesna masa teh živali zmanjšala. Rezultati torej kažejo na tirostimulatorne učinke smole gugul (98).

**Varnost:** V preglednem članku so Shen in sodelavci v različnih študijah našli omenjene naslednje NU: gastrointestinalne motnje, možne probleme s ščitnico in kožne izpuščaje (99).

#### **4.1.2. SESTAVINE PREHRANSKIH DOPOLNIL, KI IMAJO VPLIV NA SIMPATIK**

##### **Zeleni čaj (*Camellia sinensis*)**

Glavne sestavine zelenega čaja, ki naj bi vplivali na izgubo mase, so katehini in kofein (100). Katehini so glede na kemijsko sestavo polifenoli. V zelenem čaju najdemo katehin, galokatehin, epikatehin, epigalokatehin, galo katehin galat, epikatehin galat in epigalokatehin galat (EGCG), ki jih s skupnim imenom imenujemo katehini zelenega čaja (101). Končni rezultat delovanja katehinov in kofeina je zvišanje kateholaminov, in sicer preko različnih mehanizmov. Katehini naj bi na zmanjševanje telesne mase vplivali z inhibicijo katehol-O-metil transferaze (COMT), kar povzroči zmanjšanje razgradnje in posledično daljše delovanje kateholaminov (norepinefrina) (100). Ti nato preko vezave na  $\beta$ -adrenergične receptorje povzročijo povečano porabo energije in oksidacijo maščob (102). Kofein deluje preko inhibicije fosfodiesteraze, ki razgrajuje znotrajcelični cAMP, zato se poveča sproščanje norepinefrina. Povečanje koncentracije znotrajceličnega cAMP je ključni dogodek pri vplivu kateholaminov na termogenezo. Katehini in kofein torej vplivajo na zmanjševanje telesne mase prek povečane termogeneze in oksidacije maščob (100).

**Učinkovitost:** Rezultati študij v okviru katerih so raziskovali učinkovitost, se med seboj precej razlikujejo. Raziskava, v kateri so ženske stare od 16 do 60 let, 12 tednov trikrat dnevno jemale kapsulo, ki je vsebovala 400 mg izvlečka zelenega čaja, ni pokazala pomembne razlike v zmanjšanju telesne mase, indeksa telesne mase in obsega pasu med aktivno in placebo skupino. Vseeno pa so v aktivni skupini opazili zmanjšanje koncentracije LDL holesterola in trigliceridov ter zvišanje koncentracije holesterola HDL. Mehanizem, preko katerega deluje EGCG na metabolizem lipidov še ni znan, možno pa je, da v višjih koncentracijah zavira akumulacijo lipidov v dozorevajočih preadipocitih. V isti študiji so opazovali tudi vpliv ekstrakta zelenega čaja na koncentracijo hormonov, ki so na različne načine povezani z debelostjo. Opazili so, da sta se povečali koncentraciji grelina in adiponektina. Adiponektin ima antiaterogeno in antidiabetično delovanje in ga je manj pri bolnikih z diabetesom tipa II in debelih posameznikih. Grelin pa se nahaja predvsem v želodcu in vpliva na apetit, energijski metabolizem in prebavno funkcijo. Povečan je pri



ljudeh, ki hujšajo (103). O učinkovitosti zelenega čaja so poročali tudi v študiji, ki so jo opravili na 60 prekomerno težkih Tajcih. Ti so 12 tednov trikrat dnevno po obroku zaužili 250 mg zelenega čaja v obliki kapsul (100 mg epigalokatehin galata na dan). V 12 tednih se jim je zmanjšala telesna masa in povečala energijska poraba (100).

**Varnost:** USP Dietary Supplement Information Expert Committee (DSI EC) je s pomočjo algoritma Naranjo (vprašalnika, ki se uporablja za ugotavljanje povezanosti med NU in zdravilom (116)) ocenil 34 poročil o hepatotoksičnosti zelenega čaja. Povezanost med zelenim čajem in poškodbo jeter so v 27 primerih ocenili kot "možno" in v 7 kot "verjetno". Opozorili so, da je verjetnost pojava NU večja pri uporabi zelenega čaja na tešče (113). Našli smo veliko poročil o hepatotoksičnosti zelenega čaja in jih zbrali v dveh razpredelnicah. V Preglednici 16 (Priloga V) smo zbrali poročila o NU zelenega čaja, ki so posledica uživanja prehranskih dopolnil, ki vsebujejo le zeleni čaj. Velikokrat so bolniki sočasno jemali še druga zdravila oz. prehranska dopolnila, ki so med drugim vsebovala tudi zeleni čaj; NU teh pacientov so zbrani v Preglednici 17 (Priloga V). Interakcije med zelenim čajem in zdravili so predstavljene v Preglednici 27 (Priloga V). Francija in Španija sta zaradi poročil o hepatotoksičnosti zelenega čaja s trga umaknili prehransko dopolnilo Exolise, ki je vsebovalo alkoholni ekstrakt zelenega čaja (115). Z raziskavo na človeških zarodnih celicah ledvic (HEK 293) so pokazali, da je zeleni čaj inhibitor OATP1A2 – transportnega polipeptida za anione. Možno je, da pride zaradi inhibicije OATP1A2 do zmanjšanja privzema nadolola v črevesju (114).

### **Grenka pomaranča ( *Citrus aurantium* )**

Para sinefrin (p-sinefrin) je glavni protoalkaloid grenke pomaranče. Znan je kot ena izmed glavnih sestavin prehranskih dopolnil za hujšanje in različnih športnih prehranskih dodatkov (117). Strukturno je podoben adrenergičnim agonistom; adrenalinu, noradrenalinu, efedrinu, amfetaminu in fenilpropanolaminu. V izdelkih za hujšanje se pogosto nahaja tudi meta sinefrin (m-sinefrin). Pojavnost m-sinefrina v naravi ni dodobra raziskana. V večini raziskav trdijo, da izvleček grenke pomaranče ne vsebuje m-sinefrina, torej naj bi imeli izdelki, ki se tržijo kot naravni izdelki in vsebujejo m-sinefrin, vsaj eno sintezno pridobljeno komponento. Znano je sicer, da je m-sinefrin močnejši adrenergični stimulant, zato ga v izdelke verjetno dodajajo z namenom doseganja hitrejših rezultatov (118). Med sintezo p-sinefrina pride zaradi reakcijskih pogojev do kiralne konverzije, zato je sintezni p-sinefrin mešanica L- in D-enantiomerne oblike oz. R-(-) in S-(+) oblike. L-enantiomer je prisoten v naravi, medtem,

ko D-oblika p-sinefrina ni v grenki pomaranči. Dokazali so, da se naravna oblika L- p-sinefrina v večji meri veže na adrenoreceptorje. Sintezna DL mešanica ima precej manjšo aktivnost kot naravna L-oblika p-sinefrina, saj se samo polovica sintezne mešanice p-sinefrina lahko veže na receptorje. D-oblika p-sinefrina lahko nima nobenega učinka na vezavo aktivne L-oblike, lahko zmanjša aktivnost L-oblike z oviranjem njene vezave na receptor, lahko deluje kot šibek antagonist ali pa ima zelo šibko agonistično delovanje (117). Zaradi vezave na adrenergične receptorje  $\beta_3$  deluje lipolitično in poveča termogenezo, posledica česar naj bi bila izguba telesne mase (118).

**Učinkovitost:** Rezultati raziskave se med sabo precej razlikujejo. V študiji na ljudeh, kjer so udeleženci trikrat dnevno skozi 8 tednov prejeli po 20 mg m-sinefrina, niso opazili pomembnega znižanja njihove telesne mase. Prav tako v raziskavi, v kateri so ljudem dali en odmerek 21 mg sinefrina/dan in 304 mg kofeina/dan, niso opazili vpliva na termogenezo med telesno aktivnostjo (118). Bent in sodelavci so pregledali študije, ki so bile opravljene na ljudeh med leti 1998 in 2004 in ugotovili, da sinefrin ne pomaga pri izgubi telesne mase. Tudi Fugh-Berman in Myers sta ugotovila, da sinefrin v odmerkih, ki so navedeni na prehranskih dopolnilih, ne vpliva na hujšanje (118). V raziskavi, ki so jo izvedli Hansen in sodelavci, so podgane razdelili v štiri skupine. Prvi so 28 dni k hrani dodajali 10 oz. 50 mg ekstrakta grenke pomaranče/kg telesne mase, ki je vseboval 6% sinefrina, drugi pa 10 ali 50 mg ekstrakta sinefrina/kg telesne mase, ki je vseboval 90% sinefrina. V tretji in četrti skupini pa so poleg ekstrakta grenke pomaranče uporabili še kofein. V 4 tednih niso opazili pomembnega zmanjšanja telesne mase živali, opazili pa so zmanjšanje apetita v skupini, ki so ji poleg 10 mg sinefrina sočasno ddajali še 25 mg kofeina/kg telesne mase (119). Arbo in sodelavci so izvedeli raziskavo v kateri so podganam 28 zaporednih dni dodajal 30 ali 300 mg/kg telesne mase p-sinefrina. Ugotovili so, da se je njihova telesna masa zmanjšala (118). Naredili so tudi študijo, v kateri so podganam 15 dni dodajali 2,5, 5, 10 in 20 mg/kg telesne mase standardiziranega ekstrakta grenke pomaranče, ki je vseboval 6% sinefrina. Ugotovili so premosorazmerno odvisnost zmanjšanja telesne mase in zmanjšanja apetita (118). Verpeut in sodelavci so na podganah preučevali učinkovitosti kombinacije oz. posameznega ekstrakta grenke pomaranče (*Citrus aurantium*) in rožnega korena na zmanjševanje telesne mase. Čeprav se pri živalih telesna masa in vnos hrane nista zmanjšala, so opazili, da je kombinacija (5,6 mg grenke pomaranče/kg telesne mase + 20 mg rožnega korena/kg telesne mase) vplivala na zmanjšanje mase visceralne maščobe (120).

**Varnost:** Proizvajalci sicer ne navajajo NU povezanih z uporabo sinefrina, kljub temu pa ti obstajajo in so posledica strukturne in farmakološke podobnosti sinefrina z drugimi simpatomimetičnimi amini, zato lahko povzroči podobne NU. Mehanizmi delovanja simpatomimetikov vključujejo pospešeno bitje srca in porast energije zaradi centralne stimulacije. Lahko pride do porasta sistoličnega bremena (ang. after-load) in bitja srca, zaradi česar pride do večje poškodbe miocitov s kisikom, zmanjšanega polnjenja srca v diastoli in zmanjšane možnosti za dovod kisika v kardiomiocite (118). Kemijske spojine grenke pomaranče lahko vplivajo tudi na vrednosti laboratorijskih testov za določanje vsebnosti amfetaminov. Vse NU smo zbrali v Preglednici 18 (Priloga V). V Kanadi so med januarjem 1998 in februarjem 2004 zabeležili 16 primerov hujših kardiovaskularnih simptomov, ki so bili povezani z uporabo izdelkov, ki so vsebovali grenko pomarančo oz. sinefrin, kofein in efedrin. Dve osebi sta umrli zaradi srčnih zapletov, za katere domnevajo, da so bili posledica uživanja omenjene kombinacije. Predvidevajo, da kofein oz. efedrin še povečata kardiotoksičnost sinefrina. Tako kombinacija kofeina in sinefrina, kot tudi kombinacija kofeina in efedrina lahko povzroči aritmije, hipertenzijo, srčni napad in srčno kap. V okviru organizacije Health Canada so zato leta 2010 objavili nove smernice uporabe sinefrina v naravnih izdelkih. Tako dnevni odmerek sinefrina v teh izdelkih ne sme biti večji od 30 mg, poleg tega pa so prepovedali tudi kombinacijo sinefrina in kofeina, v kolikor ne obstajajo klinični dokazi o varni uporabi omenjene kombinacije pri ljudeh (118). Tudi britanska agencija za zdravila (MHRA) je izdala obvestilo o previdnosti pri uporabi prehranskih dopolnil, ki vsebujejo efedrin, sinefrin in johimbin, saj lahko povzročijo odpoved levic, kardiovaskularne komplikacije in napade (127). Ker ima srce omejeno antioksidativno zaščito, je potrebno omeniti tudi oksidativni stres, ki je posledica delovanja sinefrinu podobnih snovi, kateholaminov, efedrina in amfetamina. Eden od vzrokov za kardiotoksičnost sinefrina je torej lahko tudi oksidativni stres (118). Omeniti moramo, da vsebuje ekstrakt grenke pomaranče tudi 6',7'-dihidroksi bergamontin in bergaptin. Prvi je zaviralec citokroma CYP3A4, drugi pa spada v skupino furanokumarinov, ki tudi v manjši meri zavirajo omenjeni izoencim. S pomočjo citokroma CYP3A4 se metabolizira več kot četrtina vseh zdravil, zato lahko pride do interakcij med njimi in ekstraktom grenke pomaranče, posledica česar je dvig krvnih koncentracij teh zdravilnih učinkovin. Zaradi sočasne uporabe sinefrina in inhibitorjev MAO lahko pride do porasta koncentracije sinefrina, kar je spremeni njegov metabolizem in poveča izločanje kateholaminov, to pa vodi v hipertenzivno krizo (118).

### **Guarana (*Paullinia cupana*)**

Guarana je bogata z metilksantini (kofein, teofilin in teobromin), saponini in polifenoli, med katerimi je največ taninov. Visoka vsebnost kofeina in njegov stimulacijski vpliv naj bi bila vzrok za naraščajočo uporabo guarane v izdelkih za hujšanje. Guarana naj bi imela vpliv na povečanje hitrosti metabolizma in povečevanje termogeneze (128). Čeprav je kofein glavna aktivna sestavina izvlečka guarane, k njenemu učinku prispevajo tudi ostale sestavine. Iz skupine metilksantinov omenjajo predvsem teofilin, ki je močan antagonist adenozijskih receptorjev, in bi zato lahko bil povezan s povečanjem obsega lipolize (133).

**Učinkovitost:** Z raziskavo, v kateri so preučevali razliko med učinkovitostjo vodnega izvlečka guarane s kofeinom in izvlečkom, ki kofeina ni vseboval, so ugotovili, da se je mišim iz skupine, ki so uživale ekstrakt guarane s kofeinom, zmanjšal apetit. Med primerjanima skupinama živali pa niso opazili statistično značilnih razlik v spremembi telesne mase. V skupini, ki je prejemale guarano s kofeinom, so opazili večje zmanjšanje maščobnega tkiva na račun porasta mase mišic (133). Zaradi visoke vsebnosti kofeina naj bi imela guarana vpliv na termogenezo. Ko so na ljudeh preiskovali vplive različnih prehranskih dopolnil na termogenezo so ugotovili, da guarana nima bistvenega vpliva nanjo. Udeleženci so zaužili 2,72 g guarane, ki je vsebovala 4% kofeina. Kot slabost te raziskave omenjajo premajhen vzorec in prenizko koncentracijo kofeina. Telesne mase po koncu poskusa niso merili, a omenjajo možnost vpliva guarane na njeno zmanjšanje zaradi kombinacije kofeina in metilksantinov (134).

**Varnost:** NU, ki so se pojavili zaradi jemanja prehranskih dopolnil z guarano tako samo kot v kombinacijah, smo predstavili v Preglednici 19 (Priloga V). Kombinacijo efedre in guarane so uporabili tudi v raziskavi, s katero so želeli ugotoviti vpliv kombinacije na zmanjšanje telesne mase. NU, ki so se pri tem pojavili so bili: suha usta, nespečnost in glavobol (131). Na podganah, so preiskovali interakcijo med amiodaronom in guarano in ugotovili, da je pri sočasni aplikaciji amiodarona in guarane prišlo do zmanjšane vrednosti AUC zdravilne učinkovine. Pri ločeni aplikaciji amiodarona in guarane pa tega učinka ni bilo, zato so sklepali, da guarana vpliva na absorbcijo amiodarona pri podganah. Poleg tega so ugotovili, da je zmanjšanje plazemske koncentracije amiodarona povezano tudi z zmanjšanjem koncentracije te učinkovine in njenega glavnega metabolita, N-desetilamiodarona, v srcu, ki je glavni tarčni organ zdravila. Študij, ki bi preučevale omenjeno interakcijo pri ljudeh pa še ni (128).

### **Čaj mate (*Yerba mate, Ilex paraguariensis*)**

Glavne bioaktivne sestavine čaja mate so polifenoli (neoklorogenska, klorogenska in kriptoklorogenska kislina), saponini in metilksantini (kofein in teobromin). Mehanizem njegovega delovanja na zmanjševanje telesne mase je verjetno vezan na delovanje posameznih spojin, ki jih vsebuje. Kofein povečuje lipolizo povzročeno z noradrenalinom v maščobnem tkivu. Kafeoilkvinijska kislina inhibira maltazo in podaljša absorbcijo kofeina. Saponini zavirajo aktivnost lipaze, zato se absorbcija maščobe, zaužite s hrano, upočasni. Delujejo torej hipolipemično. Polifenoli, ki so v čaju mate prisotni kot kafeoilni derivati, so znani antioksidanti. Polifenoli in kofein sinergistično delujejo na simpatični sistem in s tem povečajo in podaljšajo termogenezo (136). Na molekularnem nivoju naj bi čaj mate vplival na adipogenezo preko uravnavanja izražanja genov proadipogenih transkripcijskih dejavnikov, npr. PPAR- $\gamma$ 2 in proteinov, ki ojačajo vezavo na nukleotidno zaporedje citozin-citozin-adenozin-adenozin-timidin (C/EBP- $\alpha$ ) v DNA (137).

**Učinkovitost:** V randomizirani, dvojno slepi, s placebo nadzorovani 6-mesečni študiji na prekomerno težkih ženskah so preučevali vpliv čaja mate na zmanjšanje telesne mase. Na dan so lahko udeležence zaužile 1.500 kcal, s telovadbo pa so morale vsak dan porabiti 250 kcal. Poleg tega so dnevno zaužile 334 mg ekstrakta čaja mate. Po 6 tednih je prišlo do zmanjšanja telesne mase v obeh skupinah. Skupina, ki je prejela čaj mate, je izgubila več kilogramov, a razlika ni bila statistično značilna. V testni skupini so opazili tudi manjše zmanjšanje mišične mase ter večje zmanjšanje telesne maščobe in odstotka telesne maščobe, v primerjavi s placebo skupino. Ugotovili so torej, da ima čaj mate pozitivne vplive na telesno sestavo pri prekomerno težkih ljudeh (136). Vpliv na termogenezo so preučevali Martinet in sodelavci. Udeleženci raziskave so zaužili enkratni odmerek 1,5 g suhega ekstrakta čaja mate. Respiratorni kvocient je bil pri njih 3 ure po zaužitju statistično značilno znižan, kar pomeni, da je bila oksidacija maščob povečana. Enkratni odmerek čaja mate ni imel vpliva na krvni tlak in hitrost bitja srca. Upoštevati moramo, da je bila študija kratkotrajna (3 ure), vendar je meritve kalorimetrije težko opravljati več kot tri ure skupaj, saj so imeli udeleženci kar nekaj težav z mirovanjem (134). Na ljudeh so opravili tudi raziskave, v katerih so zaužili kombinacijo 112 mg čaja mate, 95 mg guarane in 36 mg čaja damiana (*Turnera diffusa*). Opazili so statistično značilno zmanjšanje telesne mase, upočasnjen čas praznjenja želodca ter zmanjšan energijski vnos hrane (137). V preglednem članku sta Gambero in Ribeiro zbrala rezultate študij na živalih, na katerih so preučevali vpliv čaja mate na zmanjševanje telesne mase in metabolni sindrom. Skupne ugotovitve so:

mate čaj oz. njegov izvleček vpliva na zmanjševanje telesne mase, zmanjšuje koncentracijo holesterola v krvi, izboljša inzulinsko rezistenco, zmanjša izražanje genov odgovornih za adipogenezo ter zveča izražanje tistih, ki inhibirajo adipogenezo, zmanjša vnetje, ki je posledica debelosti ter poveča koncentraciji glukagonu podobnega peptida 1 (GLP-1) in leptina (137).

**Varnost:** Na spletni strani Reactions Pharmacovigilance Insight nismo našli primerov bolnikov, ki bi imeli NU zaradi čaja mate. V raziskavi iz leta 1996 so poročali o kancerogenem učinku čaja mate - povečeval naj bi tveganje za raka pljuč, pri čemer pa ni znano katera spojina v njem naj bi delovala kancerogeno. Sumili so benzopirene, taninsko in kofeinsko kislino (138). Novejša študija akutne in subkronične toksičnosti, ki so jo izvedli na podganah in zajcih ni pokazala toksičnih učinkov ekstrakta čaja mate. Odmerek 2 g/kg telesne mase/dan, ki predstavlja največji predpisan odmerek rastlinskih ekstraktov za živali, ni povzročil NU in smrti podgan (139). V različnih študijah so ugotovili tudi, da kofein lahko vpliva na razvoj zarodka, saj ta še nima v zadostni meri razvitih encimov za njegov metabolizem, posledica česar je lahko zadrževanje kofeina v zarodku. Rezultati raziskave na nosečnicah so pokazali, da čaj mate nima vpliva na prezgodnji porod in nizko porodno telesno maso novorojenčka (140).

### **Kofein**

Dodatek kofeina k prehrani lahko pripomore k zmanjševanju telesne mase zaradi povečanja termogeneze in oksidacije maščob. Kofein verjetno poveča termogenezo in oksidacijo maščob preko inhibicije fosfodiesteraze, ki razgrajuje znotrajcelični cAMP ter preko inhibicije negativnih učinkov adenzina na povečevanje sproščanja noradrenalina (141). Omenjajo tudi vpliv metilksantinov na stimulacijo Korijevega cikla (pretvorba glikogena in glukoze v laktat) in cikla PMK. S procesom jetrne termogeneze, ki ga sproži laktat in s tvorbo triglicerida po reesterifikaciji v jetrih, bi lahko pojasnili vpliv kofeina na termogenezo. Poleg tega pa naj bi kofein vplival tudi na zmanjševanje apetita (142).

**Učinkovitost:** V 2-mesečni raziskavi, ki so jo opravili Yoshida in sodelavci je 136 žensk s prekomerno telesno maso vsak dan zaužilo 4 mg kofeina/kg idealne telesne mase. Poleg tega so jim predpisali dieto z omejenim vnosom kalorij in urnik telesne aktivnosti. Telesna masa, odstotek telesne maščobe ter bazalni metabolizem so se statistično značilno zmanjšali (143). Vpliv na povečano porabo energije so preučevali tudi Kim in sodelavci. Udeleženci, ki so zaužili 3 mg kofeina/kg telesne mase, preden so šli v kad z vročo vodo ali v savno, so imeli

povečane koncentracije leptina in PMK v krvi. Njihovo potenje je bilo intenzivnejše prav tako pa so bili njihovi obsegi pasu po kopanju oz. savnanju, manjši kot v skupini udeležencev, ki kofeina niso zaužili (144). Dodatek kofeina (5 mg/kg telesne mase/dan v 250 mL vode) k nizko kalorični prehrani je pripomogel tudi k vzdrževanju telesne mase po končanem režimu (141). Kofein pa ni povzročil zmanjšanja telesne mase v raziskavi, kjer so primerjali učinkovitost kombinacije kofeina in efedrina, ter učinkovitost vsakega od njiju posamezno. Kombinacija je imela učinek na izgubo telesne mase, medtem ko ga sama kofein oz. efedrin nista imela (145). Neučinkovitost kofeina v preglednem članku omenjajo tudi Diepvens in sodelavci. Po njihovem mnenju naj bi dalj časa trajajoča uporaba kofeina povzročila neobčutljivost nanj in posledično zmanjšala njegove učinke (142).

**Varnost:** Kofein spada med učinkovine, ki naj bi bile varne za uporabo. Smrtni odmerek za odraslo osebo je 5-10 g na dan, kar je ekvivalentno 75 skodelicam kave, 125 skodelicam pravega čaja ali 200 steklenicam Coca-Cole. O palpitacijah, tesnobi, glavobolu, nemiru in vrtoglavici so preiskovanci poročali po zaužitju 400 mg kofeina. V različnih raziskavah so poročali tudi o porastih sistoličnega krvnega tlaka in hitrosti srčnega utripa. Rezultati različnih študij kažejo, da ima akutna uporaba kofeina lahko za posledico kardiovaskularne NU, medtem ko kronična uporaba ni problematična (142). Poročali so o primeru bolnice, pri kateri je prišlo do zamegljenega vida in napadov grand mal zaradi uporabe prehranskega dopolnila za hujšanje, ki je vseboval kofein, a le-ta ni bil omenjen med sestavinami izdelka (146). Napade, ki so posledica prekomernega odmerka kofeina, so v svojem članku omenjali tudi Haller in sodelavci (147). Že v poglavju o čaju mate smo omenili, da so v različnih študijah ugotovili tudi, da kofein lahko vpliva na razvoj zarodka (139). Kofein se nahaja v izvlečkih zelenega čaja, grenke pomaranče, guarane, čaju mate in oreščkih kola – v teh poglavjih je opisanih veliko NU, ki so lahko posledica kofeina. NU nekaterih omenjenih sestavin smo zbrali tudi v Preglednicah 16, 17, 18 in 19 (Priloga V).

### **Johimbin (*Pausinystalia yohimbe*)**

Johimbin spada med indolne alkaloidne in je močan selektivni antagonist  $\alpha_2$ -adrenergičnih receptorjev. Izkazuje tudi šibko antagonistično delovanje na  $\alpha_1$ -receptorje. Kot prehransko dopolnilo se uporablja v različne namene. Najbolj je znan po svoji uporabi pri zdravljenju oz. izboljšanju erektilne disfunkcije, nahaja pa se tudi v prehranskih dopolnilih za povečevanje energije, ter v izdelkih za hujšanje. Lipolizo naj bi spodbujal preko treh komplementarnih mehanizmov: 1) preko centralne aktivacije simpatičnega tonusa, 2) preko

vpliva na presinaptične  $\alpha_2$ -adrenergične receptorje – posledica je zaviranje nadaljnega sproščanja norepinefrina iz simpatičnih nevronov, in 3) preko blokade  $\alpha_2$ -adrenergičnih receptorjev v adipocitih, posledica česar je zaviranje lipolize (149).

**Učinkovitost:** Rezultati raziskav o učinkovitosti johimbina se med seboj precej razlikujejo. V 3-tedenski raziskavi, opravljeni na ženskah, so jih 20 razdelili v 2 skupini, zaužile so lahko 1.000 kcal na dan, polovica je prejela 5 mg johimbina na dan, polovica pa placebo. V obeh skupinah so udeleženske shujšale, a so tiste v skupini, ki je prejela johimbin, izgubile več kilogramov, poleg tega pa so pri njih opazili stalno porabo energije in aktivnost SŽS (merili so koncentracijo noradrenalina) (150). Opravili so tudi raziskavo z igralci nogometa. Udeleženci so vsak dan prejeli 20 mg johimbina oz. placeba. Ugotovili so statistično značilno zmanjšanje odstotka telesne maščobe, niso pa opazili razlik v telesni in mišični masi (151). Rezultati 6-mesečne s placebom nadzorovane študije pa so bili drugačni. V njej je sodelovalo 33 prekomerno težkih moških. Tista skupina, ki je prejela johimbin, je začela z odmerkom 5,4 mg trikrat na dan, ki so ga potem postopno povečevali do 43,2 mg na dan. Johimbin ni imel nobenega učinka na zmanjšanje telesne mase (149).

**Varnost:** Johimbin je kompetitivni  $\alpha_2$ -antagonist, ki poveča delovanje simpatika, posledica česar je povečan krvni tlak, hitrejša bitje srca in povečano izločanje noradrenalina. Pri ljudeh s povečanim krvnim tlakom lahko tega še poveča in povzroči aritmije ter tremor (166). Interakcije johimbina z različnimi zdravili smo zbrali v Preglednici 27 (Priloga V). Opravili so retrospektivno študijo, v kateri so pregledali poročila o NU johimbina znotraj 7 let (2000-2006). Najpogosteje so poročali o gastrointestinalnih motnjah, tahikardiji, tesnobi, zakrčenosti in hipertenziji (152). Britanska agencija za zdravila MHRA je izdala obvestilo o previdnosti pri uporabi prehranskih dopolnil, ki vsebujejo efedrin, sinefrin in johimbin, ker imajo lahko za posledico odpoved levic, kardiovaskularne zaplete in napade (127). Podobno obvestilo so izdali tudi pri Health Canada. Omenjajo naslednje NU povezane z uporabo johimbina: tesnoba, povečano uriniranje, omotica, gastrointestinalne težave, prekomerno potenje, nespečnost, glavobol, palpitacije, povišan krvni tlak in tremor (155). FDA je izdala obvestilo o hepatotoksičnosti prehranskega dopolnila LipoKinetix, ki vsebuje norefedrin, dijodotironin, natrijev usnat, kofein in johimbin (158). Poročila o NU johimbina smo zbrali v Preglednici 20 (Priloga V).



### **Oreški kola (*Cola nitida*)**

S fitokemijsko analizo oreškov kola so ugotovili, da so njihove glavne sestavine flavonoidi (katehin, epikatehin) ter purinski alkaloidi (kofein, teobromin) (168). Čeprav je bilo opravljenih malo študij o farmakoloških in toksikoloških lastnostih oreškov kola, predvidevajo, da so farmakološke oz. toksikološke lastnosti njihovega izvlečka približno podobne izvlečku kofeina, ki vsebuje enakovreden odmerek le-tega (173). Izvleček oreškov kola naj bi imel anorektične in lipolitične učinke (169).

**Učinkovitost:** Stosedeminšestdeset preiskovancev je 6 mesecev prejelo kombinacijo zelišča Ma Huang, ki vsebuje efedrin in oreškov kola, ki vsebujejo kofein. Dnevni odmerek efedrina je bil 90 mg, kofeina pa 192 mg. Poročali so o zmanjšanju telesne mase, telesne maščobe in holesterola LDL, ter povečanju holesterola HDL (171). V enomesečni raziskavi, ki so jo opravili na 20 miših, so po aplikaciji oreškov kola opazili zmanjšanje telesne mase miši in vnosa hrane. Poleg tega so imele miši v testni skupini manjšo koncentracijo holesterola in trigliceridov v krvi. Koncentracija glukoze v krvi je ostala nespremenjena (169). O zmanjšanju telesne mase, vnosu hrane ter povečani lokomotorni aktivnosti miši po dodatku oreškov kola v prehrano, so poročali tudi Umoren in sodelavci. Oreški kola so predstavljali 25% zaužite hrane (170).

**Varnost:** V omenjeni raziskavi na ljudeh so poročali o manjšem porastu krvnega tlaka, povečanju frekvence bitja srca, občutku suhih ustih, pekočem občutku v prsah in nespečnosti. Avtorji menijo, da ti NU niso resni (171). Na ljudeh so opravili tudi raziskavo o vplivu oreškov kola na krvno koncentracijo antimalarika halofantrina. Zaradi sočasnega uživanja halofantrina in oreškov kola je prišlo do zmanjšanja vrednosti C<sub>max</sub> in AUC halofantrina in njegovega metabolita. Predvidevajo, da je zaradi nastanka kompleksov med zdravilno učinkovino in kofeinom, prišlo so zmanjšane absorpcije halofantrina (174). Na podganah so preverjali mikroanatomske učinke oreškov kola na želodec podgan. Izvleček oreškov kola v odmerku 600 mg/kg telesne mase/dan je podganam povzročil želodčne lezije. Avtorji zato opozarjajo na njihovo previdno uporabo, zaradi možnega negativnega vpliva na želodčno sluznico (172). V raziskavah na miših niso opazili razvojnih in reproduktivnih toksičnih učinkov, poročali so le o hitrejšem prvem ugrizu in povečanem številu ugrizov pri miših, ki so prejemale raztopino izvlečka oreškov kola v koncentraciji 32 mg/L. Te spremembe v obnašanju živali težko enačimo z enakimi učinki pri ljudeh. NOAEL za ponavljajoč se peroralni odmerek ni določen, saj je na voljo premalo podatkov (173).

## **4.2. SESTAVINE PREHRANSKIH DOPOLNIL, KI IMAJO VPLIV NA POVEČANJE TERMOGENEZE**

### ***Bela vrba (*Salix alba*)***

Lubje bele vrbe vsebuje visoke koncentracije salicina, ki se v telesu pretvori v salicilni alkohol ter naprej v salicilno kislino (175). Ta naj bi povečala termogenezo in porabo maščob (176). Salicilati so znižali koncentracijo PMK in trigliceridov v raziskavah na debelih glodalcih in ljudeh z diabetesom tipa 2 ter povečali oksidacijo maščobnih kislin na tešče pri zdravih ljudeh. Ti rezultati kažejo na inhibitorni vpliv salicilatov na lipolizo maščobnega tkiva in sintezo maščobnih kislin v jetrih. Možno je, da so omenjeni metabolni učinki salicilata povezani z aktivacijo od AMP aktivirane proteinske kinaze (AMPK) (177). Salicilna kislina oz. salicilati se večinoma uporabljajo v različnih kombinacijah; skupaj z efedrinom in kofeinom naj bi inhibirali kontrolne mehanizme, ki preprečujejo termogenezo (176).

**Učinkovitost:** Na 24 debelih prostovoljcih so opravili raziskavo varnosti in učinkovitosti mešanice efedrina (75-150 mg), kofeina (150 mg/dan) in aspirina (330 mg/dan). Kljub temu, da niso imeli omejenega vnosa hrane, so udeleženci vseeno postopno izgubljali kilograme. Med placebo in kontrolno skupino niso opazili statistično značilnih razlik v srčni frekvenci, krvnem tlaku, koncentraciji glukoze, inzulina in holesterola. Poleg tega niso zaznali pomembnih razlik v pogostosti pojavljanja stranskih učinkov. Možni stranski učinki v povzetku študije niso omenjeni (178). V raziskavi na miših so ugotovili, da aspirin ne vpliva na zmanjševanje telesne mase, v kombinaciji z efedrinom pa je pokazal učinkovitost. Sam efedrin je zmanjšal telesno maso miši le do določene meje, kombinacija efedrina in aspirina, pa je povzročila postopno zmanjševanje telesne mase (179).

**Varnost:** Prehranska dopolnila z belo vrbo odsvetujejo ljudem, ki so alergični na salicilate. Primera alergijskih reakcij smo opisali v Preglednici 21 (Priloga V). Allard in sodelavci omenjajo tudi možno nefrotoksičnost bele vrbe (181).

### ***Coleus forskohlii***

*Coleus forskohlii* vsebuje forksolin, diterpen, ki deluje neposredno na adenilatno ciklazo. Ta aktivira cAMP, ki nato sodeluje pri porabi skladiščene maščobe v človeških celicah. Poleg tega uravnava termogeni odziv telesa na hrano, poveča bazalni metabolizem in porabo telesne maščobe. Možno je tudi, da sprošča maščobne kisline iz maščobnega tkiva, posledica česar je povečana termogeneza, izguba telesne maščobe in s tem teoretično tudi povečanje mišične mase (183).

**Učinkovitost:** *Coleus forskohlii* se je izkazal za učinkovitega v raziskavi Kamohara in sodelavcev. V njej je 15 prostovoljk 8 tednov vsak dan prejelo 1.000 mg izvlečka z 10 % forskolina (100 mg forskolina/dan). Prišlo je do statistično značilnega zmanjšanja telesne mase, vrednosti ITM in deleža maščobe. Delež mišične mase in hitrost bazalnega metabolizma sta se povečala. Med rezultati ni omenjeno, koliko so bile udeleženke fizično aktivne in koliko kalorij so dnevno zaužile (184). Podobne rezultate so dobili tudi v dveh raziskavah, ki jih omenjajo Henderson in sodelavci. V obeh so udeleženci dnevno prejeli po 50 mg forskolina. Opazili so enake učinke, kot v prej omenjeni študiji. Poleg tega so v eni izmed obeh raziskav ugotovili tudi povečanje koncentracije testosterona v krvi in povečanje mase kosti (183). Dnevni odmerek 250 mg 10% ekstrakta *Coleus forskohlii* (50 mg forskolina/dan) so v svoji raziskavi uporabili tudi Henderson in sodelavci, a se ni izkazal za učinkovitega. Po 12 tednih namreč niso opazili pomembnih razlik v telesni maščobni, mišični in kostni masi, zmanjšanju apetita in povečanju energije. Vseeno pa so udeleženci študije poročali o zmanjšanju zadovoljstva ob hranjenju in posledično manjšem vnosu hrane (183).

**Varnost:** Preučevali so tudi možen vpliv forskolina na različne celice in snovi v krvi. Ugotovili so pomembno povečanje števila belih krvnih celic, predvsem limfocitov in nevtrofilcev ter kalcija, medtem ko so se koncentracije sečne kisline in alanin aminotransferaz pomembno znižale. Kljub temu pa so bile te vrednosti še vedno v mejah referenčnih, spremembe pa so bile dokaj majhne. Udeleženci študije niso poročali o stranskih učinkih (183). V omenjeni raziskavi, ki so jo opravili Kamohara in sodelavci in v kateri so udeleženci prejeli po 100 mg forskolina na dan, so trije med njimi poročali o gastrointestinalnih težavah v obliki povečanja gibljivosti črevesja in diareje. Avtorji menijo, da je možno, da cAMP poveča iztok kloridnih ionov iz intestinalne membrane v lumen črevesja (184). V raziskavi na miših so ugotovili, da ekstrakt *Coleus forskohlii*, ki vsebuje 10% forskolina vpliva na indukcijo citokromov v jetrih. Izvleček *Coleus forskohlii* vpliva na skupini citokromov CYP3A in CYP2B. S citokromi CYP3A se presnavlja kar 50% vseh predpisanih zdravil, skupina CYP2C pa sodeluje pri metabolizmu varfarina. Ugotovili so, da forskolin sam zelo malo prispeva k indukciji omenjenih encimov. Ugotoviti bi bilo potrebno, katere sestavine izvlečka dejansko inducirajo encime, saj bi jih lahko odstranili in tako prispevali k zmanjšanju interakcij ob sočasnem jemanju *Coleus forskohlii* in zdravil (185).

### **Kajenski poper, čili (*Capsicum annuum*)**

Čili vsebuje skupino spojin, kapsaicinoidov, med katerimi je najbolj poznan kapsaicin, ki skupaj z dihidrokapsaicinom predstavlja več kot 90% vseh kapsaicinoidov v njem (191). Z različnimi kliničnimi študijami so ugotovili, da imajo kapsaicinoidi antikancerogene, protivnetne in antioksidativne lastnosti, uporabljajo pa se tudi kot protibolečinska sredstva. Povečuje se tudi število raziskav o učinkovitosti čilija pri zmanjševanju telesne mase. Pri ljudeh so ugotovili, da čili lahko poveča energijsko porabo za približno 30% na uro, oksidacijo lipidov pa za 20% (186, 187). Predvidevajo, da poveča termogenezo in metabolizem, posledica česar je zmanjševanje telesne mase. Poročali so, da kapsaicin in dihidrokapsaicin povečata energijsko porabo in zmanjšata nabiranje maščobe. Z raziskavami na podganah so pokazali, da kapsaicin poveča termogenezo in spremeni proteine, ki so povezani z metabolizmom lipidov (186). V preglednem članku so Whiting in sodelavci pregledali več raziskav na ljudeh, v katerih so preučevali različne mehanizme, preko katerih kapsaicinoidi vplivajo na zmanjšanje energijskega vnosa. Ugotovili so, da je možno, da kapsaicin vpliva na želodec in intestinalne hormone, ki vplivajo na apetit, saj so v eni izmed raziskav dokazali povečane koncentracije GLP-1 in zmanjšane koncentracije grelina. Grelin je hormon, ki je odgovoren za občutek lakote, povečanje telesne mase in povečanje produkcije rastnega hormona, GLP-1 pa uravnava apetit in vnos hrane, poleg tega pa spodbuja izločanje inzulina ter upočasnjuje praznjenje želodca. Drugi način delovanja kapsaicinoidov poteka preko njihovega vpliva na SŽS, ki ga stimulirajo, zato pride do povečanega izločanja kateholaminov. Ta učinek je verjetno posledica aktivacije kalcijevih kanalčkov in sicer vaniloidnih receptorjev 1 (TRPV-1), na katere kapsaicin deluje kot agonist. Posledica sproščanja kateholaminov je zmanjšanje apetita. Kapsaicinoidi stimulirajo tudi receptor TRPV-1 v ustih, kar izzove občutek vročine ali bolečine. Možno je, da se ta občutek pojavi zaradi aktivacije nevronov v orbitofrontalnem korteksu. V tem delu možganov pride do konvergence med zaznavo okusa, vonja, videza in občutka hrane, ki jo imamo v ustih. Tukaj prihaja tudi do občutka na doživljanje hrane kot nagrade. Možno je, da kapsaicinoidi preko tega mehanizma vplivajo na dožemanje hrane kot nagrade ter posledično na zmanjšan energijski vnos (191).

**Učinkovitost:** Pregledali so 8 raziskav, ki so preučevale vpliv kapsaicinoidov na zmanjšanje energijskega vnosa pri ljudeh (191). Vse so bile randomizirane in nadzorovane s placebom, nekatere med njimi pa so bile tudi dvojno slepe. Največji odmerek čilija je bil 33 mg/dan, najmanjši pa 0,2 mg/dan. Heterogenost študij je bila torej velika. V treh so opazili

zmanjšanje energijskega vnosa, a je bil ta učinek razmeroma majhen. Avtorji menijo, da bi lahko dosegli boljši učinek z daljšo uporabo čilija oz. kapsaicinoidov. V nekaj raziskavah so namreč udeleženci pojedli samo 1 obrok s čilijem. Vseeno pa prevladuje mnenje, da imajo kapsaicinoidi, glede na rezultate teh študij, potencial za zmanjšanje energijskega vnosa, še posebno v kombinaciji s športno aktivnostjo ter pravilno prehrano (191). Učinkovitost kapsaicinoidov so dokazali tudi v dvojno slepi, randomizirani, placebo raziskavi, v kateri je sodelovalo 80 udeležencev. Ti so 12 tednov vsak dan zaužili po 6 mg kapsaicinoidov. Rezultati so pokazali statistično značilno zmanjšanje abdominalne maščobe in skoraj signifikantno povečanje obsega oksidacije maščob (193). Drugačne izsledke pa so dobili v dvojno slepi raziskavi, v kateri je 11 udeležencev prejelo 500 mg kajenskega popra (1,25 mg kapsaicina) na dan. Učinka na povečanje energijske porabe in oksidacijo maščob v primerjavi s placebom v tem primeru niso opazili, avtorji pa ne zavračajo možnosti, da je večji odmerek kapsaicina bolj učinkovit, a je s tem večja tudi verjetnost pojava NU (192).

**Varnost:** Primere bolnikov smo zbrali v Preglednici 22 (Priloga V). Glede na najdene primere NU kapsaicina, lahko sklepamo, da je ta potencialno kardiotsičen. V opisanih študijah o učinkovitosti so avtorji poročali le o zmernih gastrointestinalnih motnjah (191, 193).

### **Črni poper (*Piper nigrum*)**

Črni poper vsebuje piperin, ki preko vezave na receptorje TRPV-1, vpliva na pospeševanje hitrosti metabolizma. Na povečanje energijske porabe in termogeneze piperin vpliva na več načinov. Stimulira adrenergično simpatično živčevje in na ta način poveča termogenezo. Zaradi povečane koncentracije kateholaminov v maščobnem tkivu se poveča lipoliza. Učinek na simpatik bi bil lahko pomemben pri ljudeh, saj je med aktivnostjo simpatika in izgubo telesne mase negativna povezava. Poleg tega piperin zavira oksidativno fosforilacijo in nabiranje kalcija v mitohondrijih, ter povečuje aktivnost ATPaze. Na podganah so opazili tudi njegov vpliv na povečan privzem kisika in vazokonstrikcijo, kar je verjetno povezano z aktivacijo receptorja TRPV-1 (194). Brahmanaidu in sodelavci ugotovili vpliv piperina na uravnavanje koncentracije leptina in adiponektina (195). Na adipocitih *in vitro* so dokazali tudi njegov vpliv na PPAR- $\gamma$ , zaradi česar se je zmanjšala diferenciacija adipocitov (196).

**Učinkovitost:** Na podganah so opravili raziskavo, v kateri so živali uživale 1,6 g, 1,8 g ali 2,4 g izvlečka piperina v kombinaciji z visokomaščobno dieto. Opazili so, da so masa, vrednost ITM in odstotki maščobe podgan v skupini, ki je ob visokomaščobni dieti

prejemala piperin, naraščali počasneje kot v skupini, ki ga ni uživala (195). Podobno študijo so opravili tudi Diwan in sodelavci ter ugotovili, da ima izvleček piperina pozitiven vpliv tudi na druge kazalnike metabolnega sindroma (197).

**Varnost:** Na spletni strani Reactions Pharmacovigilance Insight nismo našli poročil o NU izvlečka črnega popra. Na CHO celični liniji so opravili raziskavo *in vitro*, s katero so želeli ugotoviti ali ima piperin genotoksičen učinek in ugotovili, da za omenjene celice piperin ni genotoksičen (198).

### **4.3. SESTAVINE PREHRANSKIH DOPOLNIL, KI IMAJO VPLIV NA PREBAVO IN PRESNOVO GLUKOZE IN MAŠČOBE**

#### **4.3.1. SESTAVINE PREHRANSKIH DOPOLNIL, KI IMAJO VPLIV NA ZMANJŠANJE ABSORPCIJE GLUKOZE**

##### **Zelena kava (*Coffea arabica*)**

Izvleček zelene kave naj bi zmanjševal absorpcijo glukoze iz distalnega dela prebavnega trakta. Mehanizem tega delovanja so preverjali na živalih in ugotovili, da je ekstrakt zelene kave zmanjšal širjenje natrijevega elektrokemijskega gradienta, zato je bil privzem glukoze v enterocite slabši. Posledica širjenja natrijevega elektrokemijskega gradienta je namreč prav povečan privzem glukoze v enterocite. V kolikor izvleček zelene kave prepreči širjenje gradienta, ne pride do absorpcije glukoze, zato je tudi koncentracija glukoze v krvi nižja. Poleg tega naj bi tovrstni izvleček zmanjšal tudi encimsko aktivnost glukoza-6-fosfataze, ki je vpletena v homeostazo glukoze. Obstaja tudi možnost, da fenoli iz zelene kave lahko vplivajo na privzem glukoze iz črevesja, kar bi lahko bil eden od mehanizmov, prek katerih ta deluje na zmanjšanje telesne mase. Z raziskavami na živalih so dokazali, da izvleček zelene kave zmanjša akumulacijo trigliceridov v jetrih. Nekateri avtorji omenjajo tudi učinek upočasnjevanja biosinteze maščobnih kislin in holesterola z mehanizmom povezanim s povečanjem obsega oksidacije maščobnih kislin in izražanja receptorjev PPAR- $\alpha$  v jetrih. Opisali so tudi njegov učinek na izboljšanje ravni adipokina in razdelitve telesne maščobe (199).

**Učinkovitost:** V treh randomiziranih kliničnih raziskavah s skupno 142 udeleženci, ki so jih Onakpoya in sodelavci obravnavali v preglednem članku, so ti v 4-12 tednih shujšali od približno 1,5 kg do 5 kg. Rezultati se med skupino, v kateri so udeleženci spremenili življenjski slog in tisto, ki tega ni storila, niso veliko razlikovali. Udeleženci so prejeli od 180-200 mg izvlečka zelene kave, temu pa so v dveh študijah dodali še klorogensko kislino,

pri čemer pa še vedno niso bile opravljene raziskave, ki bi dokazale učinkovitost povečanega deleža klorogenske kisline pri izgubljanju telesne mase. Večje zmanjšanje telesne mase so opazili v skupinah, ki sta 12 tednov prejemale 200 mg izvlečka zelene kave. Glavna težava raziskav, v katerih so preučevali vplive zelene kave na zmanjševanje telesne mase, je bila premajhno število preiskovancev in prekratek čas njihovega izvajanja, zato je zaenkrat nemogoče podati jasne zaključke o učinkovitosti izvlečka zelene kave (199). Vinson in sodelavci so opravili 22-tedensko raziskavo na 16 prekomerno težkih ljudeh, ki so dnevno zaužili po 700 mg izvlečka zelene kave oz. placebo. V testni skupini so opazili statistično značilno zmanjšanje telesne mase, vrednosti ITM, odstotka telesne maščobe in hitrosti bitja srca (201).

**Varnost:** V omenjenih randomiziranih kliničnih raziskavah niso poročali o NU (199). Ko so preiskovali vpliv zelene kave na glikemijo, so trije preiskovanci odstopili od raziskave, pri čemer je bil dnevni odmerek 600 mg. Eden od udeležencev je imel glavobol, pri drugem se je pojavila okužba urinarnega trakta, tretji pa je imel težave s slabostjo, poleg tega pa je pridobil še dodatnih 6 kg. Pri udeležencih, ki sta imela težave z glavobolom in okužbo urinarnega trakta, je bilo težav konec po prekinitvi jemanja preiskovanega zdravila (200). V raziskavi v kateri so udeleženci prejemale od 700-1.050 mg izvlečka zelene kave/dan, niso opazili NU (201). Poročali so tudi o alergijah delavcev, ki so bili izpostavljeni prahu zelene kave, ki je znan alergen (202). Sami nismo našli poročil o primerih alergij, ki bi nastale ob stiku uporabnika s tabletami, ki vsebujejo z ekstrakt zelene kave.

#### **Afriški mango (*Irvingia gabonensis*)**

Aktivne sestavine izvlečka semena afriškega manga (IGOB131) še niso bile v celoti identificirane (203). Vlaknine, ki se nahajajo v semenih afriškega manga, lahko podobno kot ostale v vodi topne vlaknine, delujejo laksativno (bulk-forming laxative). Semena *Irvingia gabonensis* upočasnijo praznjenje želodca, posledica česar je enakomernejša absorbcija glukoze, zato njen dvig v krvi po obroku ni tako hiter. Afriški mango vsebuje veliko proteinov in antioksidantov, ki bi lahko vplivali na izgubo telesne mase, a zaenkrat mehanizem njegovega delovanja še ni dobro raziskan. Novejše raziskave *in vitro* na mišjih adipocitih so pokazale njegov vpliv na adipogenezo, in sicer prek zmanjšanja delovanja receptorja PPAR- $\gamma$ , ki je odgovoren za diferenciacijo adipocitov, zmanjšanja delovanja glicerol-3-fosfat dehidrogenaze, ter uravnavanja koncentracij leptina in adiponektina.

Raziskave na živalih in ljudeh, ki bi preiskovale omenjeni mehanizem delovanja, še niso bile narejene (204, 206).

**Učinkovitost:** Izvedli so 10-tedensko randomizirano, dvojno-slepo, s placebom nadzorovano raziskavo, v kateri so udeleženci dnevno zaužili po 300 mg izvlečka semen afriškega manga (IGOB131). Lahko so se ukvarjali z zmerno telesno aktivnostjo, načina prehranjevanja pa niso spreminjali. Rezultati so pokazali pomembno zmanjšanje telesne mase, obsega pasu, celotnega holesterola in holesterola LDL, vrednosti CRP, leptina, koncentracije glukoze po obroku ter povečanje koncentracije adiponektina (203). V raziskavi v kateri so udeleženci dnevno zaužili 3,15 g izvlečka semen afriškega manga so opazili statistično značilno zmanjšanje telesne mase, odstotkov telesne maščobe, obsega pasu in bokov, holesterola LDL ter koncentracije trigliceridov, ob tem pa tudi zvišanje koncentracij holesterola HDL (204). Rezultati te raziskave so podobni tistim, ki so jih dobili v raziskavi *in vitro* na mišjih adipocitih, ko je IGOB131 zmanjšal tudi izražanje receptorjev PPAR- $\gamma$ , glicerol-3-fosfat dehidrogenaze in koncentracije trigliceridov v adipocitih (205).

**Varnost:** Shil in sodelavci so preučevali subkronično toksičnost, mutagenost in genotoksičnost IGOB131 na podganah. Ugotovili so, da dnevni odmerek 2.500 mg IGOB131/kg telesne mase/dan, ki so ga podgane prejemale 90 dni, ne povzroča NU na podganah. Glede na to lahko sklepamo, da je vrednost NOAEL 2.500 mg/kg telesne mase/dan oz. za 60 kg človeka 150 g/osebo/dan. Priporočen odmerek prehranskih dopolnil z izvlečkom iz semena afriškega manga je 300 mg/dan, kar je približno 500-krat manj od vrednosti NOAEL, ki so jo določili v raziskavi subkronične toksičnosti IGOB131 na podganah. Poleg tega so ugotovili, da IGOB131 ni genotoksičen (206). V raziskavi v kateri kjer so udeleženci prejemale 300 mg ekstrakta semena afriškega manga na dan, so udeleženci poročali o glavobolih, nespečnosti in vetrovih. Incidenca teh NU je bila enaka v skupini s placebom in tisti, ki je prejemale ekstrakt (203).

### **Bela murva (*Morus alba*)**

V korejski in kitajski farmakopeji zelišč so listi bele murve eno izmed popularnejših zelišč. Vsebujejo iminosladkorje, flavone, steroide, triterpene, aminokisljine, vitamine in sledove mineralov. Mehanizmi, preko katerih bela murva vpliva na zmanjšanje telesne mase, niso natančno poznani (207). Predvidevajo, da iminosladkorji, naprimer N-metil-1-deoksinojirimicin in fagomin, lahko inhibirajo  $\alpha$ -glukozidazo. Ta encim je ključen v zadnji stopnji prebave ogljikovih hidratov, saj katalizira odcep monosaharidov od oligosaharidov.



Inhibicija  $\alpha$ -glukozidaze torej pomaga pri nadzoru koncentracije glukoze po obroku, ter zdravljenju debelosti (208). Možen mehanizem delovanja bele murve na telesno maso, maso maščobnega tkiva in metabolizem lipidov je tudi sprememba v izražanju jetrnih tarčnih genov PPAR $\alpha$  (209). Poleg tega so dokazali tudi antagonistično delovanje bele murve na melanin koncentrirajoči receptor podtipa 1 (MCH1), kar je povzročilo zmanjšanje telesne mase miši (207).

**Učinkovitost:** Študij, ki bi bile opravljene na ljudeh v pregledani literaturi nismo zasledili. Na miših so izvedli 12-tedensko raziskavo, v kateri so živali razdelili v več skupin. Eno od teh so hranili z nizkomaščobno, drugo z visokomaščobno hrano, tretja pa je poleg visokomaščobne prehrane prejela še 0,18 g kombinacije vodnih izvlečkov listov bele murve, melise in *Artemisia capillaris* (ime kombinacije: Ob-X) na dan. Po 12 tednih so sicer opazili porast telesne mase v vseh skupinah, vendar je bil ta v skupini, ki je prejela Ob-X statistično značilno nižji. Poleg tega so v tej skupini izmerili tudi zmanjšanje koncentracije trigliceridov in celokupnega holesterola ter zmanjšano kopičenje lipidov v jetrih. Ugotavljali so tudi obseg mRNA, ki kodira tarčne encime PPAR $\alpha$ , ki sodelujejo v  $\beta$ -oksidaciji maščobnih kislin v jetrih. V skupini, ki je prejela Ob-X, sta bili koncentraciji dveh mitohondrijskih tarčnih encimov PPAR $\alpha$ , ki se imenujeta LCAD in MCAD, povečana. Rezultat kaže na to, da Ob-X poveča izražanje jetrnih tarčnih encimov PPAR $\alpha$ , ki so odgovorni za oksidacijo maščobnih kislin (209). Do zmanjšanja telesne mase, vnosa hrane in shranjevanja maščobe je prišlo tudi v okviru 32-dnevne raziskave, izvedene na miših, ki so prejemale 100, 250 ali 500 mg izvlečka bele murve/kg telesne mase/dan. Zmanjšanje maščobnega tkiva v različnih delih telesa ter zmanjšanje kopičenja maščob v jetrih je bilo premosorazmerno z odmerkom. Avtorji predvidevajo, da je vsaj del omenjenih učinkov bele murve posledica neposrednega antagonizma receptorja MCH1 (207). Študij, ki bi poročale o neučinkovitosti bele murve nismo zasledili.

**Varnost:** Našli smo primer bolnice, ki je uživala kapsule s kombinacijo izvlečkov grenke pomaranče, bele murve, semen sene in mandarine ter doživela srčni infarkt. Mehanizem, preko katerega je prišlo do reakcije, v poročilu primera ni opisan (210).

#### **Beli fižol (*Phaseolus vulgaris*)**

Različne vrste fižola vsebujejo zaviralce amilaze v treh oblikah:  $\alpha_1$ ,  $\alpha_{12}$ ,  $\alpha$  - ALI. Kemijsko gledano so ti inhibitorji glikoproteini, ki se na  $\alpha$ -amilazo vežejo nekovalentno, preko hidrofobnih interakcij in s tem inhibirajo razgradnjo škroba (212).

**Učinkovitost:** Celleno in sodelavci so izvedli 30-dnevno raziskavo na 60 prekomerno težkih prostovoljcih, ki so dnevno zaužili od 2.000 do 2.200 kcal. Vsak dan so pred obrokom, ki je vseboval ogljikove hidrate, zaužili 445 mg izvlečka belega fižola. Pri vseh so opazili zmanjšanje telesne mase, deleža maščobe, debeline maščobnega tkiva ter obsega pasu, bokov in stegen (211). O zmanjšanju telesne mase po uživanju 500 mg izvlečka belega fižola/dan, so poročali tudi Grube in sodelavci (212). Izvedli so tudi študijo v kateri so uporabili trikrat večji odmerek od zgoraj omejenih, pri čemer je 50 udeležencev 8 tednov poleg hrane z visoko vsebnostjo polnovrednih ogljikovih hidratov in nizko vsebnostjo maščob uživalo tudi 1.500 mg izvlečka belega fižola/dan. Opazili so zmanjšanje telesne mase in koncentracije trigliceridov. Avtorji so mnenja, da so dobili dobre rezultate, a bi za statistično pomembnost potrebovali vsaj 150 udeležencev (213). Različne raziskave, v katerih so poročali o učinkovitost ekstrakta belega fižola, so v članku omenili tudi Barrett in sodelavci (214). O učinkovitosti belega fižola v različnih kombinacijah bomo poročali v poglavjih o špargljih in artičoki.

**Varnost:** V raziskavi v kateri so uporabili večje odmerke izvlečka belega fižola je udeleženec poročal o tenzijskem glavobolu (213). Rouge in sodelavci so poročali o anafilaktičnem šoku pri pacientki, ki je zaužila beli fižol. Predvidevajo, da sta reakcijo povzročila fazeolin in fitohemaglutinin, sestavini belega fižola (215). Primer, kjer omenjajo možno interakcijo med zdravili in prehranskim dopolnilom, ki je med drugim vseboval izvleček belega fižola, je opisan v Preglednici 13 (Priloga V) (71).

### ***Gymnema sylvestre***

Gimnemska kislina, aktivna spojina *Gymnema sylvestre*, ima antidiabetične lastnosti, vpliva na zmanjšanje telesne mase in zmanjšuje absorpcijo glukoze. Veliko število spojin, ki jih vsebuje *Gymnema sylvestre*, preprečuje nabiranje trigliceridov v mišicah in jetrih ter zmanjša akumulacijo maščobnih kislin v krvi (220). Možen mehanizem zmanjševanja telesne mase naj bi bila inhibicija absorpcije oleinske kisline (218).

**Učinkovitost:** Na miših so opravili raziskavo o učinkih vodnega izvlečka *Gymnema sylvestre* v odmerku 120 mg/kg telesne mase. Po 28 dneh so opazili zmanjšane koncentracije serumskih lipidov, leptina, inzulina, glukoze, apolipoproteina B in laktatne dehidrogenaze ter povečanje koncentracije holesterola HDL, apolipoproteina A1 in antioksidantnih encimov. Sklepali so, da ima vodni izvleček učinek na zmanjševanje telesne mase (216). V povzetku rezultatov pa ne omenjajo vpliva na zmanjšanje telesne mase ali odstotka maščobe.

Isti avtorji so na podganah preučevali uporabo 200 mg etanolnega izvlečka *Gymnema sylvestra*/kg telesne mase in prav tako poročali o prej omenjenih učinkih, poleg tega pa so ugotovili tudi zmanjšanje telesne mase (217). Podobno so tudi Luo in sodelavci poročali o zmanjšanju telesne mase, apetita in koncentracije holesterola pri podganah o uporabi omenjenega izvlečka (218). V povzetku preglednega članka, ki so ga objavili Astell in sodelavci, je kombinacija *Gymnema sylvestre* in garcinije omenjena kot ena redkih, ki ima vpliv na zmanjševanje telesne mase pri ljudeh (219).

**Varnost:** Shivovich in sodelavci so poročali o primeru bolnice, ki je uživala čaj *Gymnema sylvestre* zaradi antidiabetičnega učinka in razvila toksični hepatitis jeter (221). Na miših so izvedli 52-dnevno raziskavo toksičnosti izvlečka prahu *Gymnema sylvestre* z največjo koncentracijo 1%. Pri tem niso opazili nikakršnih toksičnih učinkov na kri in tkiva poskusnih živali. Vrednost NOAEL za samce je 504 mg/kg/dan, za samice pa 563 mg/kg/dan (222).

#### **4.3.2. SESTAVINE PREHRANSKIH DOPOLNIL, KI IMAJO VPLIV NA ZMANJŠANJE ABSORBCIJE MAŠČOBE**

##### **Opuncija (*Opuntia ficus indica*)**

Vodni izvleček ploda opuncije je bogat z antioksidanti, predvsem z vitaminom C, v manjši meri pa vsebuje še karotenoide in vitamin E (223). Listi opuncije so vir topnih in netopnih prehranskih vlaknin. Topne vlaknine so skupek sluzi, gumija, pektina in hemiceluloze, netopne pa so sestavljene iz celuloze in daljših odsekov hemiceluloze. Omenjeni skupek vlaknin veže maščobo, zaužito s hrano in tako prepreči proces njihove razgradnje in absorpcije. V večini raziskav, navedenih v nadaljevanju, so udeleženci uživali izdelek Litramine IQP-G-002AS, ki vsebuje kompleks vlaknin opuncije z dodatkom topnih vlaknin iz rodu *Acacia spp*, ki mu patentiranim tehnoloških postopkom izdelave dodajo še ciklodekstrin (224).

**Učinkovitost:** Z določanjem vsebnosti maščobe v blatu lahko posredno ugotavljamo učinkovitost opuncije. Z raziskavami na živalih in ljudeh so potrdili povečano izločanje maščobe v blatu, potem ko so preiskovanci uživali Litramine IQP-G-002AS. V dveh raziskavah na ljudeh so udeleženci dnevno zaužili 1,07 g oz. 3 g Litramine IQP-G-002AS, pri čemer je bila pri obeh odmerkih količina maščobe v blatu povečana (224). V 3-mesečni študiji, ki so jo opravili na 123 prekomerno težkih ali debelih prostovoljcih, so dokazali, da Litramine IQP-G-002AS pomaga pri zmanjševanju telesne mase. Poleg tega se je preiskovancem zmanjšal odstotek maščobe in obseg pasu. Udeleženci so na dan zaužili 3 g Litramine IQP-G-002AS, poleg tega pa so se držali nizkokalorične diete in se poskusili

gibati pol ure na dan (225). Opravili so tudi »follow-up« študijo na 49 prekomerno težkih prostovoljcih, ki so v preteklih 3 mesecih oz. pol leta shujšali. Niso jim spreminjali prehrane, ampak so jih spodbujali naj jo še naprej vzdržujejo nespremenjeno in se ukvarjajo z dosedanja fizično aktivnostjo, s katero jim je uspelo izgubiti kilograme. Udeleženci, ki so zaužili 3 g Litramine IQP-G-002AS/dan, so imeli pol leta kasneje še manjšo telesno maso od začetne oz. so uspešno obdržali začetno telesno maso. Poleg tega so pri njih opazili tudi zmanjšanje obsegov pasu ter deležov maščobe (224).

**Varnost:** V omenjenih študijah udeleženci niso poročali o NU, prav tako pa v spletni bazi Reactions Pharmacovigilance Insight nismo našli poročil o NU opuncije.

### **Grozdne peške (*Vitis vinifera*)**

Izvleček grozdnih pešk je bogat s proantocianidini. V okviru raziskave *in vitro* na adipocitih, so dokazali, da ekstrakt grozdnih pešk inhibira pankreasno in lipoproteinsko lipazo, zaradi česar se zmanjša absorpcija maščobe in nabiranje maščobnih kislin v adipocitih. Avtorji se strinjajo, da so za potrditev učinka potrebne še dodatne raziskave *in vivo* (226). Park in sodelavci so ugotovili vpliv izvlečka grozdnih pešk na povečanje  $\beta$ -oksidacije maščobnih kislin, zmanjšanje izražanja adipogenega encima acetil-CoA karboksilaze in povečanje izražanja lipolitičnega encima CptI (227).

**Učinkovitost:** Na podganah so izvedli 12-tedensko raziskavo učinkov izvlečka grozdnih pešk. Živali so dnevno zaužile 250 mg izvlečka/kg telesne mase. Ugotovili so, da so v 3 mesecih izgubile nekaj telesne mase, pojedle manj hrane in izgubile nekaj maščobnih oblog na hrbtu. Zmanjšala se jim je tudi koncentracija trigliceridov in skupnega holesterola ter povečal delež holesterola HDL (227). O počasnejšem pridobivanju telesne mase miši po daljšem uživanju izvlečka grozdnih pešk (dnevni odmerek s katehini bogatega ekstrakta grozdnih pešk: 500 mg/kg telesne mase) so poročali tudi Ohyama in sodelavci ter Arora in sodelavci. Slednji so ugotovili tudi prej omenjene učinke na holesterol (228, 229).

**Varnost:** Študijo toksičnosti izvlečka grozdnih pešk so opravili na podganah, pri čemer niso opazili toksičnih sprememb na tkivih. Vrednost NOAEL so določili pri 1,78 g/kg telesne mase/dan (230). Študije varnosti na podganah so izvedli tudi Wren in sodelavci ter Ray in sodelavci, ki prav tako niso opazili škodljivih učinkov (231, 232).

#### **4.4. SESTAVINE PREHRANSKIH DOPOLNIL, KI IMAJO VPLIV NA BOLJŠE POČUTJE, ZMANJŠANJE OBČUTKA STRESA**

##### **Rožni koren (*Rhodiola rosea*)**

Aktivne sestavine, ki naj bi bile odgovorne za večino učinkov rožnega korena, so fenilpropanski in feniletanski enolni glikozidi, npr. salidrosid, rosavin, siringin in triandrin. Rožni koren je znan po svojih adaptogenih lastnostih. Pri ljudeh in živali namreč povečuje odpornost telesa na fizične, kemične in biološke stresorje. Zmanjševal naj bi vnos hrane, ki je posledica stresa. Njegovi protistresni učinki so posledica učinka na adrenergični sistem in os hipotalamus-hipofiza-nadledvična žleza. Poleg tega rožni koren vpliva tudi na glavne mediatorje, ki sodelujejo pri odzivu na stres, npr. na protein toplotnega šoka Hsp70, C-Jun N-terminalno proteinsko kinazo (JNK1), Forkhead Box O transkripcijski dejavnik DAF-16, kortizol in dušikov oksid (233). Poleg učinka na stres ima tudi antidiabetični učinek. Salidrosid namreč vpliva na privzem glukoze in zavira diferenciacijo adipocitov 3T3-L1 (234). Na privzem glukoze v skeletne mišice deluje preko aktivacije fosforilacije AMPK. Poročali so tudi o možnem učinku rožnega korena na receptorje za NPY in njihovo izražanje, ki igra pomembno vlogo pri uravnavanju energijskega ravnotežja, spomina in učenja ter tesnobe in depresije (235).

**Učinkovitost:** Izvedli so raziskavo na miših, ki so jih izpostavili različnim stresnim dejavnikom - nekatere živali so dobile omejene obroke hrane, druge pa so hrano videle, a je niso smele jesti (stresni dejavnik). Izvleček rožnega korena (10 oz. 20 mg/kg telesne mase), ki je vseboval salidrosid (312-936 µg/kg) in rosavin (600 µg/kg) je pomagal zmanjšati vnos hrane pri poskusnih živalih, ki so bile sočasno izpostavljene zmanjšanju obroka hrane in stresnemu dejavniku. Kljub temu pa izvleček rožnega korena ni imel vpliva na tiste skupine miši, ki niso bile izpostavljene stresorjem oz. so bile izpostavljene le enemu od njih (233). Rožni koren bi torej lahko uporabljali kot pomoč ljudje, ki želijo shujšati, a imajo težave s prenejanjem v obdobju povečanega stresa. Pri grenki pomaranči smo omenili raziskavo, ki so jo izvedli Verpeut in sodelavci, in sicer o učinkovitosti kombinacije oz. posameznih izvlečkov grenke pomaranče in rožnega korena na zmanjševanje telesne mase. Kombinacija je bila dejansko učinkovita (120). Na podganjih mioblastih *in vitro* so preučevali vplive salidrozida na privzem glukoze v skeletne mišice. Ugotovili so, da v odmerkih 1,25-80 µM vpliva na aktivacijo poti AMPK, preko katere pride do privzema glukoze. Salidrosid vpliva tudi na senzitivacijo skeletnih mišičnih celic na inzulin (234).

**Varnost:** Ob sočasnem uživanju izdelkov, ki vsebujejo rožni koren in zdravil, moramo biti previdni. Primere zabeleženih NU smo podrobneje opisali v Preglednici 23 (Priloga V).

### **Ingver (*Zingiber officinale*)**

Ingver vsebuje gingerole in šaogole, ki mu dajejo značilen oster okus, poleg tega pa še arilalkane, paradole, diterpenoide, diarilheptanoide in monoterpenoide, ki so sestavine njegovega eteričnega olja (238). Mehanizem, preko katerega bi ingver lahko deloval na zmanjšanje telesne mase, še ni poznan. Eden od možnih je vezan na receptorje 5-hidroksitriptamina (5-HT), ki igrajo pomembno vlogo pri nadzoru apetita, zato so učinkovine, ki delujejo nanje, učinkovite pri zmanjševanju telesne mase. Poročali so, da ingver vsebuje spojine, ki delujejo kot modulatorji receptorjev 5-HT, saj zmanjšajo tesnobo in slabost, kar je tudi posledica tovrstnega delovanja (239). Drugi možen mehanizem delovanja pa je preko vaniloidnega receptorja TRPV-1, ki je tudi mesto delovanja kapsaicina in je vpleten v termogenezo (245).

**Učinkovitost:** Izvedli so študijo, v kateri je 10 moških pred zajtrkom vsak dan zaužilo 2 g ingverjevega prahu, vmešanega v toplo vodo. Opazili so, da so bili preiskovanci hitreje siti, zato so sklepali, da ingver morda vpliva na apetit. Povišane količine grelina po obroku pa so v nasprotju z omenjeno hipotezo, saj ta povečuje apetit. Ugotovili so tudi, da ingver nima vpliva na respiratorni količnik, koncentracije glukoze, inzulina, trigliceridov in leptina ter ne zmanjša vnetnih dejavnikov. Njegovega učinka na zmanjševanje telesne mase niso preiskovali, kljub temu pa se avtorji strinjajo, da zmanjšanje apetita lahko pomaga pri hujšanju. V istem članku omenjajo tudi raziskavo na podganah, v okviru katere so dokazali nasprotni učinek ingverja na apetit, saj se jim je ta po 5 dneh uživanja hrane z njegovim dodatkom, povečal (245). Na podlagi izsledkov dveh izvedenih študij na živalih so poročali o vplivu ingverja na zmanjšanje njihove telesne mase. V raziskavi, ki so jo opravili Goyal in sodelavci, so miši prejemale 250 mg/kg telesne mase metanolnega oz. etilacetatnega izvlečka ingverja. Prišlo je do statistično značilnega zmanjšanja njihove telesne mase, celokupnega holesterola, trigliceridov ter holesterola LDL in VLDL (239). Han in sodelavci so v raziskavi na miših uporabili 1% in 3% vodni izvleček ingverja in ugotovili, da je prišlo do zmanjšanja njihove telesne mase. Miši so hranili s hrano z veliko maščob, zato predvidevajo, da ingver morda vpliva na njeno absorpcijo (246).

**Varnost:** V literaturi smo našli veliko raziskav o možnih interakcijah med zdravili in ingverjem zaužitim v različnih oblikah (posušen, svež, v obliki prahu ali čaja). V Preglednici 24 (Priloga V) smo navedli primer bolnice, pri kateri je prišlo do interakcije med ingverjem in fenpropionom, ter primer bolnika z alkoholno jetrno cirozo, ki je doživel hiperkaliemijo zaradi sočasne uporabe ingverja in spironolaktone (241, 242). V okviru raziskav na živalih

in ljudeh so dokazali, da ingver ne interagira z varfarinom. Raziskavo na ljudeh so izvedli na 12 zdravih prostovoljcih, ki so 1 teden vsak dan prejeli 1.200 mg ingverja (400 mg, 3-krat na dan), nato 25 mg varfarina (enkraten odmerek), potem pa so še 1 teden uživali ingver. Vpliva na INR niso opazili (238). Young in sodelavci so raziskovali sinergijo med nifedipinom in ingverjem. Opazili so zmanjšanje obsega agregacije trombocitov povzročene s kolagenom, adenozin difosfatom in epinefrinom v hipertenzivnih bolnikih, in sicer v primerjavi s tistimi z normalnim krvnim tlakom. Rezultati torej kažejo na sinergistično delovanje ingverja in nifedipina. Tako lahko kombinacija 1 g ingverja in 10 mg nifedipina/dan pomembno zmanjša kardiovaskularne in cerebrovaskularne zaplete povezane z agregacijo trombocitov (240). Lahko bi sklepali, da je pri bolnikih, ki se zdravijo z višjimi odmerki nifedipina potrebna previdnost ob sočasni uporabi ingverja (242). Teratogenost ingverja so raziskovali v okviru 2 živalskih študij. V prvi niso opazili NU na samicah ali zarodkih po dodatku 100, 333 ali 1.000 mg/kg patentiranega izvlečka ingverja EXT 33 (240). Drugačne rezultate pa so dobili v raziskavi na podganah, ki so prejemale ingverjev čaj, ki je vseboval 15, 20 ali 50 g ingverja/L. Vpliva na samice niso opazili, število splavov pa je bilo v skupinah, ki so prejemale čaj, dvakrat večje kot v kontrolni skupini. Na zarodkih niso opazili morfoloških sprememb. Telesna masa zarodkov, ki so bili izpostavljeni ingverjevemu čaju, je bila statistično značilno večja kot v kontrolni skupini, prav tako pa so imeli ti zarodki bolj razvito okostje od tistih v kontrolni skupini. Rezultati kažejo, da izpostavitve ingverjevemu čaju poveča možnost zgodnjih splavov in rast zarodkov pri podganah (240). Pri 1.200 nosečnicah, ki so poročale o uporabi ingverja med nosečnostjo, niso opazili nobenih kongenitalnih nepravilnosti, prav tako tudi ne povečanega tveganja za smrt otroka pred ali po porodu, prezgodnjih porodov, nizke porodne telesne mase novorojenčkov ali nižjih vrednosti testiranja Apgar (243). O enakih ugotovitvah poročajo tudi Portnoi in sodelavci (244).

#### **4.5. SESTAVINE PREHRANSKIH DOPOLNIL, KI IMAJO VPLIV NA IZRAŽANJE RAZLIČNIH GENOV IN RECEPTORJEV**

##### ***Laneno seme (*Linum usitatissimum*)***

Laneno seme vsebuje veliko biološko aktivnih sestavin, med drugim linolensko in linolno kislino, lignane, ciklične peptide, polisheride, alkaloide, cianogene glikozide in kadmij. Večina bioloških in kliničnih študij se je osredotočila na delovanje  $\alpha$ -linolne kisline in lignana (247). Omenjeni učinkovini sta poleg vlaknin večkrat omenjeni tudi v študijah, v katerih so raziskovali vpliv lanenega semena na zmanjševanje telesne mase (252). Veliko

omenjajo tudi kompleks lignanov lanenega semena, ki ga sestavljajo sekoizolaricirezinol diglukozid, enterolakton, enterodiol, cimetova in 3-hidroksi-3-metil glutarna kislina (249). V okviru raziskave na miših so ugotovili, da kompleks lignanov lanenega semena vpliva na izražanje mRNA za adiponektin, posledica česar je zmanjšanje telesne mase. Kompleks lignanov naj bi na izražanje genov, povezanih z adipogenezo, vplival prek povečanja vezavne aktivnosti receptorja PPAR- $\gamma$  na DNA (251).

**Učinkovitost:** Opravili so 3-mesečno raziskavo, v kateri so preučevali vpliv lanenega semena na različne komponente metabolnega sindroma. V študijo so vključili 283 prostovoljcev, ki so vsak dan zaužili 30 g lanenega semena. V testni skupini so opazili statistično značilno znižanje vrednosti različnih komponent metabolnega sindroma. Tako so se jim zmanjšali obseg okoli trebuha, koncentracija glukoze v krvi, telesna masa ter koncentracija glikiranega hemoglobina (248). Šestnajst prostovoljcev je 3 mesece vsak dan prejelo kompleks lignanov lanenega semena, ki je vseboval 600 mg sekoizolaricirezinol diglukozida. Opazili so statistično značilno zmanjšanje povečevanja obsega pasu, podaljšan čas krvavitve ter znižanje koncentracij CRP in IL-6. Avtorji menijo, da je bila raziskava opravljena na premajhnem številu ljudi, a je vseeno možno, da ima kompleks lignanov lanenega semena vpliv na zmanjšanje kardiovaskularnih zapletov (249). Rhee in sodelavci so v raziskavi, opravljeni na 9 prostovoljcih s sladkorno boleznijo ugotovili, da omenjeni kompleks vpliva na znižanje koncentracije glukoze na tešče in koncentracije inzulina v krvi. Preiskovanci so vsak dan zaužili 40 g zdrobljenih lanenih semen. Predvidevajo, da je njihov antidiabetični učinek posledica antioksidativnega delovanja kompleksa (250). Cohen in sodelavci so poskusili ugotoviti vpliv lanenega semena na hitrejši občutek sitosti. Izsledki njihove raziskave so bile naslednji: laneno seme ni imelo vpliva na hitrejšo sitost, vseeno pa je vplivalo na znižanje koncentracijo glukoze po obroku ter na zvišanje koncentracije leptina po obroku (252). Tudi Machado in sodelavci so ugotovili, da laneno seme nima vpliva na zmanjšanje telesne mase. Raziskavo so opravili na 75 predebelih najstnikih in je trajala 11 tednov. Na koncu so imeli preiskovanci večjo telesno maso kot na začetku, njihov diastolični krvni tlak pa se je znižal. Avtorji kot možen vzrok za take rezultate navajajo premajhen dnevni odmerek lanenega semena (28 g/dan). V istem članku je omenjajo tudi študije Pineda in sodelavcev, v kateri je 8 udeležencev 8 tednov prejelo 30 g lanenih semen/dan. Avtorji študije menijo, da je poleg uživanja lanenega semena potrebno zmanjšati vnos hrane oz. povečati porabo energije. Samo laneno seme po njihovem mnenju ne vpliva na zmanjšanje telesne mase (253).



**Varnost:** Redno uživanje lanenega semena bi lahko povzročilo kopičenje kadmija v telesu. Vseeno pa bi dovoljene tedenske količine kadmija težko presegle z normalnim vnosom lanenega semena, saj cianogeni glikozidi v njem niso koncentrirani v taki meri, da bi lahko imeli biološki vpliv. Laneno seme vsebuje tudi linatin, ki je antagonist vitamina B<sub>6</sub>. Zaenkrat niso poročali o škodljivih vplivih linatina na ljudi, so pa z raziskavami na svinjah ugotovili, da dolgotrajno uživanje lanenih semen lahko vodi v znižanje koncentracije razpoložljivega vitamina B<sub>6</sub> (247).

### **Zelena alga *Haematococcus pluvialis***

Zelena alga *Haematococcus pluvialis* vsebuje astaksantin, ki je močan antioksidant iz skupine ksantofilnih karotenoidov (15, 256). Izolirajo ga lahko tudi iz morskih alg *Chlorella zofingiensis* in *Chlorococcum sp* (15). Eden od možnih mehanizmov njegovega delovanja poteka preko povečanja izražanja receptorjev PPAR- $\gamma$ , kar povzroči znižanje koncentracije PMK v krvi in izboljša diferenciacijo adipocitov, ki so manjši in občutljivejši na inzulin (254, 255). Aoi in sodelavci so ugotovili, da astaksantin vpliva tudi na metabolizem lipidov med telovadbo (256).

**Učinkovitost:** Izvedli so 22-tedensko raziskavo na miših, v kateri so živali hranili z normalno hrano, ki so ji dodali 50 mg astaksantina/kg telesne mase/dan. Skupini poskusnih živali, ki je prejemale astaksantin, se telesna masa ni zmanjšala, opazili pa so, da so imele zmanjšano velikost ter povečano število adipocitov. Tem mišim so se znižali krvni tlak, koncentracija glukoze in inzulina v krvi, zvišala se jim je koncentracija holesterola HDL, znižala pa koncentracija trigliceridov v krvi (254). Enake učinke astaksantina na telesno maso, velikost adipocitov in koncentracijo holesterola HDL so v raziskavi na podganah opazili tudi Kimura in sodelavci. Živali so prejemale 0,2 m/m% astaksantina/dan. Zmanjšanje velikosti adipocitov avtorji pripisujejo aktivaciji receptorja PPAR- $\gamma$  z astaksantinom (255). O nasprotnih učinkih na telesno maso pa so v 60-dnevni študiji poročali Bhuvanewari in sodelavci. Odmerek astaksantina, ki so ga dajali mišim, je bil 6 mg/kg telesne mase, ob tem pa so živali hranili z visokomaščobno fruktozno dieto. Skupina miši, ki je poleg visokomaščobne prehrane prejemale tudi astaksantin, je imela statistično značilno manj povečano telesno maso, kot tista, ki ni dobila astaksantina. Poleg tega je astaksantin zmanjšal hepatomegalijo povzročeno z visokomaščobno fruktozno prehrano, ter povečal občutljivost celic na inzulin. Opazili so tudi zmanjšanje škode povzročene z oksidativnim stresom, zmanjšanje obsega poškodbe jeter, ter zmanjšanje vnetja, ki nastane kot posledica

visokomaščobne fruktozne prehrane (257). Aoi in sodelavci so preiskovali vpliv astaksantina na metabolizem lipidov v mišicah med telovadbo. Miši so prejemale astaksantin v odmerku 0,02 m/m %. Ugotovili so, da je povečal skladiščenje lipidov kot vira energije med telovadbo, povečal kolokalizacijo translokaze maščobnih kislin (FAT/CD3) in CptI ter preprečil oksidativne spremembe CptI. Poleg tega je astaksantin povečal vzdržljivost živali in zmanjšal kopičenje maščobe med telovadbo. Avtorji predvidevajo, da so omenjeni učinki astaksantina na skladiščenje maščob, povezani z njegovim antioksidativnim delovanjem. Skupek vseh opisanih učinkov astaksantina na mišice med telovadbo vodi v lipolitičen učinek. V raziskavi ena od skupin poskusnih živali ni bila telesno aktivna, a je prejemale astaksantin. Tudi pri teh živalih so opazili zmanjšanje njihove telesne mase (256).

**Varnost:** Zasledili nismo nobenih raziskav ali poročil, ki bi opisovali varnost oz. toksične učinke astaksantina.

### **Regrat (*Taraxacum officinale*)**

Sestavini regrata, ki bi lahko bili odgovorni za njegov učinek na zmanjševanje telesne mase, sta kofeinska in klorogenska kislina. Mehanizem njunega delovanja ni točno znan. Več raziskav omenja tudi njegov diuretični učinek (60, 258) in vpliv na pankreasno lipazo (259). V raziskavi *in vitro*, ki so jo opravili na adipocitih 3T3-L1, so ugotovili, da izvleček regrata vpliva na izražanje številnih genov in dolgih nekodirajočih verig RNA, ki imajo pomembno vlogo v nadzoru adipogeneze (260).

**Učinkovitost:** Vodni izvleček regratove korenine oz. regratove zeli so v odmerku 50 mL/kg telesne mase preko cevi aplicirali v želodec miši. Ugotovili so, da je imel statistično značilno večji učinek na diurezo kot pa sama korenina regrata. Podoben diuretični in saluretični učinek ima tudi furosemid apliciran v odmerku 80 mg/kg. Poleg tega so v 1 mesecu miši izgubile približno 30% telesne mase. Avtorji menijo, da je eden od možnih vzrokov za zmanjšanje telesne mase prav diuretični učinek regrata. Poleg tega je njegova zel bogata s kalijem, ki je pravočasno nadomestil njegovo izgubo (258). Povečano diurezo pri miših so opazili tudi Hook in sodelavci. Živali so peroralno zaužile različne izvlečke regratove korenine. Etrni izvleček je vseboval  $\beta$ -amirin in  $\beta$ -sitosterol, metanolni pa zmerno polarne sestavine. Mišim so nato 5 ur zbirali urin. Izvlečki niso imeli učinka na volumen urina, opazili pa so, da je etrni ekstrakt povečal izločanje natrija. Avtorji raziskave menijo, da določene sestavine regratove korenine nimajo diuretičnih učinkov (60). Zhang in sodelavci so s študijo *in vivo* in *in vitro* raziskali inhibitorni vpliv izvlečka regratovih listov na

pankreatsko lipazo. V študiji *in vitro* so opazovali vplive ekstrakta regrata oz. zdravila orlistat na prašičjo pankreasno lipazo. Izvleček regrata v koncentraciji 250 µg/mL je v primerjavi z orlistatom povzročil 90,2% inhibicijo pankreasne lipaze. Raziskavo *in vivo* so opravili na miših, ki so zaužile 400 mg izvlečka regrata/kg. V testni skupini so opazili statistično značilno znižanje koncentracije trigliceridov po zaužitem obroku. Rezultati torej kažejo, da ima izvleček regrata inhibitorni vpliv na pankreasno lipazo tudi *in vivo* (259).

**Varnost:** V okviru raziskave na adipocitih 3T3-L1 *in vitro*, so ugotovili, da regratov izvleček ni citotoksičen (260). Z več raziskavami so potrdili nizko toksičnost regrata, predvsem zato, ker ne vsebuje pomembnih toksinov in alkaloidov. Kljub vsemu pa je pri njegovi uporabi potrebna previdnost, saj vsebuje seskviterpenske laktone, ki lahko povzročijo kontaktni alergijski dermatitis (258).

#### **4.6. SESTAVINE PREHRANSKIH DOPOLNIL, KI IMAJO ANTIOKSIDATIVNO DELOVANJE**

##### **Jagode acai (*Euterpe Oleracea*)**

V zadnjih letih se jagode acai tržijo kot prehranska dopolnila za hitro izgubo telesne mase, izboljšanje prebave, preventivo pri kardiovaskularnih boleznih in upočasnitev staranja (261). Oksidativni stres in vnetje sta močno povezana z vsemi tkivi, ki jih je prizadela debelost. Prvi izzove nastanek radikalov oz. oksidativnih poškodb makromolekul, ki se lahko še poslabšajo, če celice niso sposobne odstraniti reaktivnih kisikovih zvrsti in popraviti poškodovane molekule (266). Glavne sestavine jagod acai so polifenoli, večinoma antocianini in flavonoidi, torej spojine, ki imajo antioksidativne značilnosti in lahko pomagajo zmanjševati oksidativni stres. Med antocianini je največ cianidin-3-glukozida in cianidin-3-rutinozida, med flavonoidi pa prevladujejo kvarcetin, orientin in njegovi derivati ter proantocianidini. Poleg tega vsebujejo tudi maščobne kisline (linolejsko, oleinsko in palmitinsko), aminokisline in sterole, med njimi je največ β-sitosterola (261). Predvidevajo, da je aktivna spojina 3-O-glikozid, ni pa raziskano ali ima sinergistične učinke z ostalimi spojinami (263). Mehanizem delovanja 3-O-glikozida ni dobro raziskan. Možno je, da zmanjša količino mRNA za encim odgovoren za sintezo maščobnih kislin in triacilglicerola, ter nivoje mRNA za proteine, ki uravnavajo vezavo sterolov (SREBPs) (263).

**Učinkovitost:** Ugotovili so, da jagode acai izboljšujejo znake metabolnega sindroma pri ljudeh s povišano telesno maso. Opazili so tudi izboljšanje v koncentraciji glukoze in inzulina v krvi po 30 dneh tovrstnega zdravljenja. Prav tako so ugotovili zmanjšanje nivojev celokupnega holesterola in počasnejše naraščanje koncentracije glukoze v krvi po obroku.

Raziskava v kateri so miši hranili s hrano z visoko vsebnostjo maščob in s tem povzročili metabolni sindrom, je pokazala, da je kronično uživanje jagod acai v odmerku 300 mg/kg telesne mase/dan pripomoglo k izboljšanju njegovih značilnih pokazateljev, zmanjšalo koncentracijo malondialdehida, telesno maso, plazemske trigliceride, celokupni holesterol, koncentracijo glukoze in odpornost na inzulin (262, 265). Preučevali so tudi vpliv 3-O-glikozida iz borovnic na zmanjšanje telesne mase podgan, ki so jim predhodno naredili ovariektomijo in ugotovili, da ta dejansko zmanjša njihovo telesno maso pridobljeno po omenjenem posegu (263).

**Varnost:** Na spletni strani Reactions Pharmacovigilance Insight so poročali o 19-letnem bolniku, pri katerem je prišlo do psihotične manije zaradi uživanja tablet za hujšanje, ki so vsebovale jagode acai (264). O njihovi toksičnosti in varnosti poroča le malo raziskav. Podgane so razdelili v dve skupini, pri čemer so živali v eni skupini hranili s hrano z normalno vsebnostjo holesterola, tiste v drugi pa s hrano, ki je vsebovala povečano količino holesterola. Nekaterim podganam so sočasno dajali še kašo iz jagod acai. Podgane, ki so uživale hrano z večjo vsebnostjo holesterola, so imele zvišane koncentracije celokupnega holesterola in holesterola LDL ter znižane koncentracije holesterola HDL. Živali, ki so poleg hrane uživale še kašo iz jagod acai, pa so imele normalne vrednosti celokupnega holesterola in holesterola LDL. Ugotovili pa so tudi, da so imele živali, ki so dobivale kašo jagod acai povišane trigliceride. Čeprav je pri eksperimentalnih živalih prišlo do izboljšanja v koncentracijah različnih vrst holesterola, pa bi morali podrobneje raziskati vpliv jagod acai na zvišanje vrednosti trigliceridov (261).

### **Acerola (*Malpighia glabra*)**

Acerola vsebuje vitamin C, antocianine, flavonoide (rutin), maščobne kisline (oleinsko, linoleinsko, palmitinsko, stearinsko, linolensko), karotenoide in fenolne kisline (para kumarinsko, ferulinsko, kofeinsko in klorogensko) (267). Zaradi visoke vsebnosti vitamina C in rutina ima acerola antioksidativne lastnosti. Vitamin C kot močan antioksidant lahko odstrani proste radikale, ki nastanejo pri različnih bioloških procesih, rutin pa je fiziološki antioksidant, ki lahko odstrani proste radikale in prepreči lipoperoksidacijo z vezavo kovinskih ionov (266).

**Učinkovitost:** Delovanje soka acerole so preučevali na miših, ki so jih redili z visoko kalorično prehrano (cafeteria diet - CAF diet) ali pa s kombinacijo visoko kalorične hrane in soka acerole. Med obema skupinama ni bilo razlik v hitrosti pridobivanja telesne mase,

energijskem vnosu ali učinku hrane. Prav tako ni bilo razlik v rezultatih oralnega glukoznega tolerančnega testa (OGTT) pred in po začetku raziskave. Ocenjevali so tudi vplive visoko kalorične hrane na poškodbe DNA v celicah krvi, ledvic, jeter, možganov in kostnega mozga. Sok acerole je pomembno zmanjšal obseg poškodb DNA v krvnih celicah, celicah ledvic in jeter, niso pa opazili zmanjšanja oksidativnih poškodb jeter in možganov. Predvidevajo, da je bil razlog za to nealkoholni steatohepatitis, ki je pogost pri debelosti in lahko zmanjša sposobnost jeter za shranjevanje in distribucijo vitaminov, zaradi česar je zmanjšana obramba tega organa pred oksidativnim stresom. Tako stanje vpliva tudi na druga tkiva, ki potrebujejo vitamin C, na primer na možgane. Ugotovili so, da vitamin C in rutin lahko zavarujeta molekule DNA pred oksidativno poškodbo, torej lahko delujeta tako antioksidativno kot antimutageno (266).

**Varnost:** V razpoložljivih virih nismo našli raziskav ali poročil o varnosti oz. toksičnih učinkih acerole.

### **Črni bezeg (*Sambucus nigra*)**

Črni bezeg je vir proteinov, prostih in konjugiranih aminokislin, nenasičenih maščobnih kislin, vlaknin, vitaminov, antioksidantov in mineralov. Zaradi visoke vsebnosti polifenolov zmanjšuje posledice oksidativnega stresa in ima pozitiven vpliv na različne bolezni (268). Pri pregledu virov nismo našli raziskav, v katerih bi bile točno navedene učinkovine, ki vplivajo na zmanjševanje telesne mase.

**Učinkovitost:** V raziskavi na 80 prostovoljcih so uporabili izvleček črnega bezga in špargljev v različnih tabletah. S tistimi, ki so vsebovale prah plodov in izvleček cvetov črnega bezga ter izvleček špargljev so dnevno zaužili 1 mg antocianinov, 370 mg flavonskih glikozidov, 150 mg hidroksicinamata in 19 mg saponinov. Poleg uživanja omenjenih prehranskih dopolnil so se preiskovanci morali držati tudi diete z omejenim vnosom kalorij. Trajanja študije avtorji v povzetku niso navedli. Udeležencem sta se zmanjšala telesna masa in krvni tlak, fizično in psihično so se počutili bolje, izboljšala pa se jim je tudi kakovost življenja (269). Vpliv izvlečka cvetov črnega bezga na povečanje privzema glukoze in zmanjšanja nabiranja maščobe so preučevali na glisti *Caenorhabditis elegans*. Zmanjšanje nabiranja maščobe naj bi bila posledica delovanja naringenina, kvarcetin-3-O-rutinozida, kvarcetin-3-O-glukozida, kvarcetin-3-O-5"-acetilglikozida, kemferol-3-O-rutinozida, izorhamentin-3-O-rutinozida in izorhamentin-3-O-glukozida ter fenolnih sestavin kemferola in ferulne kisline (270). Dodatnih študij o učinkovitosti črnega bezga pri zmanjševanju

telesne mase nismo našli. Veliko člankov opisuje pozitiven vpliv črnega bezga na različne dejavnike, ki prispevajo k diabetesu (268, 270, 271).

**Varnost:** Tsui in sodelavci so izvedli študijo o varnosti prehranskih dopolnil pri nosečnicah. Ob uporabi črnega bezga so se pri njih pojavile gastrointestinalne težave (272). Holst in sodelavci so izvedli podobno raziskavo, a niso našli nobenega poročila o varnosti oz. NU povezanih z uporabo črnega bezga v nosečnosti. Zaradi pomanjkanja podatkov o varnosti njegove uporabe, ga v tem obdobju ne priporočajo (273). Znanstvenih člankov, ki bi opisovali NU povezane z uporabo črnega bezga pri hujšanju, nismo zasledili.

#### **4.7. SESTAVINE PREHRANSKIH DOPOLNIL, KI IMAJO DRUGAČNE UČINKE OD ZGORAJ OMENJENIH**

##### **4.7.1. SESTAVINE PREHRANSKIH DOPOLNIL, KI IMAJO VPLIV NA PREBAVO** **Ananas (*Ananas comosus*, *Ananas sativus*)**

Pri pregledu virov nismo našli znanstvenih člankov o mehanizmih, preko katerih ananas deluje na zmanjšanje telesne mase. Podatke o vplivu ananasa na zmanjševanje telesne mase, ki jih navajamo, smo našli na spletni strani, kjer priporočajo njegovo uživanje. Ananas vsebuje bromelain, to je proteolitičen encim, ki naj bi pomagal pri zmanjševanju telesne mase. Ta namreč deluje kot »razgrajevalec beljakovin« in tako zagotavlja številne koristi za prebavo, saj telo v njegovi prisotnosti učinkoviteje proteine, posameznik pa bolje izkoristi vse potrebne hranilne snovi. Ker naj bi bromelain izboljšal prebavo, na ta način vpliva na izgubo telesne mase, in sicer predvsem visceralne maščobe (274).

**Učinkovitost:** Nismo našli nobenih raziskav, ki bi potrjevale učinkovitost ananasa oz. bromelaina pri zmanjševanju telesne mase. Izvedli pa so raziskavo, v kateri so preučevali vpliv ananasovega soka na hitrejše praznjenje želodca pred endoskopskim postopkom odstranjevanja želodčnega balona. Preiskovanci so pred posegom spili 1 L ananasovega soka. Ugotovili so, da je ta pospešil praznjenje želodca (275). Opravili so tudi več raziskav na živalih, v okviru katerih so ugotovili, da izvleček ananasovih listov zmanjšuje koncentracijo glukoze pri tistih, ki imajo diabetes (276, 277). Bromelain naj bi vplival tudi na naslednje procese: upočasnjeval naj bi rast malignih celic, zaviral agregacijo trombocitov, imel pa naj bi tudi fibrinolitično in antioksidativno delovanje (278).

**Varnost:** Pri pregledu razpoložljivih virov nismo našli študij ali poročil, ki bi obravnavala varnost oz. toksične učinke ananasa.

#### 4.7.2. SESTAVINE PREHRANSKIH DOPOLNIL, KI IMAJO DIURETIČNO, HIPOLIPEMIČNO IN HIPOGLIKEMIČNO DELOVANJE

##### Šparglji (*Asparagus officinalis*)

Šparglji so dober vir prehranskih vlaknin, folne kisline, vitaminov C, E, B<sub>6</sub> in številnih mineralov. Znani so po svojih diuretičnih lastnostih (279).

**Učinkovitost:** Pri pregledu virov nismo našli raziskav, v katerih bi uporabili izvleček špargljev izključno za preverjanje njegove učinkovitosti pri zmanjševanju telesne mase. Raziskava, v kateri so uporabili izvlečka črnega bezga in špargljev, smo podrobneje opisali v poglavju o črnem bezgu. Kot smo že omenili so njeni izsledki pokazali zmanjšanje telesne mase in krvnega tlaka, fizičnega in psihičnega počutja, prostovoljcem pa se je izboljšala tudi kakovost življenja (269). Opala in sodelavci so preiskovali vpliv tablet, ki so vsebovale kombinacijo izvlečkov špargljev, zelenega in črnega čaja, guarane, čaja mate in fižola na zmanjšanje telesne mase. Ugotovili so, da je kontrolna skupina v treh mesecih izgubila več maščobe kot skupina s placebom. Izguba telesne mase in ITM pa se med skupinama niso bistveno razlikovale. Zaradi velikega števila uporabljenih izvlečkov je težko zaključiti, kateremu bi pripisali največjo učinkovitost pri izgubi telesne maščobe (280). Izvedli so tudi raziskavo na podganah z diabetesom in spremljali vplive izvlečka špargljev na zmanjševanje sladkorja v krvi. Rezultati so pokazali njegove hipoglikemične in hipolipemične lastnosti (281).

**Varnost:** Na podganah so opravili raziskavo akutne in subkronične toksičnosti ter teste genotoksičnosti. Z raziskavami akutne toksičnosti so ugotovili, da je vrednost LD<sub>50</sub> za podgane večja od 2.000 mg izvlečka špargljev/kg telesne mase, saj pri tem odmerku še niso opazili toksičnih učinkov. Pri ugotavljanju subkronične toksičnosti pa so ugotovili, da je pri odmerku 1.000 mg/kg telesne mase prišlo do zmanjšanja povprečne koncentracije hemoglobina v eritrocitih, pri odmerku 2.000 mg/kg telesne mase pa do povečanja aktiviranega tromboplastinskega časa. Vrednosti NOEL in NOAEL za podgane so določili pri koncentracijah 1.000 in 2.000 mg/kg/dan (282). Poročali so tudi o primeru poklicne astme, povzročene s surovim izvlečkom špargljev. Do NU je prišlo tudi med njegovim nabiranjem (283). Alergijske reakcije na šparglje so možne pri ljudeh, ki so alergični na katero izmed rastlin iz rodu *Liliaceae*, v katerega med drugim spadajo čebula, por, česen in drobnjak. Uživanje špargljev v večjih količinah, npr. s prehranskimi dopolnili, v nosečnosti ni varna, saj vsebujejo snovi, ki lahko vplivajo na hormonsko ravnovesje. O njihovi uporabi v obdobju dojenja ni veliko znanega, a vseeno je priporočljivo, da se jih takrat uživa le v obliki hrane (279).

### **Artičoka (*Cynara scolymus*)**

Artičoka naj bi zmanjševala telesno maso preko hipolipemičnih in lipolitičnih mehanizmov (134). Poleg tega naj bi delovala tudi diuretično, ter izboljševala prebavo (285). Vsebuje več aktivnih sestavin: flavonoide, beta-glukozidazo, cinarin, seskviterpene, triterpenoide, cinarotriol, klorogensko, kofeinsko, kininsko kislino, 2,3-dihidoksi propanojsko in citronsko kislino (285).

**Učinkovitost:** V raziskavi na ljudeh so ugotavljali termogene učinke različnih pripravkov za hujšanje. Štirje prostovoljci so prejeli enkratni odmerek 1,92 g suhega izvlečka listov artičoke. Po 15 minutah so jim izmerili srčni utrip, krvni tlak, porabo energije in respiratorni količnik. Nobena od izmerjenih vrednosti se v tem času ni spremenila (134). Na podganah so preučevali vpliv kombinacije oz. posameznih odmerkov izvlečkov navadnega fižola (200 mg/kg) in artičoke (400 mg/kg) na vnos hrane in glikemijo. Kombinacija obeh izvlečkov in izvleček navadnega fižola sta vplivala na zmanjšanje vnosa hrane, medtem ko sam izvleček artičoke ni imel tega vpliva. V povzetku študije niso omenili morebitnega vpliva na raven sladkorja v krvi (286). Fantini in sodelavci so v raziskavi na podganah ugotovili, da izvleček glav artičok v odmerku 500-1.500 mg/kg, zaužit 1 uro pred obrokom, vpliva na zmanjšanje glukoze v krvi po njem. Možno je torej, da ima artičoka hipoglikemične lastnosti (287). V preglednem članku so Dickel in sodelavci navedli študije, s katerimi so dokazovali hipolipemično, antiholestatično, holeretično, hepatoprotektivno, antiemetično, spazmolitično in karminativno delovanje artičoke (285).

**Varnost:** V prej omenjenem preglednem članku so opisali možne alergije zaradi prisotnosti seskviterpenskimi laktonov (285).

### **Vodni popnjak (*Centella asiatica*)**

Vodni popnjak vsebuje triterpenoid aziatsko kislino. S raziskavami na podganah so dokazali njeno hipoglikemično in hipolipemično delovanje (288, 290).

**Učinkovitost:** Na podganah z diabetesom so dokazali, da 5, 10 in 20 mg aziatske kisline/kg telesne mase pomaga vzdrževati njihovo telesno maso, saj se jim ta v primerjavi s kontrolno skupino, ni toliko znižala. Avtorji menijo, da ima aziatska kislina vpliv na metabolizem ogljikovih hidratov (289). Izvleček vodnega popnjaka bi bil torej lahko koristen za bolnike z diabetesom, ki nenadzorovano izgubljajo telesno maso. Tudi Supkamonseni in sodelavci v svoji raziskavi omenjajo vpliv aziatske kisline na presnovo ogljikovih hidratov in lipidov,



v podganah, ki so prejele 1.000 in 2.000 mg izvlečka aziatske kisline v 4 mL/kg telesne mase (290).

**Varnost:** Chitturi in sodelavci so omenili možnost hepatotoksičnosti vodnega popnjaka (291). Primer le-te in primer, ki opisuje posledice interakcije vodnega popnjaka z zdravili, smo opisali v Preglednici 25 (Priloga V).

### **Kumara (*Cucumis sativus*)**

V kumarah sta kalij in magnezij v ugodnem razmerju z natrijem, kar je pomembno za odvajanje vode in razbremenjevanje srca, zato jih pogosto priporočajo srčnim in ledvičnim bolnikom (295). Kumare imajo številne farmakološke učinke. Poročali so o njihovem antioksidativnem, antimikrobnem, antidiabetičnem in hipolipemičnem potencialu (296).

**Učinkovitost:** Pri pregledu virov nismo našli študij, s katerimi bi dokazovali učinek kumar na zmanjševanje telesne mase. Minaiyan in sodelavci so z hidroalkoholinim in butanolnim izvlečkom semen kumar opravili raziskavo na podganah z diabetesom. Oba izvlečka sta izkazala hipoglikemični učinek po 9 dneh redne uporabe. Točnega mehanizma njenega delovanja niso pojasnili (294). Dixit in sodelavci so ugotovili, da izvleček kumaričinega olupka v odmerku 500 mg/kg telesne mase/dan zmanjša koncentracijo glukoze v serumu in lipidno peroksidacijo v podganah. Izvleček naj bi vplival na delovanje enega izmed encimov povezanih z diabetesom. Podobne rezultate o učinku ekstrakta kumare so dobili tudi v raziskavah na zajcih. Izvedli so tudi raziskavo z uporabo izvlečka pektina, pridobljenega iz kumare. Tudi ta je v odmerku 5 g/kg telesne mase/dan pokazal učinek na zmanjšanje glukoze v krvi poskusnih živali. O neučinkovitosti izvlečka kumare na znižanje glukoze v krvi pa so nasprotno poročali Chandrasekar in sodelavci (296).

**Varnost:** Pri pregledu virov nismo našli študij ali poročil, ki bi opisovala varnost oz. toksične učinke kumare.

## **NAJPOGOSTEJE PRISOTNI EKSTRAKTI, NJIHOVI MEHANIZMI DELOVANJA IN NJIHOVO ŠTEVILO V PREUČEVANIH PREHRANSKIH DOPOLNILIH**

Izbrali smo 40 prehranskih dopolnil in pregledali, koliko sestavin vsebujejo. Rezultate smo predstavili v Preglednici 7 in z Grafom 1 (Priloga III). Izbrana prehranska dopolnila so v povprečju vsebovala 5.25 sestavin in sicer od najmanj ene do največ 26. Največ izbranih prehranskih dopolnil je vsebovalo 3 sestavine, medtem ko je le po eno od njih vsebovalo 5, 9, 10, 11, 23 in 26 sestavin. Nato smo pregledali v koliko prehranskih dopolnilih se nahajajo

sestavine, ki smo jih v magistrski nalogi podrobneje predstavili. Podatke smo predstavili v Grafu 2 (Priloga III). Največkrat se je kot sestavina izbranih prehranskih dopolnil pojavil zeleni čaj (v 25% izbranih prehranskih dopolnil), sledila sta mu zelena kava (v 20% izbranih prehranskih dopolnil) in grozdne peške (v 15% izbranih prehranskih dopolnil). Kot posebnost moramo omeniti HCA, klorogensko kislino, kofein, kapsaicin in sinefrin. Te spojine se v prehranskih dopolnilih lahko nahajajo v različnih ekstraktih, lahko pa so pridobljene sintezno in tovrstnim pripravkom dodane posamično. Kadar so bili njihovi deleži v izvlečku omenjeni v podatkih o vsebnosti posameznih sestavin na ovojnini posameznega prehranskega dopolnila, jih nismo šteli kot dodatne sestavine, sicer pa smo to storili. Če bi k številu prehranskih dopolnil, ki vsebujejo kofein, šteli še podatke o številu tistih, ki vsebujejo Sinetrol®, zeleni čaj, guarano, čaj mate in oreščke kola, bi ugotovili, da se kofein nahaja v kar 29 (72,5%) izbranih prehranskih dopolnilih. Podatkom za klorogensko kislino lahko prištejemo še tiste za čaj mate, zeleno kavo, regrad in artičoko, in tako ugotovimo, da se je klorogenska kislina nahajala v 35,0% izbranih prehranskih dopolnil. K podatkom za sinefrin lahko prištejemo tudi tiste za grenko pomarančo (delež sinefrina je potem 12,5%), k podatkom za kapsaicin tiste za kajenski čili (delež kapsaicina je potem 7,5%) ter k podatkom za HCA še tiste za garcinijo (delež HCA je potem 7,5%). Omenjene deleže smo predstavili v Grafu 3 (Priloga III).

Pri zbiranju podatkov o številu različnih mehanizmov delovanja smo upoštevali le tiste, ki smo jih v magistrski nalogi podrobneje opisali. Izbrana prehranska dopolnila vsebujejo sestavine z najmanj enim in največ 5 različnimi mehanizmi delovanja. Graf 4 (Priloga IV) prikazuje podatke o razmerjih med številom sestavin, ki smo jih obravnavali in številom različnih mehanizmov njihovega delovanja. V 28 prehranskih dopolnilih je bilo to število enako, v 12 pa je bilo število obravnavanih sestavin večje od števila njihovih mehanizmov delovanja. Na osnovi teh podatkov ne moremo oblikovati le enega zaključka. Prehransko dopolnilo, ki vsebuje več sestavin, vendar ima malo različnih mehanizmov delovanja, je morda bolj učinkovito kot tisto z zelo različnimi mehanizmi delovanja, saj morda več učinkovin deluje na eno tarčo in je lahko zato učinkovitejše. Po drugi strani pa je morda prehransko dopolnilo z več različnimi mehanizmi delovanja učinkovitejše od tistega z manj različnimi mehanizmi delovanja, saj lahko deluje na različne tarče in tako na več različnih načinov pomaga pri zmanjševanju telesne mase, morda celo sinergistično, pri čemer pa so sestavine lahko prisotne v manjših odmerkih in zato povzročijo manj neželenih učinkov.

## **POVZETEK UČINKOVITOSTI PREHRANSKIH DOPOLNIL ZA HUJŠANJE**

V Grafu 5 (Priloga IV) smo predstavili podatke zbrane iz raziskav na ljudeh, živalih in raziskav *in vitro*, v katerih so preučevali učinkovitost posameznih ali kombiniranih sestavin prehranskih dopolnil za hujšanje. Kar 45,0% pregledanih sestavin izbranih prehranskih dopolnil je dokazano učinkovitih pri ljudeh, 42,5,0% pri živalih in 5,0% v pogojih *in vitro*. Štirje odstotki izbranih sestavin pa so hkrati izkazovali učinkovitost v študijah na ljudeh in živalih. Pogosto so v okviru različnih raziskav ugotovili, da je posamezno prehransko dopolnilo učinkovito in neučinkovito. Te nasprotujoče rezultate bi lahko pripisali različnim načinom izvajanja raziskav (vrsta študije in njeno trajanje, število udeležencev, dnevni kalorični vnos, sočasna fizična aktivnost, itd.) ter različnim uporabljenim odmerkom in oblikam prehranskega dopolnila (npr. čaj, izvleček, tablete). Nekatere sestavine prehranskih dopolnil so se že v študijah na živalih izkazale za neučinkovite in zanje lažje trdimo, da je temu dejansko tako. Tiste sestavine, ki so se v raziskavah na živalih in/ali ljudeh izkazale za neučinkovite oz. so bile učinkovite le v kombinacijah ali v pogojih *in vitro*, ali pa so izkazale samo hipoglikemično in/ali hipolipemično delovanje so: javanski čaj, L-karnitin, bela vrba, bela murva, acerola, črni bezeg, ananas, šparglji, artičoka in kumare. Ker smo želeli določiti sestavine, za katere lahko z večjo verjetnostjo trdimo, da so dejansko učinkovite, smo se v nadaljevanju osredotočili na tiste, ki so pokazale učinkovitost v študijah na ljudeh. V Grafu 7 (Priloga IV) smo predstavili izbrane podatke o najnižjih še učinkovitih odmerkih sestavin, ki so jih uporabili v raziskavah na ljudeh ter najnižjih odmerkih tistih, ki se nahajajo v izbranih prehranskih dopolnilih za hujšanje. Ugotovili smo, da so bili v večini študij uporabljeni višji odmerki, kot smo jih našli v naših prehranskih dopolnilih. Seveda na osnovi tega ne moremo takoj sklepati, da so izbrana prehranska dopolnila neučinkovita, vseeno pa bi lahko z večjo gotovostjo trdili da učinkujejo, če bi bile vsebnosti njihovih sestavin, bolj podobne tistim, ki so jih uporabili v raziskavah. Guarana v raziskavi na ljudeh ni pokazala učinkov na termogenezo, vendar pa avtorji omenjajo možnost njenega vpliva na zmanjšanje telesne mase v kombinaciji s kofeinom in metilksantini (134). Ker je kofein je v študijah na ljudeh izkazal učinkovitost, smo se odločili, da tudi guarano vključimo med tiste sestavine prehranskih dopolnil, ki vplivajo na zmanjševanje telesne mase.

Vsebnost sestavin v izbranih prehranskih dopolnil je bila večja od tiste, ki so jih uporabili v študijah na ljudeh v tistih izdelkih, ki vsebujejo *Coleus forskolii*, kajenski čili, CLA, omega-3 maščobne kisline in beli fižol. Zato bi lahko sklepali, da so prehranska dopolnila, ki vsebujejo omenjene sestavine, učinkovitejša od ostalih. Med izbranimi prehranskimi

dopolnili je bilo le eno, ki vsebuje kombinacijo omenjenih sestavin in sicer *Coleus forskohlii* in kajenski čili. V primeru zelene kave in afriškega manga so v študijah uporabili enak najnižji še učinkovit odmerek, kot je tisti, ki ga vsebuje eno od izbranih prehranskih dopolnil. Tudi v tem primeru bi lahko z večjo gotovostjo trdili, da je to prehransko dopolnilo učinkovito. Zeleno kavo smo zasledili v 20,0% izbranih prehranskih dopolnil, afriški mango pa le v enem izdelku. Nobeden od njiju pa se ni nahajal v kombinaciji z prej omenjenimi učinkovinami, za katere obstaja verjetnost, da imajo dejanski vpliv na zmanjšanje telesne mase.

Večina izbranih prehranskih dopolnil vsebuje kombinacije sestavin (85,0%). Iz pridobljenih podatkov bi lahko sklepali, da so tovrstni izdelki, ki vsebujejo več sestavin, ki so se v študijah na ljudeh izkazale za učinkovite, učinkovitejši od tistih, ki vsebujejo snovi, za katere so ugotovili, da so za ljudi neučinkovite. Lahko bi tudi sklepali, da so prehranska dopolnila z več učinkovitimi sestavinami učinkovitejša od tistih z manjšim številom učinkovitih sestavin. Kar 82,5% vseh izbranih prehranskih dopolnil vsebuje vsaj eno sestavino, ki so ji v raziskavah na ljudeh dokazali učinkovitost. Zaključili bi torej lahko, da je večina izbranih prehranskih dopolnil vsaj delno učinkovitih. Od teh jih 10,0% vsebuje le eno učinkovito sestavino, 72,5% pa več. Povprečno število učinkovitih sestavin v izbranih prehranskih dopolnilih je bilo 1,5. Vsi omenjeni podatki so predstavljeni v Grafu 8 (Priloga IV). V študijah so pri večini prehranskih dopolnil, ki so ali pa niso vplivala na zmanjšanje telesne mase, pogosto omenili tudi njihov vpliv na zmanjšanje krvnega tlaka ter koncentracije glukoze in holesterola v krvi. Prehranska dopolnila za hujšanje imajo torej lahko več pozitivnih učinkov na zdravje. Velikokrat so v študijah omenili tudi pomen pravilne prehrane in zadostne telesne aktivnosti, kar bi morali bolj poudarjati tudi različni zdravstveni delavci, dietetiki in trgovci, ki imajo stik z uporabniki prehranskih dopolnil za hujšanje.

### **POVZETEK VARNOSTI PREHRANSKIH DOPOLNIL ZA HUJŠANJE**

V Grafih 10, 11 in 12 (Priloga V) smo predstavili statistične podatke o deležih varnih prehranskih dopolnil. Pri tem moramo poudariti, da smo upoštevali le podatke o sestavinah, ki smo jih v magistrski nalogi podrobneje opisali. Glede na zbrane podatke kar 87,5% izbranih prehranskih dopolnil vsebuje vsaj 1 sestavino, ki lahko povzroči NU, medtem ko jih 12,5%, glede na do zdaj poznane informacije, takih snovi ne vsebuje. Zato ne preseneča dejstvo, da smo za večino sestavin izbranih prehranskih dopolnil v spletnih bazah podatkov našli poročila in študije o njihovih NU. Za javanski čaj, L-karnitin (v odmerku do 2.000

mg/dan), črni poper, opuncijo, grozdne peške, zeleno algo, acerolo, ananas in kumare, podatkov o njihovih toksičnih učinkih nismo zasledili. V Preglednici 26 (Priloga V) smo zbrali podatke o NU, ki smo jih uspeli pridobiti iz razpoložljivih virov. Na Grafu 9 (Priloga V) lahko vidimo, da ima johimbin največ različnih toksičnih učinkov, sledijo pa mu CLA, cimet, grenka pomaranča, kofein in zelena kava. Seveda samo iz števila različnih toksičnih učinkov ne moremo sklepati, da posamezno prehransko dopolnilo ni varno saj moramo upoštevati tudi, kako resne so različne vrste toksičnih učinkov in v kakšnem zdravstvenem stanju je sam uporabnik teh izdelkov. V Preglednici 26 (Priloga V) lahko vidimo, da je večina različnih toksičnih učinkov johimbina resnih, zato lahko sklepamo, da ne spada med varnejše sestavine prehranskih dopolnil. Glede na te kriterije, bi lahko enako trdili tudi za grenko pomarančo in kofein. Resnejše NU povezujejo tudi z uporabo garcinije in guarane, čeprav sta glede na število toksičnih učinkov nekje v povprečju. V Preglednicah 13-25 (Priloga V) smo predstavili nekaj NU posameznih sestavin izbranih prehranskih dopolnil. Glede na te podatke po številu NU vodita zeleni čaj in johimbin. Prvi se nahaja v največjem deležu izbranih prehranskih dopolnil, in sicer v 25,0%, drugi pa v 5,0%. Vsi NU zelenega čaja, ki smo jih zasledili, razen tistih, ki so posledica interakcij z zdravilnimi učinkovinami, so hepatotoksični NU. V Franciji in Španiji so prav zato iz prodaje umaknili prehransko dopolnilo, ki je vsebovalo zeleni čaj (115). Veliko NU se pojavlja zaradi uporabe prehranskih dopolnil, ki vsebujejo različne kombinacije sestavin. V povzetku o učinkovitosti prehranskih dopolnil smo omenili, da so tista z več sestavinami učinkovitejša, vendar pa se s številom potencialno toksičnih sestavin povečuje tudi verjetnost za pojav NU. Seveda ne moremo trditi, da se po uporabi ene potencialno nevarne sestavine ne bo pojavil NU, vendar pa je vseeno večja verjetnost za to v primeru uživanja kombinacije več potencialno nevarnih sestavin. Večina naših izbranih prehranskih dopolnil ne vsebuje nevarnih kombinacij sestavin. Glede na zbrane podatke bi lahko sklepali, da je večja verjetnost za pojav NU pri tistih prehranskih dopolnilih, ki vsebujejo veliko kofeina, prisotnega v različnih sestavinah (različne kombinacije zelenega čaja, guarane, zelene kave, čaja mate, oreščkov kola in dodanega čistega kofeina) ter različne kombinacije johimbina, kofeina, HCA in grenke pomaranče oz. sinefrina. Zadnje omenjene kombinacije so pogostejše v prehranskih dopolnilih, ki jih prodajajo v različnih trgovinah s športno prehrano, medtem ko se kofein v različnih sestavinah pojavlja v prehranskih dopolnilih, ki jih lahko kupimo v večini specializiranih trgovin in lekarnah. Kofein v čisti obliki vsebuje 10,0% izbranih prehranskih dopolnil, vendar moramo pri tem upoštevati, da se nahaja tudi v sestavinah, ki smo jih

omenili že prej. Skupno smo ga torej zasledili v 72,5% vseh izbranih prehranskih dopolnil. Podatke o deležu vseh že omenjenih sestavin v izbranih prehranskih dopolnilih smo prikazali v Grafih 2 in 3 (Priloga III). Ljudje, ki vsakodnevno uživajo zdravila, morajo biti pozorni tudi na možne interakcije med zdravilnimi učinkovinami in prehranskimi dopolnili. Med pregledom literature smo našli podatke o interakcijah med različnimi sestavinami prehranskih dopolnil in antidepresivi, analgetiki, antikoagulanti, antagonisti  $\beta$  receptorjev, statini, ACE inhibitorji, inhibitorji aromataze, diuretiki, itd. Med pregledanimi sestavinami jih 12 (30,0%) lahko stopa v interakcije z zdravili ali drugimi sestavinami prehranskih dopolnil, vendar pa moramo pri tem omeniti, da so bili podatki za 4 (10,0 %) izmed omenjenih 12 sestavin pridobljeni le s študijami na živalih. Vse interakcije smo zbrali v Preglednici 27, deleže teh sestavin pa predstavili v Grafu 12 (Priloga V). Poleg tega lahko nekatere od sestavin prehranskih dopolnil vplivajo na določene rezultate testov. Tako smo našli primer prehranskega dopolnila, ki je vsebovalo grenko pomarančo in 1,3-dimetilamilamin (DMAA). Pacient, ki ga je užival je imel lažno pozitiven test na amfetamine. (126)

V Preglednici 26 (Priloga V) smo zbrali tudi sestavine tistih prehranskih dopolnila, ki se jim je dobro izogniti v času nosečnosti. Za ostale sestavine prehranskih dopolnil nismo našli podatkov o njihovi toksičnosti med nosečnostjo, vendar to seveda ne pomeni, da so popolnoma varna. Nekatero sestavino prehranskih dopolnil lahko povzročijo hude NU že pri zdravih ljudeh in nenosečih uporabnicah, poleg tega pa tovrstni izdelki nimajo opravljenih študij varnosti, zato nosečnicam ne priporočamo njihove uporabe.

Ker sestave prehranskih dopolnil ne preverjajo so pogosto kontaminirana z različnimi snovmi. V magistrski nalogi smo omenili dva primera NU, ki sta bila posledica tovrstne kontaminacije z različnimi snovmi. (75, 109)

Ponovno moramo poudariti, da prehranska dopolnila nimajo opravljenih študij o vsebnosti in varnosti, zato je pri njihovi uporabi potrebna previdnost. Dobro moramo pretehtati koristi in tveganja uporabe prehranskih dopolnil za hujšanje. Veliko že zgoraj omenjenih prehranskih dopolnil se je v različnih raziskavah izkazalo za učinkovite, vendar pa ne tudi nujno varne. Farmacevti, ostali zdravstveni delavci in prodajalci prehranskih dopolnil za hujšanje bi morali biti dobro seznanjeni z najpogostejšimi NU in nanje opozoriti uporabnike oz. kupce. Dobro bi bilo tudi, da bi poznali najpogostejše interakcije, ki se lahko pojavijo ob sočasnem uživanju zdravil in prehranskih dopolnil. Tu je potrebno še posebej poudariti vlogo farmacevta pri svetovanju o primernem prehranskem dopolnilu. Z bolniki bi se moral

pogovoriti o njihovem zdravstvenem stanju ter varnosti sočasnega uživanja zdravil in prehranskih dopolnil. Le na tak način namreč lahko skupaj izberemo najprimernejše prehransko dopolnilo.

## 5. SKLEP

Pred začetkom raziskovalnega dela smo postavili 8 hipotez, ki smo jih navedli v poglavju Namen dela. Od tega smo jih prvih pet potrdili, zadnje tri pa zavrnili.

V okviru magistrske naloge smo na podlagi ugotovljenih rezultatov prišli do naslednjih zaključkov:

- Izbrana prehranska dopolnila, prisotna na slovenskem trgu, vsebujejo v povprečju 5,25 sestavin. Največ (20,0% izbranih prehranskih dopolnil) jih vsebuje 3 sestavine, sledijo tista z 2 (17,5% izbranih prehranskih dopolnil) in le 1 sestavino (15,0% izbranih prehranskih dopolnil). Po eno izbrano prehransko dopolnilo pa vsebuje 5, 9, 10, 11, 23 ali 26 sestavin.
- Najpogostejša sestavina v izbranih prehranskih dopolnil je zeleni čaj, ki se nahaja v 25,0% izdelkov. Sledijo mu zelena kava (v 20,0% izbranih prehranskih dopolnil) in grozdne peške (v 15,0% izbranih prehranskih dopolnil).
- Podatke o vsebnosti posameznih sestavin lahko interpretiramo tudi drugače. Če bi k številu prehranskih dopolnil, ki vsebujejo kofein, prišteli še tista, ki vsebujejo Sinetrol®, zeleni čaj, guarano, čaj mate in oreščke kola bi dobili podatek, da se kofein nahaja v 29 (72,5%) izbranih prehranskih dopolnilih. Kofein je torej ena izmed glavnih sestavin prehranskih dopolnil.
- Kar 45,0% pregledanih sestavin, ki jih vsebujejo izbrana prehranska dopolnila je učinkovitih na ljudeh, 42,5% na živalih, 5,0% pa v pogojih *in vitro*. Štirje odstotki sestavin pa so hkrati učinkoviti na ljudeh in na živalih
- Med izbranimi prehranskimi dopolnili je učinkovitih 72,5% tistih z več sestavinami in le 10,0% tistih z eno samo sestavino. Seveda moramo pri tem upoštevati tudi dejstvo, da le 15,0% izbranih prehranskih dopolnil vsebuje 1 sestavino.
- *Coleus forskohlii*, kajenski čili, CLA, omega-3 maščobne kisline in beli fižol so v študijah na ljudeh izkazali učinkovitost v nižjih odmerkih, kot pa jih najdemo v prehranskih dopolnilih na slovenskem trgu. Za omenjene sestavine lahko torej z večjo gotovostjo trdimo, da so učinkovita.
- Sestavine kot so: javanski čaj, L-karnitin, bela vrba, bela murva, acerola, črni bezeg, artičoka, ananas, šparglji in kumare so bile neučinkovite v raziskavah na živalih in/ali ljudeh ali pa so izkazale učinkovitost le v kombinacijah ali v pogojih *in vitro* oz. so



imele samo hipoglikemično in/ali hipolipemično delovanje. Zanje omenjene sestavine tako lahko z večjo gotovostjo trdimo, da so neučinkovite.

- Polovica pregledanih sestavin izbranih prehranskih dopolnil ugodno vpliva na različne komponente metabolnega sindroma, saj lahko znižajo koncentracije glukoze in različnih vrst holesterola v krvi ali izboljšajo vrednosti krvnega tlaka.
- Kljub temu, da prehranska dopolnila večinoma vsebujejo različne izvlečke rastlin oz. naravne snovi, imajo lahko toksične. Med izbranimi prehranskimi dopolnili, jih 87,5% vsebuje vsaj 1 sestavino, ki lahko povzroči NU.
- Po številu možnih oz. dokazanih NU vodita zeleni čaj in johimbin. Prvi se nahaja v največjem, 25,0% deležu izbranih prehranskih dopolnil, drugi pa v 5,0% izbranih prehranskih dopolnil.
- Nekaj sestavin prehranskih dopolnil za hujšanje vstopa v interakcije z zdravili in drugimi prehranskimi dopolnili. Med pregledanimi sestavinami, jih glede na zbrane podatke o njihovih NU, 12 (30,0%) v izbranih prehranskih dopolnilih, lahko interagira zdravilnimi učinkovinami ali drugimi prehranskimi dopolnili. Podatke za 4 (10,0%) od omenjenih 12 sestavin izvirajo izključni iz raziskav na živalih.
- Verjetnost pojava različnih toksičnih učinkov je večja pri uporabi tistih prehranskih dopolnil, ki vsebujejo več sestavin z različnimi toksičnimi učinki.
- Največ resnejših toksičnih učinkov smo zasledili pri tistih sestavinah prehranskih dopolnil, ki imajo simpatomimetično delovanje (johimbin, kofein, grenka pomaranča oz. sinefrin, guarana). Te se najpogosteje nahajajo v prehranskih dopolnilih, ki jih lahko kupimo v fizičnih in spletnih trgovinah s športno prehrano.
- Jemanje prehranskih dopolnil za zmanjševanje telesne mase ima boljši učinek, če uporabnik sočasno spremeni življenjski slog, kar pomeni, da poveča telesno aktivnost in se začne bolj zdravo prehranjevati.

## 6. LITERATURA

1. Pravilnik o prehranskih dopolnilih, Uradni list Republike Slovenije; <https://www.uradni-list.si/1/content?id=114231>, dostopno dne 3.10.2015
2. Direktiva 2002/46/ES evropskega parlamenta in sveta z dne 10. junij 2002 o približevanju zakonodaj držav članic o prehranskih dopolnilih, Uradni list evropskih skupnosti; <http://eur-lex.europa.eu/legalcontent/SL/TXT/HTML/?uri=CELEX:32002L0046&from=SL>, dostopno dne 2.4.2016
3. Zakon o zdravstveni ustreznosti živil in izdelkov ter snovi, ki prihajajo v stik z živilom, Uradni list RS; <http://www.pisrs.si/Pis.web/pregledPredpisa?id=ZAKO1381>, dostopno dne 2.4.2016
4. Uredba (ES) št. 178/2002 Evropskega parlamenta in Sveta z dne 28. januarja 2002 o določitvi splošnih načel in zahtevah živilske zakonodaje, ustanovitvi Evropske agencije za varnost hrane in postopkih, ki zadevajo varnost hrane; <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CONSLEG:2002R0178:20060428:SL:PDF>, dostopno dne 2.4.2016
5. Napotki s področja prehranskih dopolnil; [http://www.mz.gov.si/fileadmin/mz.gov.si/pageuploads/javno\\_zdravje\\_2014/napotki\\_s\\_podrocja\\_prehranskih\\_dopolnil\\_2015.pdf](http://www.mz.gov.si/fileadmin/mz.gov.si/pageuploads/javno_zdravje_2014/napotki_s_podrocja_prehranskih_dopolnil_2015.pdf), dostopno dne 16.10.2015
6. Smernice za opredelitev izdelkov, ki lahko hkrati sodijo v opredelitev zdravila in izdelka, ki je predmet drugih predpisov za uporabo pri ljudeh; [http://www.jazmp.si/fileadmin/datoteke/dokumenti/SRZH/Opredelitev\\_izdelkov/smernice\\_nacionalne.pdf](http://www.jazmp.si/fileadmin/datoteke/dokumenti/SRZH/Opredelitev_izdelkov/smernice_nacionalne.pdf), dostopno dne 15.12.2015
7. Spletna stran <http://www.hujsanje.info/nevarnost-prehranskih-dopolnil-za-hujsanje.html>, dostopna dne 3.10.2015
8. Zakon o zdravilih, Uradni list RS; <https://www.uradni-list.si/1/content?id=116550>, dostopno dne 15.12.2016
9. Spletna stran <http://www.nijz.si/sl/prioritetni-dejavniki-tveganja-v-hrani-v-sloveniji-priority-risk-factors-in-food-in-slovenia>, dostopna dne 3.10.2015
10. Spletna stran <https://www.anses.fr/en/content/national-nutrivigilance-scheme>, dostopna dne 3.10.2015
11. Spletna stran <http://www.fda.gov/Drugs/ResourcesForYou/Consumers/BuyingUsingMedicineSafely/M>

[educationHealthFraud/ucm461264.htm?source=govdelivery&utm\\_medium=email&utm\\_source=govdelivery](http://www.educationHealthFraud/ucm461264.htm?source=govdelivery&utm_medium=email&utm_source=govdelivery), dostopna dne 3.10.2015

12. Spletna stran

<https://www.swissmedic.ch/marktueberwachung/00135/00136/00140/00142/00143/00144/03233/index.html?lang=en>, dostopna dne 2.4.2016

13. Devalaraja S, Jain S, Yadav H: Exotic fruits as therapeutic complements for diabetes, obesity and metabolic syndrome. *Food Res Int* 2011; 44(7): 1856–1865.

14. Spletna stran <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>, dostopna dne 7.10.2015.

15. Mohamed GA, Ibrahim SRM, Elkhayat ES, El Dine RS: Natural anti-obesity agents. *Bulletin of Faculty of Pharmacy, Cairo University* 2014; 52: 269–284.

16. Ribarič S. s sodelavci: Temelji patološke fiziologije, 2.izdaja, Medicinska fakulteta, Inštitut za patološko fiziologijo, Ljubljana, 2011: 76-8.

17. Vafa M, Mohammadi F, Shidfar F, Sormagh MS, Heidari I, Golestan B, Amiri F: Effects of cinnamon consumption on glycemic status, lipid profile and body composition in type 2 diabetic patients. *Int J Prev Med* 2012; 3(8): 531–536.

18. Tentolouris N, Liatis S, Katsilambros N: Sympathetic system activity in obesity and metabolic syndrome. *Ann N Y Acad Sci* 2006; 1083: 129-52.

19. Kershaw, EE, Flier JS: Adipose tissue as an endocrine organ. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2004; 89(6): 2548–2556.

20. Coelho M, Oliveira T, Fernandes R: Biochemistry of adipose tissue: an endocrine organ. *Arch Med Sci* 2013; 9(2): 191-200.

21. Clain DJ, Lefkowitz JH: Fatty liver disease in morbid obesity. *Gastroenterol Clin North Am* 1987; 16(2): 239-52.

22. Leddy MA, Power ML, Schulkin J: The impact of maternal obesity on maternal and fetal health. *Rev Obstet Gynecol* 2008; 1(4): 170–178.

23. Sam S: Obesity and polycystic ovary syndrome. *Obes Manag* 2007; 3(2): 69–73.

24. Vucenik I, Stains JP: Obesity and cancer risk: evidence, mechanisms, and recommendations. *Ann N Y Acad Sci* 2012; 1271: 37-43.

25. Scheinfeld NS, Parish DH, Parish LC: A primer of skin diseases associated with obesity. *Expert Rev Dermatol* 2007; 2(4): 409-415.

26. Anandacoomarasamy A, Caterson I, Sambrook P, Fransen M, March L: The impact of obesity on the musculoskeletal system. *International Journal of Obesity* 2008; 32: 211–222.

27. Spletna stran <http://www.mojfitnes.com/kako-izracunati-koliko-kalorij-potrebujemo.html>, dostopna dne 26.10.2015
28. Maguire T, Haslam D: The obesity epidemic and its management, 1.izdaja, Pharmaceutical Press, London, 2009: 239.
29. Spletna stran <http://www.lekarnar.com/izdelki/pomeol-medical-acti-ball-90-kapsul>, dostopna dne 5.4.2016
30. Spletna stran <http://www.lekarnar.com/izdelki/formoline-1112-tablete>, dostopna dne 5.4.2016
31. Spletna stran <http://www.lekarnar.com/izdelki/xl-s-medical-180-tablet>, dostopna dne 5.4.2016
32. Spletna stran <http://www.lekarnar.com/izdelki/obesimed-kapsule-za-zdravljenje-prekomerne-telesne-teze>, dostopna dne 5.4.2016
33. Spletna stran <http://www.lekarnar.com/izdelki/zerodiet-magnetna-terapija-za-hujsanje>, dostopna dne 5.4.2016
34. Spletna stran <https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/1746/SPC/Xenical+120mg+hard+capsules/>, dostopna 28.10.2015
35. Spletna stran <http://www.viva.si/Operativni-posegi-Kirurgija/8697/Biatri%C4%8Dna-kirurgija-S-kirur%C5%A1ko-pomo%C4%8Djo-do-vitke-postave>, dostopna dne 4.4.2016.
36. Spletna stran <http://www.smartbmiccalculator.com/why-sbmic.html>, dostopna dne 28.04.2016
37. Spletna stran <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>, dostopna dne 12.11.2014
38. Spletna stran <http://www.sciencedirect.com/>, dostopna dne 12.11.2014
39. Spletna stran <https://www.springer.com/gp/adis/products-services/adisinsight-databases/pharmacovigilance>, dostopna dne 10.01.2016
40. Morimotoa C, Satohb Y, Harab M, Inoueb S, Tsujitae T, Okudad H: Anti-obese action of raspberry ketone. Life Sciences 2005; 77: 194–204.
41. Bredsdorff L, Wedeby EB, Nikolov NG, Hallas-Møller T, Pilegaard K: Potential adverse effects of raspberry ketone sold as food supplement. Abstracts / Toxicology Letters 2014; 229S: S40–S252.
42. Ogawa Y, Akamatsu M, Yudai Hotta Y, Hosoda A, Tamura H: Effect of essential oils, such as raspberry ketone and its derivatives, on antiandrogenic activity based on *in vitro* reporter gene assay. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 2010; 20: 2111–2114.

43. Whigham LD, Watras AC, Schoeller DA: Efficacy of conjugated linoleic acid for reducing fat mass: a meta-analysis in humans. *Am J Clin Nutr* 2007; 85: 1203–11.
44. Kennedy A, Martinez K, Schmidt S, Mandrup S, LaPointa K, McIntosh M: Antiobesity mechanisms of action of conjugated linoleic acid. *Journal of Nutritional Biochemistry* 2010; 21: 171–179.
45. Larsen TM, Toubro S, Astrup A: Efficacy and safety of dietary supplements containing CLA for the treatment of obesity: evidence from animal and human studies. *Journal of Lipid Research* 2003; 44: 2234-2241.
46. Blankson H, Stakkestad JA, Fagertun H, Thom E, Wadstein J, Gudmundsen O: Conjugated linoleic acid reduces body fat mass in overweight and obese humans. *The Journal of Nutrition* 2000: 2943-2948.
47. Nortadas R, Barata J: Fulminant hepatitis during self-medication with conjugated linoleic acid. *Annals of Hepatology* 2012; 11(2): 265-267.
48. Ramos R, Mascarenhas J, Duarte P, Vicente C, Casteleiro C: Conjugated linoleic acid-induced toxic hepatitis: first case report. *Digestive Diseases and Sciences* 2009; 54(5): 1141-1143.
49. Whigham LD, O'Shea M, Mohede ICM, Walaski HP, Atkinson RL: Safety profile of conjugated linoleic acid in a 12-month trial in obese humans. *Food and Chemical Toxicology* 2004; 42: 1701–1709.
50. Masters N, McGuire MA, Beerman KA, Dasgupta N, McGuire MK: Maternal supplementation with CLA decreases milk fat in humans. *Lipids* 2002; 37: 133–138.
51. Risérus U, Arner P, Brismar K, Vessby B: Treatment with dietary trans10cis12 conjugated linoleic acid causes isomer-specific insulin resistance in obese men with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2002; 25(9): 1516-1521.
52. Syvertsen C, Halse J, Hoivik HO, et al. The effect of 6 months supplementation with conjugated linoleic acid on insulin resistance in overweight and obese. *Int J Obes (Lond)* 2006.
53. Wanders AJ, Leder L, Banga JD, Katan MB, Brouwer IA: A high intake of conjugated linoleic acid does not affect liver and kidney function tests in healthy human subjects. *Food and Chemical Toxicology* 2010; 48: 587–590.
54. Ogden CL, Fryar CD, Carroll MD, Flegal KM, Division of Health and Nutrition Examination Surveys: Mean body weight, height, and body mass index, United States 1960–2002. *Advance data from vital and health statistics* 2004; (347).

55. Nakajima VM, Macedo GA, Macedo JA: Citrus bioactive phenolics: Role in the obesity treatment. *LWT - Food Science and Technology* 2014; 59: 1205-1212.
56. Dallas C, Gerbi A, Elbez Y, Caillard P, Zamaria N, Cloarec M: Clinical study to assess the efficacy and safety of a citrus polyphenolic extract of red orange, grapefruit, and orange (Sinetrol-XPur) on weight management and metabolic parameters in healthy overweight individuals. *Phytother Res* 2014; 28(2): 212-8.
57. Cases J, Romain C, Dallas C, Gerbi A, Rouanet JM: A 12-week randomized double-blind parallel pilot trial of Sinetrol XPur on body weight, abdominal fat, waist circumference, and muscle metabolism in overweight men *Int J Food Sci Nutr* 2015; 66(4): 471-7.
58. Dallas C, Gerbi A, Tenca G, Juchaux F, Bernard F-X: Lipolytic effect of a polyphenolic citrus dry extract of red orange, grapefruit, orange (SINETROL) in human body fat adipocytes. Mechanism of action by inhibition of cAMP-phosphodiesterase (PDE). *Phytomedicine* 2008; 15: 783–792.
59. Arafat OM, Thama SY, Sadikuna A, Zharia I, Haughtonb PJ, Asmawia MZ: Studies on diuretic and hypouricemic effects of *Orthosiphon stamineus* methanol extracts in rats. *Journal of Ethnopharmacology* 2008; 118: 354–360.
60. Wright CI, Van-Buren L, Kroner CI, Koning MMG: Herbal medicines as diuretics: A review of the scientific evidence. *Journal of Ethnopharmacology* 2007; 114: 1–31.
61. Yuliana et al.: Adenosine A1 receptor binding activity of methoxy flavonoids from *Orthosiphon stamineus Benth.* *Planta Med* 2009; 75: 132–136.
62. Choi YJ, Park SY, Kim JY, Won KC, Kim BR, Son JK, Lee SH, Kim YW: Combined treatment of betulinic acid, a PTP1B inhibitor, with *Orthosiphon stamineus* extract decreases body weight in high-fat-fed mice. *J Med Food* 2013; 16(1): 2-8.
63. Mohamed EA, Lim CP, Ebrika OS, Asmawi MZ, Sadikun A, Yam MF: Toxicity evaluation of a standardised 50% ethanol extract of *Orthosiphon stamineus*. *J Ethnopharmacol.* 2011; 133(2): 358-63.
64. Hayamizu K, Ishii Y, Kaneko I, Shen M, Okuhara Y, Shigematsu N, Tomi H, Furuse M, Yoshino G, Shimasaki S: Effects of *Garcinia cambogia* (hydroxycitric acid) on visceral fat accumulation: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Current Therapeutic Research* 2003; 64(8): 551-567.
65. Preuss HG, Bagchi D, Bagchi M, Sanyasi Rao CV, Satyanarayana S, Dipak K, Dey DK: Efficacy of a novel, natural extract of (–)-hydroxycitric acid (HCA-SX) and a combination of HCA-SX, niacinbound chromium and *Gymnema sylvestre* extract in weight management in human volunteers: A pilot study. *Nutrition Research* 2004; 24: 45–58.

66. Soni MG, Burdock GA, Preuss HG, Stohs SJ, Ohia SE, Bagchi D: Safety assessment of (-)-hydroxycitric acid and Super CitriMax®, a novel calcium/potassium salt. *Food and Chemical Toxicology* 2004; 42: 1513–1529.
67. Spletna stran <http://www.fda.gov/ForConsumers/ConsumerUpdates/ucm152152.html> dostopna dne 20.5.2015
68. Allen SF, Godley RW, Evron JM, Heider A, Nicklas JM, Thomas MP: Acute necrotizing eosinophilic myocarditis in a patient taking *Garcinia cambogia* extract successfully treated with high-dose corticosteroids. *Canadian Journal of Cardiology* 2014; 30(2): 1732e13-1732e15.
69. Lopez AM, Kornegay J, Hendrickson RG: Serotonin toxicity associated with *Garcinia cambogia* over-the-counter supplement. *Journal of Medical Toxicology - official journal of the American College of Medical Toxicology* 2014; 10(4): 399-401.
70. Mattes RD, Bormann L: Effects of (-)-hydroxycitric acid on appetitive variables. *Physiology & Behavior* 2000; 71: 87-94.
71. Farinelli DG, Antunes GN, Nazato DM, Stella LC, Fraige F, Loureiro FZ: Liver transplantation due to medicine interaction between antithyroid drug and phytotherapics. 92nd Annual Meeting of the Endocrine Society 2010; abstr. P2-616.
72. Rashid NN, Grant J: Hydroxycut hepatotoxicity. *Medical Journal of Australia* 2010; 192(3): 173-174.
73. Kalupahana NS, Claycombe KJ, Moustaid-Moussa N: (n-3) Fatty acids alleviate adipose tissue inflammation and insulin resistance: mechanistic insights. *Adv. Nutr* 2011; 2: 304–316.
74. Haller CA, MDa, Kearney T, Bent S, Ko R, Benowitz NL, Olson K: Dietary supplement adverse events: report of a one-year poison center surveillance project. *Journal of Medical Toxicology* 2008; 4(2): 84-92.
75. Barton AL, McLean B: An unusual case of peripheral neuropathy possibly due to arsenic toxicity secondary to excessive intake of dietary supplements. *Annals of Clinical Biochemistry* 2013; 50(5): 496-500.
76. Chang Chien GC, McCormick Z, Araujo M, Candido KD: The potential contributing effect of ketorolac and fluoxetine to a spinal epidural hematoma following a cervical interlaminar epidural steroid injection: A case report and narrative review. *Pain Physician* 2014; 17(3): E385-E395.

77. Villani AM, Crotty M, Cleland LG, James MJ, Fraser RJ, Cobiac L, Miller MD: Fish oil administration in older adults: is there potential for adverse events? A systematic review of the literature. *BMC Geriatrics* 2013; 13: 41.
78. Kunešová M, Braunerová R, Hlavatý P, Tvrzická E, B. Staňková B, Škrha J, Hilgertová J, Hill M, Kopecký J, Wagenknecht M, Hainer V, Matoulek M, Pařízková J, Žák A, Svačina Š: The influence of n-3 polyunsaturated fatty acids and very low calorie diet during a short-term weight reducing regimen on weight loss and serum fatty acid composition in severely obese women. *Physiol. Res* 2006; 55: 63-72.
79. Buckley JD, Howe PRC: Long-chain omega-3 polyunsaturated fatty acids may be beneficial for reducing obesity - a review. *Nutrients* 2010; 2: 1212-1230.
80. DeFina LF, Marcoux LG, Devers SM, Cleaver JP, Willis BL: Effects of omega-3 supplementation in combination with diet and exercise on weight loss and body composition. *Am J Clin Nutr* 2011; 93: 455–62.
81. DelRosso L, McCarty DE, Hoque R: "Why did my CPAP beat me up?" Bilateral periorbital ecchymosis associated with continuous positive airway pressure therapy. *Journal of Clinical Sleep Medicine* 2012; 8(6): 730-2.
82. Camacho S, Michlig S, Senarclens-Bezençon C, Meylan J, Meystre J, Pezzoli M, Markram H, Coutre J: Anti-obesity and anti-hyperglycemic effects of cinnamaldehyde via altered ghrelin secretion and functional impact on food intake and gastric emptying. *Scientific reports*. 2015; 5: 7919.
83. Qin B, Panickar KS, Anderson RA: Cinnamon: Potential role in the prevention of insulin resistance, metabolic syndrome, and type 2 diabetes. *Journal of Diabetes Science and Technology* 2010; 4(3): 685-693.
84. Urugoda CR: Asthma and other symptoms in cinnamon workers. *British Journal of Industrial Medicine* 1984; 41: 224-227.
85. Couturier K, Batandier C, Awada M, Hininger-Favier I, Canini F, Anderson RA, Lerverve X, Roussel AM: Cinnamon improves insulin sensitivity and alters the body composition in an animal model of the metabolic syndrome. *Arch Biochem Biophys* 2010; 501(1): 158-61.
86. Brancheau D, Patel B, Zughaib M: Do cinnamon supplements cause acute hepatitis? *American Journal of Case Reports* 2015; 16: 250-254.
87. Yamaoka T, Bae S, Takenaka M, Shimizu K, Sato S: A case of anaphylactic shock due to cinnamon cortex. *Nishinohon Journal of Dermatology* 2008; 70(2): 180-182.
88. Jeukendrup AE, Randell R: Fat burners: nutrition supplements that increase fat metabolism. *Obesity reviews* 2011; 12: 841–851.



89. Villani RG, Gannon J, Self M, Rich PA: L-Carnitine supplementation combined with aerobic training does not promote weight loss in moderately obese women. *Int J Sport Nutr Exerc Metab* 2000; 10(2): 199-207.
90. Heinonen OJ: Carnitine and physical exercise *Sports Med* 1996; 22(2): 109-32.
91. Karlic H, Lohninger A: Supplementation of L-carnitine in athletes: does it make sense? *Nutritio* 2004; 20(7-8): 709-15.
92. Elmslie JL, Porter RJ, Joyce PR, Hunt PJ, Mann JI: Carnitine does not improve weight loss outcomes in valproate-treated bipolar patients consuming an energy-restricted, low-fat diet. *Bipolar Disord* 2006; 8(5 Pt 1): 503-7.
93. Saper RB, Eisenberg DM, Phillips RS: Common dietary supplements for weight loss. *American Family Physician* 2004; 70(1): 1731-1738.
94. Hathcock JN, Shao A: Risk assessment for carnitine. *Regul Toxicol Pharmacol* 2006 ; 46(1): 23-8.
95. Antonio J, Colker CM, Torina GC, Shi Q, Brink W, Kalman D: Effects of a standardized guggulsterone phosphate supplement on body composition in overweight adults: a pilot study. *Current Therapeutic Research* 1999; 60(4): 220-227.
96. Nadeem S: Synergistic effect of *Commiphora mukul* (gum resin) and *Lagenaria siceraria* (fruit) extracts in high fat diet induced obese rats. *Asian Pacific Journal of Tropical Disease* 2012: S883-S886.
97. Bellamkonda R, Rasineni K, Singareddy SR, Kasetti RB, Pasurla R, Chippada AR, Desireddy S: Antihyperglycemic and antioxidant activities of alcoholic extract of *Commiphora mukul* gum resin in streptozotocin induced diabetic rats. *Pathophysiology* 2011; 18: 255–261.
98. Panda S, Kar A: Gugulu (*Commiphora mukul*) induces triiodothyronine production: possible involvement of lipid peroxidation. *Life Sciences* 1999; 65(2): 137-141.
99. Shen T, Li G-H, Wanga X-N, Lou H-X: The genus *Commiphora*: A review of its traditional uses, phytochemistry and pharmacology. *Journal of Ethnopharmacology* 2012; 142: 319–330.
100. Auvichayapat P, PrapoChanung M, Tunkamnerdthai O, Sripanidkulchai B, Auvichayapat N, Thinkhamrop B, Kunhasura S, Wongpratoom S, Sinawat S, Hongprapas P: Effectiveness of green tea on weight reduction in obese Thais: A randomized, controlled trial. *Physiology & Behavior* 2008; 93: 486–491.

101. Takami S, Imai T, Hasumura T, Cho Y-M, Onose J, Hirose M: Evaluation of toxicity of green tea catechins with 90-day dietary administration to F344 rats. *Food and Chemical Toxicology* 2008; 46: 2224–2229
102. Westerterp-Plantenga MS: Green tea catechins, caffeine and body-weight regulation. *Physiology & Behavior* 2010; 100: 42-46.
103. Hsu C-H, Tsai T-H, Kao Y-H, Hwang K-C, Tseng T-Y, Chou P: Effect of green tea extract on obese women: A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Clinical Nutrition* 2008; 27.
104. Verhelst X, Burvenich P, Van Sassenbroeck D, Gabriel C, Lootens M, Baert D: Acute hepatitis after treatment for hair loss with oral green tea extracts (*Camellia Sinensis*). *Acta Gastroenterologica Belgica* 2009; 72(2): 262-264.
105. Mazzanti G, Menniti-Ippolito F, Moro PA, Cassetti F, Raschetti R, Santuccio C, Mastrangelo S: Hepatotoxicity from green tea: a review of the literature and two unpublished cases. *European Journal of Clinical Pharmacology* 2009; 65(4): 331-341.
106. Molinari M, Watt KDS, Kruszyna T, Nelson R, Walsh M, Huang W-Y, Nashan B, Peltekian K: Acute liver failure induced by green tea extracts: case report and review of the literature. *Liver Transplantation* 2006; 12(12): 1892-1895.
107. Health Canada: Green tea extract (Green Lite): suspected association with hepatotoxicity: *Canadian Adverse Reaction Newsletter* 2007; 17(1): 3.
108. Pillukat MH, Bester C, Hensel A, Lechtenberg M, Petereit F, Beckebaum S, Muller K-M, Schmidt HHJ: Concentrated green tea extract induces severe acute hepatitis in a 63-year-old woman - A case report with pharmaceutical analysis. *Journal of Ethnopharmacology* 2014; 155(1): 165-170.
109. Warner JV, Morton AP, Hall AJ, Henman MG, Pool LF: Internet slimming, thyrotoxicosis and the liver. *Medical Journal of Australia* 2014; 200(7): 419-20.
110. Krishna YR, Mittal V, Grewal P, Fiel M, Schiano T: Acute liver failure caused by 'fat burners' and dietary supplements: a case report and literature review. *Canadian Journal of Gastroenterology* 2011; 25(3): 157-60.
111. Kim JB, Moon W, Park SJ, Park MI, Kim K-J, Lee JN, Kang SJ, Jang LL, Chang HK: Ischemic colitis after mesotherapy combined with anti-obesity medications. *World Journal of Gastroenterology* 2010; 16(12): 1537-1540.
112. Werba JP, Girolini M, Cavalca V, Nava MC, Tremoli E, Dal Bo L: The effect of green tea on simvastatin tolerability. *Annals of Internal Medicine* 2008; 149(4): 286-287.

113. Sarma DN, Barrett ML, Chavez ML, Gardiner P, Ko R, Mahady GB, Marles RJ, Pellicore LS, Giancaspro GI, Low Dog T: Safety of green tea extracts: a systematic review by the US pharmacopeia. *Drug Safety* 2008; 31(6): 469-484.
114. Misaka S, Yatabe J, Muller F, Takano K, Kawabe K, Glaeser H, Yatabe MS, Onoue S, Werba JP, Watanabe H, Yamada S, Fromm MF, Kimura J: Green tea ingestion greatly reduces plasma concentrations of nadolol in healthy subjects. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 2014.
115. Liver effects from capsules containing green tea. *Information Fran Lakemedelsverket* 2003; 14(3): 73.
116. Spletna stran <http://livertox.nih.gov/Narajo.html>, dostopna dne 28.04.2016
117. Stohs SJ, Preussb HG: Stereochemical and pharmacological differences between naturally occurring p-synephrine and synthetic p-synephrine. *Journal of functional foods* 2012; 4: 2–5.
118. Rossato LG, era Marisa Costa VM, Limberger RP, de Lourdes Bastos M, Remião F: Synephrine: From trace concentrations to massive consumption in weight-loss. *Food and Chemical Toxicology* 2011; 49: 8–16.
119. Hansen DK, George NI, White GE, Pellicore LS, Abdel-Rahman A, Fabricant D and Food and Drug Administration: Physiological effects following administration of *Citrus aurantium* for 28 days in rats. *Toxicology and Applied Pharmacology* 2012; 261: 236–247.
120. Verpeut JL, Walters AL, Bello NT: *Citrus aurantium* and *Rhodiola rosea* in combination reduce visceral white adipose tissue and increase hypothalamic norepinephrine in a rat model of diet-induced obesity. *Nutrition research* 2013; 33: 503–512.
121. Gange CA, Madias C, Felix-Getzik EM, Weintraub AR, Estes NAM: Variant angina associated with bitter orange in a dietary supplement. *Mayo Clin Proc* 2006; 81: 545–548.
122. Bouchard NC, Howland MA, Greller HA, Hoffman RS, Nelson LS: Ischemic stroke associated with use of an ephedra-free dietary supplement containing synephrine. *Mayo Clin Proc* 2005; 80(4): 541-5.
123. Thomas JE, Munir JA, McIntyre P., Ferguson MA: STEMI in a 24-yearsold man after use of a synephrine-containing dietary supplement: a case report and review of the literature. *J Text Heart Inst* 2009; 36: 586–590.
124. Nykamp DL, Fackih MN, Compton AL: Possible association of acute lateral-wall myocardial infarction and bitter orange supplement. *Ann. Pharmacother* 2004; 38: 812–816.

125. Stephensen TA, Sarlay R Jr: Ventricular fibrillation associated with use of synephrine containing dietary supplement. *Mil Med* 2009; 174(12): 1313-9.
126. Łukasik-Głębocka M, Sommerfeld K, Tezyk A, Zielińska-Psuja B: Acute poisoning with weight-loss dietary supplement falsely suggesting the use of amphetamine. *Przegl Lek* 2013; 70(10): 880-3.
127. The Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency. MHRA warns public of potentially-dangerous sports supplements. Media Release 2012.
128. Rodrigues M, Alves G, Lourenço N, Falcão A: Herb-drug interaction of *Paullinia cupana* (guarana) seed extract on the pharmacokinetics of amiodarone in rats. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine* 2012.
129. Palma CGL, Cruz F, Lera AT, Lerner T, Oliveira MM, Borta TM, Barbosa RP, Brito GM, Guazzelli CA, Del Giglio A: Guarana (*Paullinia cupana*) improves anorexia in patients with advanced cancer. *Supportive Care in Cancer* 2014; 22 (Suppl. 1): S139.
130. Uekusa K, Ono T, Hayashida M, Nihira M, Ohno Y. GC/MS analysis of an herbal dietary supplement containing ephedrine. *Legal Medicine* 2009; 11 (Suppl. 1): S573-5.
131. Boozer CN, Nasser JA, Heymsfield SB, Wang V, Chen G, Solomon JL: An herbal supplement containing Ma Huang-Guarana for weight loss: a randomized, double-blind trial. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001; 25(3): 316-24.
132. Mansi IA, Huang J: Rhabdomyolysis in response to weight-loss herbal medicine. *Am J Med Sci* 2004; 327(6): 356-7.
133. Lima WP, Carnevali Jr LC, Eder R, Costa Rosa LF, Bacchi EM, Seelaender MCL: Lipid metabolism in trained rats: Effect of guarana (*Paullinia cupana* Mart.) supplementation. *Clinical Nutrition* 2005; 24, 1019–1028.
134. Martinet A, Hostettmann K, Schutz Y: Thermogenic effects of commercially available plant preparations aimed at treating human obesity. *Phytomedicine* 1999; 6(4): 231-238.
135. Silva RDA, Bueno ALS, Gallon CW, Gomes LF, Kaiser S, Pavei C, Ortega GG, Kucharski LC, Parmegiani Jahn MP: The effect of aqueous extract of gross and commercial yerba mate (*Ilex paraguariensis*) on intra-abdominal and epididymal fat and glucose levels in male Wistar rats. *Fitoterapia* 2011; 82: 818–826.
136. Kim HJ, Kob J, Stornic C, Song HJ, Choe YG: Effect of green mate in overweight volunteers: A randomized placebo-controlled human study. *Journal of functional foods* 2012; 4: 287–293.
137. Gambero A, Ribeiro ML: The positive effects of Yerba maté (*Ilex paraguariensis*) in obesity. *Nutrients* 2015; 7: 730-750.

138. De Stefani E, Fierro L, Correa P, Fontham E, Ronco A, Larrinaga M, Balbi J, Mendilaharsu M: Mate drinking and risk of lung cancer in males: a case-control study from Uruguay. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention* 1996; 5(7): 515-519.
139. de Andrade F, de Albuquerque c,d, CAC, Maraschin M, da Silva EL: Safety assessment of yerba mate (*Ilex paraguariensis*) dried extract: Results of acute and 90 days subchronic toxicity studies in rats and rabbits. *Food and Chemical Toxicology* 2012; 50: 328–334.
140. Santos IS, Matijasevich A, Valle NCJ: Mate drinking during pregnancy and risk of preterm and small for gestational age birth. *The Journal of Nutrition* 2005: 1120-1123.
141. Davoodia SH, Hajimiresmaielb SJ, Ajamic M, Mohseni-Bandpeid A, Ayatollahie SA, Dowlatshahif K, Javedang G, Pazoki-Toroudih H: Caffeine treatment prevented from weight regain after calorie shifting diet induced weight loss. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research* 2014, 13(2): 707-718.
142. Kristel Diepvens K, Klaas R. Westerterp KR, and Margriet S. Westerterp-Plantenga MS: Obesity and thermogenesis related to the consumption of caffeine, ephedrine, capsaicin, and green tea. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2007; 292: R77–R85.
143. Yoshida T, Sakane N, Umekawa T, Kondo M: Relationship between basal metabolic rate, thermogenic response to caffeine, and body weight loss following combined low calorie and exercise treatment in obese women. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1994; 18(5): 345-50.
144. Kim TW, Lee JB: The effects of caffeine ingestion before passive heat loading on serum leptin levels in humans. *Appl Biochem Biotechnol* 2013; 171(5): 1253-61.
145. Astrup A, Breum L, Toubro S, Hein P, Quaade F: The effect and safety of an ephedrine/caffeine compound compared to ephedrine, caffeine and placebo in obese subjects on an energy restricted diet. A double blind trial. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1992; 16(4): 269-77.
146. Pendleton M, Brown S, Thomas C, Odle B: Potential toxicity of caffeine when used as a dietary supplement for weight loss. *J Diet Suppl* 2012; 9(4): 293-8.
147. Haller CA, Meier KH, Olson KR: Seizures reported in association with use of dietary supplements. *Clin Toxicol (Phila)* 2005; 43(1): 23-30.
148. Tama SW, Worcela M, Wyllieb M: Yohimbine: a clinical review: *Pharmacology & Therapeutics* 2001; 91: 215– 243.
149. McCarty MF: Pre-exercise administration of yohimbine may enhance the efficacy of exercise training as a fat loss strategy by boosting lipolysis. *Medical Hypotheses* 2002; 58(6): 491-495.

150. Kucio C, Jonderko K, Piskorska D: Does yohimbine act as a slimming drug? *Isr J Med Sci* 1991; 27(10): 550-6.
151. Ostojic SM. Yohimbine: the effects on body composition and exercise performance in soccer players. *Res Sports Med* 2006; 14(4): 289-99.
152. Kearney T, Tu N, Haller C: Adverse drug events associated with yohimbine-containing products: a retrospective review of the California Poison Control System reported cases. *Ann Pharmacother* 2010; 44(6): 1022-9.
153. Scherr M, Schwerthoeffer D, Froboese T, Castrop F, Bäuml J: Psychiatric effects and side effects of the alpha-2-antagonist yohimbine: a review of literature and case report. *Fortschr Neurol Psychiatr* 2009; 77(10): 585-90.
154. Giampreti A, Lonati D, Locatelli C, Rocchi L, Campailla MT: Acute neurotoxicity after yohimbine ingestion by a body builder *Clin Toxicol (Phila)* 2009; 47(8): 827-9.
155. Health Canada. Health Canada advises consumers not to use unapproved products containing yohimbine or yohimbine bark including Strauss Energy SIX capsules. Internet Document : [2 pages], 11 Apr 2006. Available from: URL: <http://www.hc-sc.gc.ca>
156. Ginsburg BY, Nandindla S, Bomba L, Manini AF: MI After Use Of Yohimbine. *North American Congress of Clinical Toxicology* 2011: abstr. 143.
157. Rotolo MC, Pellegrini M, Solimini R, Pichini S, Pacifici R: "Smart drugs", the new drugs on the web: Two cases of acute intoxication. *Biochimica Clinica* 2014; 38(3): 268-271.
158. Food and Drug Administration: FDA warns consumers not to use the dietary supplement LipoKinetix. 2001.
159. Malaty J, Malaty IA: Hypertensive urgency: An important aetiology of rebound hypertension. *BMJ Case Reports* 2014.
160. Myers A, Barrueto Jr F: Refractory priapism associated with ingestion of yohimbe extract. *Journal of Medical Toxicology - official journal of the American College of Medical Toxicology*. 2009; 5(4): 223-5.
161. Johnson S, Iazzetta J, Dewar C: Severe Raynaud's phenomenon with yohimbine therapy for erectile dysfunction. *The Journal of Rheumatology* 2003; 30(11): 2503-2505.
162. Sandler B, Aronson P: Yohimbine-induced cutaneous drug eruption, progressive renal failure, and lupus-like syndrome. *Urology* 1993; 41: 343-345.
163. Varkey S: Overdose of yohimbine. *BMJ* 1992; 304: 548.
164. Siddiqui MA, More-O'Ferrall D, Hammod RS, Baime RV, Staddon AP s sodelavci: Agranulocytosis associated with yohimbine use. *Archives of Internal Medicine* 1996; 156: 1235-1238.

165. Wylie KR: Yohimibine and sinusitis. *British Journal of Psychiatry* 1996; 169: 384-385.
166. Valli G, Giardina EGV: Benefits, Adverse Effects and Drug Interactions of Herbal Therapies With Cardiovascular Effects. *Journal of the American College of Cardiology* 2002; 39(7): 1083-1095.
167. Jordan J, Sharma AM: Potential for sibutramine yohimbine interaction? *The Lancet* 2003; 361: 1826.
168. Niemenak N, Onomo PE, Fotso, Lieberei R, Ndoumou DO: Purine alkaloids and phenolic compounds in three Cola species and *Garcinia kola* grown in Cameroon. *South African Journal of Botany* 2008; 74: 629–638.
169. Banjoko S, Ogunleye O, Babalola O, Ayoka A: An assessment of potential anorectic, lipolytic and Weight reducing properties of kolanut (*C.nitida*) in Adult wister rats. *Atherosclerosis Supplements* 2011; 12(1): 13–184.
170. Umoren EB, Osim EE, Udoh PB: The comparative effects of chronic consumption of kola nut (*Cola nitida*) and caffeine diets on locomotor behaviour and body weights in mice. *Niger J Physiol Sci* 2009; 24(1) :73-8.
171. Boozer CN, Daly PA, Homel P, Solomon JL, Blanchard D, Nasser JA, Strauss R, Meredith T: Herbal ephedra/caffeine for weight loss: a 6-month randomized safety and efficacy trial. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002; 26(5) :593-604.
172. Ojo GB, Nwoha PU, Ofusori DA, Ajayi SA, Odukoya SA, Ukwenya VO, Bamidele O, Ojo OA, Oluwayinka OP: Microanatomical effects of ethanolic extract of *Cola nitida* on the stomach mucosa of adult Wistar rats. *Afr J Tradit Complement Altern Med* 2009; 7(1): 47-52.
173. Burdock GA, Carabin IG, Crincoli CM: Safety assessment of kola nut extract as a food ingredient *Food Chem Toxicol* 2009; 47(8): 1725-32.
174. Kolade YT, Babalola CP, Olaniyi AA, Scriba GK: Effect of kolanut on the pharmacokinetics of the antimalarial drug halofantrine. *Eur J Clin Pharmacol* 2008; 64(1): 77-81.
175. Spletna stran <http://www.bodieko.si/naravni-aspirin>, dostopna dne 15.09.2015
176. Spletna stran <http://warddeanmd.com/new-research-on-thermogenesis/>, dostopna dne 15.09.2015
177. Steinberg GR, Dandapani M, Grahame Hardie DG: AMPK: mediating the metabolic effects of salicylate-based drugs? *Trends in Endocrinology and Metabolism* 2013; 24(10): 481-487.

178. Daly PA, Krieger DR, Dulloo AG, Young JB, Landsberg L: Ephedrine, caffeine and aspirin: safety and efficacy for treatment of human obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1993; 17(Suppl 1): S73-8.
179. Dulloo AG, Miller DS: Aspirin as a promoter of ephedrine-induced thermogenesis: potential use in the treatment of obesity. *Am J Clin Nutr* 1987; 45: 564-9.
180. Boullata JI, McDonnell PJ, Oliva CD. Anaphylactic reaction to a dietary supplement containing willow bark *Ann Pharmacother* 2003; 37(6): 832-5.
181. Allard T, Wenner T, Greten HJ, Efferth T: Mechanisms of herb-induced nephrotoxicity. *Curr Med Chem* 2013; 20(22): 2812-9.
182. Srivali N s sodelavci: White willow bark induced acute respiratory distress syndrome. *N Am J Med Sci* 2013; 5(5): 330.
183. Henderson S, Magu B, Rasmussen C, Lancaster S, Kerksick C, Smith P, Melton C, Cowan P, Greenwood M, Earnest C, Almada A, Milnor P, Magrans T, Bowden R, Ounpraseuth S, Thomas A, Kreider RB: Effects of *Coleus forskohlii* supplementation on body composition and hematological profiles in mildly overweight women. *Journal of the International Society of Sports Nutrition* 2005; 2(2): 54-62.
184. Kamohara S, Noparatanawong S: A *Coleus forskohlii* extract improves body composition in healthy volunteers: An open-label trial. *Personalized Medicine Universe* 2013; 2: 25-27.
185. Virgona N, Yokotani K, Yamazaki Y, Shimura F, Chiba T, Taki Y, Yamada S, Shinozuka K, Murata M, Umegaki K: *Coleus forskohlii* extract induces hepatic cytochrome P450 enzymes in mice. *Food and Chemical Toxicology* 2012; 50: 750–755.
186. Luo X-J, Peng J, Li Y-J: Recent advances in the study on capsaicinoids and capsinoids. *European Journal of Pharmacology* 2011; 650: 1–7.
187. Sharma SK, Vij AS, Sharma M: Mechanisms and clinical uses of capsaicin. *European Journal of Pharmacology* 2013; 720: 55–62.
188. Duyuler S: Obesity, pepper pills and acute coronary syndrome. *Turkiye Acil Tip Dergisi* 2013; 13(2): 53-54.
189. Sayin MR, Karabag T, Dogan SM, Akpinar I, Aydin M: A case of acute myocardial infarction due to the use of cayenne pepper pills. *Wiener Klinische Wochenschrift* 2012; 124(7-8): 285-287.
190. Sogut O, Kaya H, Gokdemir MT, Sezen Y: Acute myocardial infarction and coronary vasospasm associated with the ingestion of cayenne pepper pills in a 25-year-old male. *International Journal of Emergency Medicine* 2012; 5(1).



191. Whiting S, Derbyshire EJ, Tiwari B: Could capsaicinoids help to support weight management? A systematic review and meta-analysis of energy intake data. *Appetite* 2014; 73: 183–188.
192. Schwarz NA, Spillane M, La Bounty P, Grandjean PW, Leutholtz B, Willoughby DS: Capsaicin and evodiamine ingestion does not augment energy expenditure and fat oxidation at rest or after moderately-intense exercise. *Nutrition research* 2013; 33: 1034–1042.
193. Snitker S, Fujishima Y, Shen H, Ott S, Pi-Sunyer X, Furuhashi Y, Sato H, Takahashi M: Effects of novel capsinoid treatment on fatness and energy metabolism in humans: possible pharmacogenetic implications. *Am J Clin Nutr* 2009; 89: 45–50.
194. Westerterp-Plantenga M, Diepvens K, Joosen M.C.P A, Bérubé-Parent S, Tremblay A: Metabolic effects of spices, teas, and caffeine. *Physiology & Behavior* 2006; 89: 85–91.
195. BrahmaNaidu P, Nemani H, Meriga B, Mehar SK, Potana S, Ramgopalrao S: Mitigating efficacy of piperine in the physiological derangements of high fat diet induced obesity in Sprague Dawley rats. *Chemico-Biological Interactions* 2014; 221: 42–51.
196. Park UH, Jeong HS, Jo EY, Park T, Yoon SK, Kim EJ, Jeong JC, Um SJ: Piperine, a component of black pepper, inhibits adipogenesis by antagonizing PPAR $\gamma$  activity in 3T3-L1 cells. *J Agric Food Chem* 2012; 60(15): 3853-60.
197. Diwan V, Poudyal H, Brown L: Piperine attenuates cardiovascular, liver and metabolic changes in high carbohydrate, high fat-fed rats; *Cell Biochem Biophys* 2013; 67(2): 297-304.
198. Thiel A, Buskens C, Woehrlé T, Etheve S, Schoenmakers A, Fehr M, Beilstein P: Black pepper constituent piperine: Genotoxicity studies *in vitro* and *in vivo*. *Food and Chemical Toxicology* 2014; 66: 350–357.
199. Onakpoya I, Terry R, Ernst E: The use of green coffee extract as a weight loss supplement: a systematic review and meta-analysis of randomised clinical trials. *Gastroenterology Research and Practice* 2011.
200. Blum J, Lemaire B, Lafay S: Effect of a green decaffeinated coffee extract on glycaemia: a pilot prospective clinical study. *Nutrafoods* 2007; 6(3): 13-17.
201. Vinson JA, Burnham BR, Nagendran MV: Randomized, double-blind, placebo-controlled, linear dose, crossover study to evaluate the efficacy and safety of a green coffee bean extract in overweight subjects. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2012; 5: 21–27.

202. Thomas KE, Trigg CJ, Baxter PJ, Topping M, Lacey J, Crook B, Whitehead P, Bennett JB, Davies RJ: Factors relating to the development of respiratory symptoms in coffee process workers. *British Journal of Industrial Medicine* 1991; 48: 314-322.
203. Ngondi JL, Etoundi BC, Nyangono BC, Mbofung CMF, Oben JE: IGOB131, a novel seed extract of the West African plant *Irvingia gabonensis*, significantly reduces body weight and improves metabolic parameters in overweight humans in a randomized double-blind placebo controlled investigation. *Lipids in Health and Disease* 2009; 8: 7.
204. Ngondi JL, Oben JE, Minka SR: The effect of *Irvingia gabonensis* seeds on body weight and blood lipids of obese subjects in Cameroon. *Lipids in Health and Disease* 2005; 4: 12.
205. Oben JE, Ngondi JL, Blum K: Inhibition of *Irvingia gabonensis* seed extract (OB131) on adipogenesis as mediated via down regulation of the PPARgamma and Leptin genes and up-regulation of the adiponectin gene. *Lipids in Health and Disease* 2008; 7: 44.
206. Kothari SC, Shivarudraiah P, Venkataramaiah SB, Gavara S, Soni MG: Subchronic toxicity and mutagenicity/genotoxicity studies of *Irvingia gabonensis* extract (IGOB131). *Food and Chemical Toxicology* 2012; 50: 1468–1479.
207. Oh K-S, Ryu SY, Lee S, Seo HW, Oh BK, Kim YS, Lee BH: Melanin-concentrating hormone-1 receptor antagonism and anti-obesity effects of ethanolic extract from *Morus alba* leaves in diet-induced obese mice. *Journal of Ethnopharmacology* 2009; 122: 216–220.
208. Yang Z, Wang Y, Wang Y, Zhang Y: Bioassay-guided screening and isolation of  $\alpha$ -glucosidase and tyrosinase inhibitors from leaves of *Morus alba*. *Food Chemistry* 2012; 131: 617–625.
209. Lee J, Chae K, Ha J, Park B-Y, Lee HS, Jeong S, Kim M-Y, Yoon M: Regulation of obesity and lipid disorders by herbal extracts from *Morus alba*, *Melissa officinalis*, and *Artemisia capillaris* in high-fat diet-induced obese mice. *Journal of Ethnopharmacology* 2008; 115: 263–270.
210. Senturk T, Ozdabakoglu O, Baran I: Acute myocardial infarction associated with use of herbal medication. *Clinical Research in Cardiology* 2008; 97(10): 784-786.
211. Celleno L, Tolaini MV, D'Amore A, Perricone NV, Preuss HG: A dietary supplement containing standardized *Phaseolus vulgaris* extract influences body composition of overweight men and women. *Int J Med Sci* 2007; 4(1):45-52.
212. Grube B, Chong W-F, Chong P-W, Riede L: Weight reduction and maintenance with iqp-pv-101: a 12-week randomized controlled study with a 24-week open label period. *Obesity* 2014; 22(3): 645–651.

213. Udani J, Hardy M, Madsen DC: Blocking carbohydrate absorption and weight loss: a clinical trial using phase 2™ brand proprietary fractionated white bean extract. *Alternative Medicine Review* 2004; 9(1): 63-69.
214. Barrett ML, Udani JK: A proprietary alpha-amylase inhibitor from white bean (*Phaseolus vulgaris*): A review of clinical studies on weight loss and glycemic control. *Nutrition Journal* 2011; 10: 24.
215. Irizarry C: Summary o data supporting a determination that the use of an extract of the common white beab (*Phaseolus vulgaris*) in oods is generally recognized as safe /GRAS). Pharmavhen laboratories 2012.
216. Kumar V, Bhandari U, Tripathi CD, Khanna G: Anti-obesity effect of *Gymnema sylvestre* extract on high fat diet-induced obesity in Wistar rats. *Drug Res (Stuttg)* 2013; 63(12): 625-32.
217. Kumar V, Bhandari U, Tripathi CD, Khanna G: Evaluation of antiobesity and cardioprotective effect of *Gymnema sylvestre* extract in murine model. *Indian J Pharmacol* 2012; 44(5): 607–613.
218. Luo H1, Kashiwagi A, Shibahara T, Yamada K: Decreased bodyweight without rebound and regulated lipoprotein metabolism by gymnemate in genetic multifactor syndrome animal. *Mol Cell Biochem* 2007;299 (1-2): 93-8.
219. Astell KJ, Mathai ML, Su XQ: Plant extracts with appetite suppressing properties for body weight control: a systematic review of double blind randomized controlled clinical trials. *Complement Ther Med* 2013;21 (4) :407-16.
220. Pothuraju R, Sharma RK, Chagalamarri J, Jangra S, Kumar Kavadi P: A systematic review of *Gymnema sylvestre* in obesity and diabetes management. *J Sci Food Agric* 2014; 94(5): 834-40.
221. Shiyovich A, Sztarkier I, Neshet L. Toxic hepatitis induced by *Gymnema sylvestre*, a natural remedy for type 2 diabetes mellitus. *American Journal of the Medical Sciences* 2010; 340(6): 514-517.
222. Ogawa Y, Sekita K, Umemura T, Saito M, Ono A, Kawasaki Y, Uchida O, Matsushima Y, Inoue T, Kanno J. *Gymnema sylvestre* leaf extract: a 52-week dietary toxicity study in Wistar rats. *Shokuhin Eiseigaku Zasshi* 2004; 45(1): 8-18.
223. Uebelhack R, , Busch R, Alt F, Beah Z-M, Chong P-W: Effects of cactus fiber on the excretion of dietary fat in healthy subjects: a double blind, randomized, placebo-controlled, crossover clinical investigation. *Current Therapeutic Research* 2014; 76: 39–44.

224. Chon P-W, Lau K-Z, Gruenwald J, Uebelhack R: A review of the efficacy and safety of litramine iqp-g-002as, an opuntia ficus-indica derived fiber for weight management. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine 2014.
225. Grube B, Chong P-W, Lau K-Z, Orzechowski H-D: A natural fiber complex reduces body weight in the overweight and obese: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. Obesity 2013; 21(1): 58-64.
226. Moreno DA, Ilic N, Poulev A, Brasaemle DL, Fried SK, Raskin I: Inhibitory effects of grape seed extract on lipases. Nutrition 2003; 19: 876–879.
227. Park S-H, Park T-S, Cha Y-S: Grape seed extract (*Vitis vinifera*) partially reverses high fat diet-induced obesity in c57bl/6j mice. Nutrition Research and Practice 2008; 2(4): 227-233.
228. Ohyama K, Furuta C, Nogusa Y, Nomura K, Miwa T, Suzuki K: Catechin-rich grape seed extract supplementation attenuates diet-induced obesity in C57BL/6J mice. Ann Nutr Metab 2011; 58(3): 250-8.
229. Arora P, Ansari S, Nazish I: Study of antiobesity effects of ethanolic and water extracts of grapes seeds. J Complement Integr Med 2011.
230. Bentivegna SS, Whitney KM: Subchronic 3-month oral toxicity study of grape seed and grape skin extracts. Food Chem Toxicol 2002; 40(12): 1731-43.
231. Wren AF, Cleary M, Frantz C, Melton S, Norris L: 90-day oral toxicity study of a grape seed extract (IH636) in rats. J Agric Food Chem 2002; 50(7): 2180-92.
232. Ray S, Bagchi D, Lim PM, Bagchi M, Gross SM, Kothari SC, Preuss HG, Stohs SJ: Acute and long-term safety evaluation of a novel IH636 grape seed proanthocyanidin extract. Res Commun Mol Pathol Pharmacol 2001; 109(3-4): 165-97.
233. Cifani C, Micioni Di B. MV, Vitale G, Ruggieri V, Ciccocioppo R, Massi M: Effect of salidroside, active principle of *Rhodiola rosea* extract, on binge eating. Physiology & Behavior 2010; 101: 555–562.
234. Li H-B, Ge Y, Zheng X-X, Zhang L: Salidroside stimulated glucose uptake in skeletal muscle cells by activating AMP-activated protein kinase. European Journal of Pharmacology 2008; 588: 165–169.
235. Panossian A, Wikmana G, Sarris J: Rosenroot (*Rhodiola rosea*): Traditional use, chemical composition, pharmacology and clinical efficacy. Phytomedicine 2010; 17: 481–493.
236. Maniscalco I, Toffol E, Giupponi G, Conca A: The interaction of *Rhodiola rosea* and antidepressants. A case report. Neuropsychiatrie 2015; 29(1): 36-38.

237. Teschke R, Frenzel C, Schulze J, Eickhoff A: Spontaneous reports of primarily suspected herbal hepatotoxicity by *Pelargonium sidoides*: Was causality adequately ascertained?. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 2012; 63(1): 1-9.
238. Colalto C: Herbal interactions on absorption of drugs: Mechanisms of action and clinical risk assessment. *Pharmacological Research* 2010; 62: 207–227.
239. Goyal RK, Kadnur SV: Beneficial effects of *Zingiber officinale* on goldthioglucose induced obesity. *Fitoterapia* 2006; 77: 160–163.
240. Ali BH, Blunden G, Tanira MO, Nemmar A: Some phytochemical, pharmacological and toxicological properties of ginger (*Zingiber officinale Roscoe*): A review of recent research. *Food and Chemical Toxicology* 2008; 46: 409–420.
241. Kruth P, Brosi E, Fux R, Morike K, Gleiter CH: Ginger-associated overanticoagulation by phenprocoumon. *Annals of Pharmacotherapy* 2004; 38(2): 257-260.
242. Fernandez MR, Vicente VM, Rodriguez AL, del Arbol Olmos LR: Severe hyperkalaemia caused by ginger in cirrhotic patient. *Medicina Clinica* 2007; 129(10): 398-399.
243. Heitmann K, Nordeng H, Holst L: Safety of ginger use in pregnancy: results from a large population-based cohort study. *Eur J Clin Pharmacol* 2013; 69(2): 269-77.
244. Portnoi G, Chng LA, Karimi-Tabesh L, Koren G, Tan MP, Einarson A: Prospective comparative study of the safety and effectiveness of ginger for the treatment of nausea and vomiting in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189(5): 1374-7.
245. Mansour MS, Ni Y-M, Roberts AL, Kelleman M, RoyChoudhury A, St-Onge M-P: Ginger consumption enhances the thermic effect of food and promotes feelings of satiety without affecting metabolic and hormonal parameters in overweight men: A pilot study. *Metabolism* 2012; 61(10): 1347–1352.
246. Han LK, Gong XJ, Kawano S, Saito M, Kimura Y, Okuda H: Antiobesity actions of *Zingiber officinale Roscoe*. *Yakugaku Zasshi* 2005; 125(2): 213-7.
247. Shim YY, Gui B, Arnison PG, Wang Y, Reaney MJT: Flaxseed (*Linum usitatissimum L.*) bioactive compounds and peptide nomenclature: A review. *Trends in Food Science & Technology* 2014; 38: 5-20.
248. Wu H, Pan A, Yu Z, Qi Q, Lu L, Zhang G, Yu D, Zong G, Zhou Y, Chen X, Tang L, Feng Y, Zhou H, Chen X, Li H, Demark-Wahnefried W, Hu FB, Lin X: Lifestyle counseling and supplementation with flaxseed or walnuts influence the management of metabolic syndrome. *J Nutr* 2010; 140: 1937–1942.
249. Barre DE, Mizier-Barre KA, Stelmach E, Hobson J, Griscti O, Rudiuk A, Muthuthevar D: Flaxseed lignan complex administration in older human type 2 diabetics manages central

- obesity and prothrombosis—an invitation to further investigation into polypharmacy reduction. *Journal of Nutrition and Metabolism* 2012.
250. Rhee Y, Brunt A: Flaxseed supplementation improved insulin resistance in obese glucose intolerant people: a randomized crossover design. *Nutrition Journal* 2011; 10: 44.
  251. Fukumitsu S, Aida K, Ueno N, Ozawa S, Takahashi Y, Kobori MO: Flaxseed lignan attenuates high-fat diet-induced fat accumulation and induces adiponectin expression in mice. *Br J Nutr* 2008; 100(3): 669-76.
  252. Cohen L, Meira J, Cosendey GM, de Souza AF, Mattos F, Carneiro JR, Rosado EL: Evaluation of the influence of whole and defatted flaxseed on satiety, glucose, and leptin levels of women in the late postoperative stage of bariatric surgery. *Obes Surg* 2013; 23(2): 157-66.
  253. Machado AM, de Paula H, Cardoso LD, Costa NMB: Effects of brown and golden flaxseed on the lipid profile, glycemia, inflammatory biomarkers, blood pressure and body composition in overweight adolescents. *Nutrition* 2014.
  254. Hussein G, Nakagawa T, Goto H, Shimada Y, Matsumoto K, Sankawa U, Watanabe H: Astaxanthin ameliorates features of metabolic syndrome in SHR/NDmcr-cp. *Life Sciences* 2007; 80: 522–529.
  255. Kimura M, Iida M, Yamauchi H, Suzuki M, Shibasaki T, Saito Y, Saito H: Astaxanthin supplementation effects on adipocyte size and lipid profile in OLETF rats with hyperphagia and visceral fat accumulation. *Journal of Functional Foods* 2014; 11: 114–120.
  256. Aoi W, Naito Y, Takanami Y, Ishii T, Kawai Y, Akagiri S, Kato Y, Osawa T, Yoshikawa T: Astaxanthin improves muscle lipid metabolism in exercise via inhibitory effect of oxidative CPT I modification. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 2008; 366: 892–897.
  257. Bhuvaneshwaria S, Arunkumara E, Viswanathanb P, Anuradhaa CV: Astaxanthin restricts weight gain, promotes insulin sensitivity and curtails fatty liver disease in mice fed a obesity-promoting diet. *Process Biochemistry* 2014; 5: 1406–1414.
  258. Schütz K, Carle R, Schieber A: *Taraxacum* - A review on its phytochemical and pharmacological profile. *Journal of Ethnopharmacology* 2006; 107: 313–323.
  259. Zhang J, Kang M-J, Kim M-J, Kim M-E, Song J-H, Lee Y-M, Kim J-I: Pancreatic lipase inhibitory activity of *Taraxacum officinale* *in vitro* and *in vivo*. *Nutrition Research and Practice* 2008; 2(4): 200-203.
  260. González-Castejón M, García-Carrasco B, Fernández-Dacosta R, Dávalos A, Rodríguez-Casado A: Reduction of adipogenesis and lipid accumulation by *Taraxacum officinale*

- (Dandelion) extracts in 3T3L1 adipocytes: an *in vitro* study. *Phytother Res* 2014; 28(5): 745-52.
261. Heinrich M, Dhanji T, Casselman I: Açai (*Euterpe oleracea Mart.*) - A phytochemical and pharmacological assessment of the species health claims. *Phytochemistry Letters* 2011; 4(1): 10-21.
  262. Costa AGV, Garcia-Diaz DF, Jimenez P, Silva PI: Bioactive compounds and health benefits of exotic tropical red-black berries. *Journal of functional foods* 2013; 5: 539-549.
  263. Kaume L, Gilbert WC, Brownmiller C, Howard LR, Devareddy L: Cyanidin 3-O-b-D-glucoside-rich blackberries modulate hepatic gene expression, and anti-obesity effects in ovariectomized rats 2012; 4: 480-488.
  264. Tikir B, Sahiner SY, Goka E: Psychotic mania after the use of slimming pill that contain Acai Berry: Case report. *Klinik Psikofarmakoloji Bulteni* 2014; 24 (Suppl. 1): S116-S117.
  265. de Oliveira PR, da Costa CA, de Bem GF, de Cavalho LC, de Souza MA, de Lemos Neto M, da Cunha Sousa PJ, de Moura RS, Resende AC: Effects of an extract obtained from fruits of *Euterpe oleracea Mart.* in the components of metabolic syndrome induced in C57BL/6J mice fed a high-fat diet. *J Cardiovasc Pharmacol* 2010; 56(6): 619-26.
  266. Leffa DD, da Silva J, Daumann F, Dajori ALF, Longaretti LM, Damiani AP, de Lira F, Campos F, de Barros Falcão Ferraz A, Côrrea DS, de Andrade VM: Corrective effects of acerola (*Malpighia emarginata DC.*) juice intake on biochemical and genotoxic parameters in mice fed on a high-fat diet. *Mutation Research* 2013.
  267. Dembitsky VM, Poovarodom S, Leontowicz H, Leontowicz M, Vearasilp S, Trakhtenberg S, Gorinstein S: The multiple nutrition properties of some exotic fruits: Biological activity and active metabolites. *Food Research International* 2011; 44: 1671-1701.
  268. Sidor A, Gramza-Michałowska A: Advanced research on the antioxidant and health benefit of elderberry (*Sambucus nigra*) in food – a review. *Journal of functional foods* 2014.
  269. Chrubasik C, Maier T, Dawid C, Torda T, Schieber A, Hofmann T, Chrubasik S: An observational study and quantification of the actives in a supplement with *Sambucus nigra* and *Asparagus officinalis* used for weight reduction. *Phytother Res* 2008; 22(7): 913-8.
  270. Bhattacharya S, Christensen KB, Olsen LC, Christensen LP, Grevsen K, Færgeman NJ, Kristiansen K, Young JF, Oksbjerg N: Bioactive components from flowers of *Sambucus nigra L.* increase glucose uptake in primary porcine myotube cultures and reduce fat accumulation in *Caenorhabditis elegans*. *J Agric Food Chem* 2014; 61(46): 11033-40.
  271. Frank J, Kamal-Eldin A, Lundh T, Määttä K, Törrönen R, Vessby B: Effects of dietary anthocyanins on tocopherols and lipids in rats. *J Agric Food Chem* 2002; 50(25): 7226-30.

272. Tsui B, Dennehy CE, Tsourounis C. A survey of dietary supplement use during pregnancy at an academic medical center: *Am J Obstet Gynecol* 2001; 185(2): 433-7.
273. Holst L, Havnen GC, Nordeng H: Echinacea and elderberry – should they be used against upper respiratory tract infections during pregnancy? *Frontiers in pharmacology* 2014; 5.
274. Spletna stran <http://www.diete365.si/ananas.html>, dostopna dne 06.10.2015
275. Simşek Z, Altınbaş A, Delibaşı T, Yüksel O: Incomplete stomach emptying as a complication of intragastric balloon treatment and a solution suggestion: Pineapple juice drinking. *Turk J Gastroenterol.*2013; 24(4): 330-3.
276. Xie W, Wang W, Su H, Xing D, Pan Y, Du L: Effect of ethanolic extracts of *Ananas comosus L.* leaves on insulin sensitivity in rats and HepG2. *Comparative Biochemistry and Physiology Part C: Toxicology & Pharmacology* 2006; 143(4): 429–435.
277. Xie W, Xing D, Sun H, Wang W, Ding Y, Du L: The effects of *Ananas comosus L.* leaves on diabetic-dyslipidemic rats induced by alloxan and a high-fat/high-cholesterol diet. *Am J Chin Med* 2005; 33(1): 95-105.
278. Taussig SJ, Batkin S: Bromelain, the enzyme complex of pineapple (*Ananas comosus*) and its clinical application. An update *J Ethnopharmacol* 1988; 22(2): 191-203.
279. Spletna stran <http://www.webmd.com/vitamins-supplements/ingredientmono-286-asparagus.aspx?activeingredientid=286&activeingredientname=asparagus>, dostopna dne 15.10.2015
280. Opala T, Rzymiski P, Pischel I, Wilczak M, Wozniak J: Efficacy of 12 weeks supplementation of a botanical extract-based weight loss formula on body weight, body composition and blood chemistry in healthy, overweight subjects - a randomised double-blind placebo-controlled clinical trial. *Eur J Med Res* 2006; 11(8): 343-50.
281. Zhao J, Zhang W, Zhu X, Zhao D, Wang K, Wang R, Qu W: The aqueous extract of *Asparagus officinalis L.* by-product exerts hypoglycaemic activity in streptozotocin-induced diabetic rats. *J Sci Food Agric* 2011; 91(11): 2095-9.
282. Ito T, Ono T, Sato A, Goto K, Miura T, Wakame K, Nishioka H, Maeda T: Toxicological assessment of enzyme-treated asparagus extract in rat acute and subchronic oral toxicity studies and genotoxicity tests. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 2014; 68: 240–249.
283. Lopez-Rubio A, Rodriguez J, Crespo JF, Vives R, Daroca P, Reaño M: Occupational asthma caused by exposure to asparagus: detection of allergens by immunoblotting. *Allergy* 1998; 53(12): 1216-20.



284. Spletna stran <http://www.viva.si/Zdrav-na%C4%8Din-prehrane/6676/Arti%C4%8Doka-za-razstrupljanje-telesa>, dostopna dne 30.8.2015
285. Dickel ML, Rates SMK, Ritter MR: Plants popularly used for loosing weight purposes in Porto Alegre, South Brazil. *Journal of Ethnopharmacology* 2007; 109: 60–71.
286. Zaru A, Maccioni P, Riva A, Morazzoni P, Bombardelli E, Gessa GL, Carai MA, Colombo G: Reducing effect of a combination of *Phaseolus vulgaris* and *Cynara scolymus* extracts on operant self-administration of a chocolate-flavoured beverage in rats. *Phytother Res* 2013; 27(6): 944-7.
287. Fantini N, Colombo G, Giori A, Riva A, Morazzoni P, Bombardelli E, Carai MA: Evidence of glycemia-lowering effect by a *Cynara scolymus L.* extract in normal and obese rats. *Phytother Res* 2011 ;25(3): 463-6.
288. Ramachandrana V, Saravanan R, Senthilrajaba P: Antidiabetic and antihyperlipidemic activity of asiatic acid in diabetic rats, role of HMG CoA: *In vivo* and *in silico* approaches. *Phytomedicine* 2014; 21: 225–232.
289. Ramachandrana V, Saravanan R: Efficacy of asiatic acid, a pentacyclic triterpene on attenuating the key enzymes activities of carbohydrate metabolism in streptozotocin-induced diabetic rats. *Phytomedicine* 2013; 20: 230– 236
290. Supkamonseni N, Thinkratok A, Meksuriyen D, Srisawat R. Hypolipidemic and hypoglycemic effects of *Centella asiatica* (L.) extract *in vitro* and *in vivo*. *Indian J Exp Biol* 2014; 52(10): 965-71.
291. Chitturi S, Farrell GC. Hepatotoxic slimming aids and other herbal hepatotoxins. *J Gastroenterol Hepatol* 2008; 23(3): 366-73.
292. Dantuluri S, North-Lewis P, Karthik SV. Gotu Kola induced hepatotoxicity in a child-Need for caution with alternative remedies. *Digestive and Liver Disease* 2011; 43(6): 500.
293. Ferreira PG, Costa S, Dias N, Ferreira AJ, Franco F. Simultaneous interstitial pneumonitis and cardiomyopathy induced by venlafaxine. *Jornal Brasileiro de Pneumologia* 2014; 40(3): 313-318.
294. Minaiyan M1, Zolfaghari B, Kamal A: Effect of hydroalcoholic and buthanolic extract of *Cucumis sativus* seeds on blood glucose level of normal and streptozotocin-induced diabetic rats. *Iran J Basic Med Sci* 2011; 14(5): 436-42.
295. Spletna stran <http://www.aktivni.si/prehrana/zdrava-prehrana/kumare-cistijo-crevesje-in-krepijo-imunski-sistem/>, dostopna dne 15.09.2015
296. Mukherjee PK, Nema NK, Maity N, Sarkar BK: Phytochemical and therapeutic potential of cucumber. *Fitoterapia* 2013; 84: 227–236.

297. Spletna stran

[http://www.jazmp.si/fileadmin/datoteke/dokumenti/SRZH/Opredelitev\\_izdelkov/opredelitev-izdelkov-rastline.pdf](http://www.jazmp.si/fileadmin/datoteke/dokumenti/SRZH/Opredelitev_izdelkov/opredelitev-izdelkov-rastline.pdf), dostopna dne 15.12.2015

## PRILOGE

### PRILOGA I – Razvrstitev sestavin prehranskih dopolnil in spojine, ki se nahajajo v sestavinah prehranskih dopolnil

JAZMP rastline razvršča v naslednje kategorije:

**H** - rastline, ki se lahko uporabljajo tudi v živilih, če so izpolnjeni vsi pogoji zakonodaje o živilih

**Z** - rastline, ki se praviloma uporabljajo v zdravilih, ki se izdajajo brez recepta

**ZR** - rastline, ki se praviloma uporabljajo v zdravilih, ki se izdajajo le na recept

**ND** - rastline, katerih uporaba ni dovoljena (297)

**Preglednica 2:** Razvrstitev rastlin, ki se nahajajo v prehranskih dopolnil za hujšanje glede na dovoljeno uporabo v živilih

Rastlina	Kategorija
Jagode acai ( <i>Euterpe Oleracea</i> )	H
Acerola (antilska češnja, <i>Malpighia glabra</i> )	H
Afriški mango ( <i>Irvingia gabonensis</i> )	Samo indijski mango (Z-brez plodov, H-plodovi)
Ananas ( <i>Ananas comosus</i> , <i>Ananas sativus</i> )	Z
Artičoka ( <i>Cynara scolymus</i> )	H
Bela murva ( <i>Morus alba</i> )	H (vrste murve)
Bela vrba ( <i>Salix alba</i> )	Z (vrste vrbe)
Beli fižol ( <i>Phaseolus vulgaris</i> )	H
Cimet ( <i>Cinnamomum cassia</i> )	H
<i>Coleus forskohlii</i>	Ni navedeno
Črni bezeg ( <i>Sambucus nigra</i> )	H
Črni poper ( <i>Piper nigrum</i> )	H
Garcinija ( <i>Garcinia cambogia</i> )	ZR (brez plodov), H (zreli plodovi)
Grenka pomaranča ( <i>Citrus aurantium</i> )	H (vrste citrusov)
Grozdne peške ( <i>Vitis vinifera</i> )	(Vinska trta: H)
Guarana ( <i>Paullinia cupana</i> )	H
Guggulsteron (gugul, <i>Commiphora mukul</i> )	H
<i>Gymnema sylvestre</i>	H
Ingver ( <i>Zingiber officinale</i> )	H
Javanski čaj ( <i>Orthosiphon stamineus</i> )	H
Johimbin (johimbe, <i>Pausinystalia yohimbe</i> )	ZR

Kajenski poper, čili ( <i>Capsicum annum</i> )	H (vrste paprike)
Oreški kola ( <i>Cola nitida</i> )	H (vrste kolovca)
Kumara ( <i>Cucumis sativus</i> )	Ni navedeno
Laneno seme ( <i>Linum usitatissimum</i> )	H (le zrela semena)
Maline ( <i>Rubus idaeus</i> )	H
Čaj mate ( <i>Yerba mate, Ilex paraguariensis</i> )	H
Opuncija ( <i>Opuntia ficus indica</i> )	H
Regrat ( <i>Taraxacum officinale</i> )	H
Rožni koren ( <i>Rhodiola rosea</i> )	H
Zelena alga <i>Haematococcus pluvialis</i> (astaksantin)	Ni navedeno
Sinetrol®	/ (Vrste citrusov: H)
Šparglji ( <i>Asparagus officinalis</i> )	H
Vodni popnjak ( <i>Centella asiatica</i> )	Z
Zelena kava ( <i>Coffea arabica</i> )	H (vrste kakavovca)
Zeleni čaj ( <i>Camellia sinensis</i> )	H

**Preglednica 3:** Rastlinske sestavine prehranskih dopolnil in spojine odgovorne za njihov učinek.

<b>Rastline</b>	<b>Nekatere izmed spojin za katere predvidevajo, da so odgovorne za učinek</b>
Maline	Malinov keton(4-(4-hidroksifenil) butan-2-on)
Sinetrol®	Polifenoli, flavanovi, antocianini, kofein, učinkovita predvsem naringin in cianidin-3-glikozid
Javanski čaj	Metoksiflavonoidi
Garcinija	HCA
Omega-3 maščobne kisline	EPA, DHA
Cimet	Cinamaldehyd
Gugul	Gugulsteron
Zeleni čaj	Katehini zelenega čaja (katehin, galokatehin, epikatehin, epigalokatehin, galo katehin galat, epikatehin galat, epigalokatehin galat), kofein
Grenka pomaranča	Para sinefrin
Guarana	Metilksantini (kofein, teofilin in teobromin), saponini in polifenoli
Čaj mate	Polifenoli (neoklorogenska, klorogenska in kriptoklorogenska kislina), saponini in metilksantini (kofein in teobromin)
Johimbin	Johimbin
Kola oreščki	Flavonoidi (katehin, epikatehin), purinski alkaloidi (kofein, teobromin)
Bela vrba	Salicin
<i>Coleus forskohlii</i>	Forskolin
Kajenski poper	Kapsaicinoidi (kapsaicin in dihidrokapsaicin)
Črni poper	Piperin
Zelena kava	Polifenoli (klorogenska kislina)
Afriški mango	Proteini, antioksidanti
Bela murva	Iminosladkorji
Beli fižol	Glikoproteini
<i>Gymnema sylvestre</i>	Gimnemska kislina
Opuncija	Topne vlaknine (sluzi, gumiji, pektin in hemiceluloza), netopne vlaknine (celuloza in daljši odseki hemiceluloze)
Grozdne pečke	Proantociandini
Rožni koren	Fenilpropanski in feniletanski enolni glikozidi (npr. salidrosid, rosavin, siringin in triandrin)
Ingver	Gingeroli, šaogoli
Laneno seme	Kompleks lignanov lanenega semena (sekoizolaricirezinol diglukozid, enterolakton, enterodiol, cimetova in 3-hidroksi-3-metil glutarna kislina)
Zelena alga <i>Haematococcus pluvialis</i>	Astaksantin
Regrat	Kofeinska in klorogenska kislina
Jagode acai	3-O-glikozid
Acerola	Vitamin C, rutin
Črni bezeg	Polifenoli
Ananas	Bromelain

Šparglji	Dietne vlaknine, folna kislina, vitamini C, E, B6, minerali
Artičoka	Flavonoidi, beta-glukozidaza, cinarin, seskviterpeni, triterpenoidi, cinarotriol, klorogenska, kofeinska, kininska, 2,3-dihidoksi propanojska in citronska kislina
Vodni popnjak	Aziatska kislina
Kumara	Kalij, magnezij, natrij

## **PRILOGA II - Endogeni modulatorji vnosa hrane in spojine, ki jih izloča maščevje**

V Prilogi II so v preglednicah zbrane spojine, ki delujejo kot endogeni modulatorji vnosa hrane, ter spojine, ki jih izloča maščevje in na različne načine vplivajo na patogenezo debelosti.

**Preglednica 4:** Endogeni modulatorji vnosa hrane (16).

<b>Mesto nastajanja</b>	<b>Endogeni modulatorji</b>
Distalni predeli tankega črevesja	<b>Anoreksigeni:</b> holecistokinin, GLP-1, peptid YY (PYY)
Želodec	<b>Oreksigen:</b> grelin
Endokrini del pankreasa	<b>Anoreksigena:</b> inzulin, amilin
Maščevje	<b>Anoreksigena:</b> leptin, adiponektin
Hipotalamus in drugi predeli CŽS	<b>Oreksigeni:</b> NPY, AgRP, MCH, endokanabinoidi <b>Anoreksigeni:</b> $\alpha$ -MSH, monoamini itd.

**Preglednica 5:** Pregled nekaterih snovi, ki jih izloča maščobno tkivo in njihovih mehanizmov delovanja.

Molekula	Mehanizem delovanja	Faktorji, ki vplivajo na povišanje koncentracije	Faktorji, ki vplivajo na znižanje koncentracije	Vir
<b>Adiponektin</b>	Med plazemsko koncentracijo adiponektina in maščobno maso je obratno sorazmerje. Ima različne antiadiabetične, protivnetne in antiaterogene učinke: -V jetrih poveča občutljivost celic na inzulin, zmanjša privzem PMK, poveča oksidacijo maščobnih kislin in zmanjša izločanje glukoze; -pospešuje oksidacijo PMK in privzem glukoze v skeletnih mišicah; -v žilni steni prepreči adhezijo monocitov, zmanjša transformacijo makrofagov v penaste celice in zmanjša proliferacijo in migracijo gladkih mišičnih celic.	-zmanjšanje telesne mase -zdravljenje z zdravili, ki povečajo občutljivost tkiv na inzulin	-debeli posamezniki -inzulinska rezistenca	19, 20
<b>Leptin</b>	Anoreksigen peptid – njegova primarna naloga je prenašanje informacije o zadostnih zalogah telesne maščobe možganom. Maščobno tkivo in plazemske koncentracije leptina so odvisne od količine energije, ki je shranjena kot maščoba, kot tudi od stanja energijskega ravnovesja.	-debeli posamezniki (koncentracija leptina se z prevelikim vnosom hrane povečuje) -inzulin - glukokortikoidi -akutne okužbe - TNF- $\alpha$ -vnetni citokini -estrogeni -ženski spol	-zmanjšanje telesne mase -izpostavljenost mrazu -adrenergična stimulacija -PMK -rastni hormon -tiroidni hormon -melatonin -androgeni hormoni -kajenje -tiazoldindioni (PPAR- $\gamma$ agonisti)	19, 20
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	Vpliva na izražanje genov v maščobnem tkivu in jetrih: -V maščobnem tkivu zavira gene, ki so odgovorni za privzem in skladiščenje PMK in glukoze, zavira gene za transkripcijske faktorje, ki so vpleteni v adipogenezo in lipogenezo in spremeni izražanje adiponektina in IL-6. -V jetrih zavira izražanje genov vpletenih v privzem glukoze, ter metabolizem in oksidacijo maščobnih kislin. -Poveča izražanje genov vključenih v sintezo holesterola in maščobnih kislin.	-debeli posamezniki (premosorazmeren s količino maščobnega tkiva in inzulinsko rezistenco)		19, 20



	<p>-Vpliva na delovanje inzulinskega receptorja.</p> <p>- Zmanjša učinke inzulina v hepatocitih in maščobnem tkivu in tako vpliva na razvoj diabetesa pri debelosti.</p> <p>-Zmanjša oksidacijo maščobnih kislin v hepatocitih in skeletnih mišicah.</p>			
<b>IL-6</b>	<p>Nastanek IL-6 spodbujata TNF-<math>\alpha</math> in IL-1.</p> <p>Učinki:</p> <p>-Zmanjša učinke inzulina v perifernih tkivih,</p> <p>-inhibira adipogenezo,</p> <p>-zmanjša izločanje adiponektina.</p> <p>V CŽS ima obratno delovanje – zmanjšane koncentracije IL-6 v CŽS so povezane s večjo telesno maso.</p>	<p>-debeli posamezniki (povišana koncentracija je povezana z večjim tveganjem za koronarno arterijsko bolezen, aterosklerozo in nestabilno angino pectoris)</p> <p>-pri sladkorni bolezni tipa 2</p>	<p>-izražanje in krvna koncentracija se zmanjšata z izgubo telesne mase</p>	19, 20
<b>Proteini renin-angiotenzin-aldosteron sistema (RAAS sistema)</b>	<p>Maščobno tkivo izloča renin, angiotenzinogen, angiotenzin I, angiotenzinske receptorje tipa I in II, angiotenzin konvertazo in ostale proteaze, ki lahko sodelujejo pri nastanku angiotenzina II.</p> <p>Učinki angiotenzina II:</p> <p>-Zviša upornost žilja, izločanje aldosterona iz nadledvične žleze in reabsorbcijo natrija in vode v ledvicah, posledica česar je dvig krvnega tlaka;</p> <p>-pospeši rast in diferenciacijo adipocitov;</p> <p>-inhibira lipolizo, pospeši lipogenezo;</p> <p>-zmanjša privzem glukoze, sprožen z inzulinom;</p> <p>-poveča glukoneogenezo in glikogenolizo v jetrih;</p> <p>-RAAS peptidi vplivajo na žilni sistem in druge oddaljene tarče in tako regulirajo krvni pritisk, hemostazo in druge kardiovaskularne odzive.</p>	<p>-plazemske koncentracije angiotenzinogena, renina, angiotenzin konvertaze in izražanje angiotenzinogena v maščobnem tkivu so povišane pri debelih posameznikih</p> <p>-glukokortikoidi</p>	<p>-izražanje angiotenzinogena v maščobnem tkivu se zmanjša z zmanjšanjem vnosa hrane</p>	19, 20
<b>tPAI (PAI-1)</b>	<p>TPAI je primarno inhibitor fibrinolize, sodeluje pa tudi pri angiogenezi in nastanku ateroskleroze. Povišane krvne koncentracije tPAI so prenosorazmerno povezane z zapleti pri metabolnem sindromu, tveganjem za diabetes tipa 2 in kardiovaskularne bolezni. T-PAI lahko spremeni ravnovesje med fibrinolizo in fibrinogenezo in tako poveča tveganje za aterosklerozo.</p>	<p>-debeli posamezniki</p> <p>-inzulinska rezistenca</p> <p>-TNF-<math>\alpha</math></p> <p>-inzulin</p> <p>-glukokortikoidi</p> <p>-angiotenzin II</p> <p>- transformirajoči rastni dejavnik <math>\beta</math></p>	<p>-zmanjšanje telesne mase</p> <p>-zdravljenje z metforminom ali tiazoladindioni</p> <p>-kateholamini</p>	19, 20

<b>Resistin</b>	<p>-Povečane krvne koncentracije pri debelih posameznikih.</p> <p>-Vpleten je v patogenezo sladkorne bolezni tipa 2 in njenih zapletov, saj izniči učinke inzulina na privzem glukoze ter poveča jetrno glukoneogenezo, posledica česar je povečana koncentracija glukoze.</p> <p>-Spodbuja izločanje MCP-1, žilnoceličnega adhezijskega proteina 1 (VCAM-1) in znotrajceličnega adhezijskega proteina 1 (ICAM-1) – ta je antagonist adiponektina.</p>	<p>-debeli posamezniki</p> <p>-vnetni procesi</p> <p>-lipopolisaharidi</p> <p>-IL-6</p> <p>-hiperglikemija</p> <p>-rastni hormoni</p> <p>-spolni hormoni</p>	<p>- rosiglitazon</p>	<p>19, 20</p>
<b>Adipsin in protein, ki spodbuja acilacijo (ASP)</b>	<p>Krvna koncentracija adipsina in ASP-ja je premosorazmerna s količino maščobnega tkiva, inzulinsko rezistenco, dislipidemijo in kardiovaskularnimi boleznimi.</p> <p>Učinki ASP-ja:</p> <p>-Poveča privzem maščobnih kislin ;</p> <p>-s povečanjem aktivnosti diacilglicerol aciltransferaze poveča sintezo trigliceridov;</p> <p>-zmanjša lipolizo;</p> <p>-pospeši izločanje maščobnih kislin iz adipocitov;</p> <p>-poveča premik glukoze v adipocite.</p>	<p>-debeli posamezniki</p>	<p>-telovadba in izguba telesne mase</p> <p>-s starostjo se koncentracija zmanjšuje (otroci imajo večjo koncentracijo kot odrasli)</p>	<p>19, 20</p>
<b>MCP-1</b>	<p>MCP-1 povzroči premik monocitov oz.makrofagov v maščobno tkivo – omenjene celice izločajo vnetne citokine, ki pripomorejo k nastanku inzulinske rezistence.</p> <p>Učinki MCP-1:</p> <p>-Zmanjša privzem glukoze in fosforilacijo inzulinskega receptorja, posledica česar je inzulinska rezistenca.</p> <p>-Z zmanjšanjem izražanja adipogenih genov zmanjša rast in diferenciacijo adipocitov.</p> <p>-Pospeši nabiranje monocitov v kolateralnih arterijah in tako vpliva na začetek razvoja ateroskleroze.</p>	<p>-v študijah na glodalcih so imeli debeli glodalci povišane koncentracije</p>		<p>19</p>

### PRILOGA III - Izbrana prehranska dopolnila, opisna statistika

V Prilogi III so predstavljena izbrana prehranska dopolnila in priporočeni dnevni vnosi. Dopisali smo tudi vsebnost sestavin, ki naj bi bile odgovorne za učinek.

V prilogi se nahaja tudi nekaj preglednic in grafov s statističnimi podatki o izbranih prehranskih dopolnilih.

**Preglednica 6:** Izbrana prehranska dopolnila s priporočenimi dnevnimi vnosi

PROIZVAJALEC	IME IZDELKA	PRIPOROČEN DNEVNI ODMEREK	AKTIVNE SESTAVINE	VSEBNOST NAJVEČJEGA DOVOLJENEGA DNEVNEGA ODMERKA
Sensilab®	Acai Detoxan®	2 kapsuli	Ekstrakt jagod palme Acai ( <i>Euterpe Oleracea</i> )	900 mg
	WaterLost®	2 kapsuli	Ekstrakt črnega bezga	300 mg
			Ekstrakt javanskega čaja	200 mg
			Ekstrakt rjave alge Kelp - od tega jod	200 mg 200 µg
			Ekstrakt navadnega regrata	100 mg
			Ekstrakt čaja mate	100 mg
			Ekstrakt grozdnih pečk – 95% proantocianidinov	100 mg 95 mg
	bioDetox mix®	1 vrečka	Oves ( <i>Avena sativa</i> ) – vsebuje vsaj 96% vlaknin	3000 mg
			Ekstrakt iz sadeža papaje ( <i>Carica papaya</i> )	1.000 mg
			Ekstrakt zelenega čaja ( <i>Camelia sinensis</i> )	500 mg
			Ekstrakt iz jagod acerole ( <i>Malpighia glabra</i> ) – od tega vitamin C	500 mg 85 mg
	Malinie®	2 kapsuli	Ekstrakt malin ( <i>Rubus idaeus</i> ) - 98% malinovega ketona	600 mg 588 mg
			Ekstrakt čaja mate ( <i>Ilex paraguariensis</i> ) - min. 8% kofeina	200 mg min. 16 mg
			Ekstrakt grenke pomaranče ( <i>Citrus</i> )	100 mg

			<i>aurantium</i> ) - min. 6% sinefrina	min. 6 mg
	Garcinia Slim®	2 kapsuli	Ekstrakt plodu garcinije ( <i>Garcinia cambogia</i> ) – 60% HCA	820 mg 492 mg
			Askorbinska kislina	72 mg
			Kromov III klorid	80 µg
	SlimGo Fat burner®		ID-alG™ - ekstrakta rjave morske alge ( <i>Ascophyllum nodosum</i> ) in grozdnih pečk ( <i>Vitis vinifera</i> ) – od tega jod	400 mg 132 µg
			Ekstrakt artičoke ( <i>Cynara scolymus</i> ) - 2-5% cinarina	200 mg 4 - 10 mg
			Ekstrakt listov zelenega čaja ( <i>Camellia sinensis</i> ) - min. 95% polifenolov	120 mg 114 mg
			eEkstrakt sadežev papaje ( <i>Carica papaya</i> ) s proteolitično aktivnostjo min. 6 USP enot/mg	90 mg
			Suhi ekstrakt korenin ingverja ( <i>Zingiber officinale</i> ) – min. 5% gingerolov	70 mg 3,5 mg
	Detox Booster®	2 kapsuli	Sojin lecitin (s fosfolipidi)	420 mg
			Suhi ekstrakt listov artičoke ( <i>Cynara scolymus</i> ) standardiziran na 2,5% cinarina	40 mg 1 mg
			DL-alfa-tokoferil acetat	12 mg
	Waist Shaper®	2 kapsuli	Ekstrakt zelene kave ( <i>Coffea arabica</i> ) - min. 45% klorogenske kisline	300 mg min.135 mg
			Ekstrakt zelenega čaja ( <i>Camellia sinensis</i> ) - min. 95% polifenolov	200 mg min. 190 mg
			Ekstrakt čaja mate ( <i>Ilex paraguariensis</i> ) - maks. 8% kofeina	160 mg maks. 12,8 mg

			Ekstrakt regrata ( <i>Taraxacum officinale</i> ) – 3-5% klorogenske kisline in min. 12% inulina	140 mg 4,2-7 mg min. 16,8 mg
			Ekstrakt grozdnih pečk ( <i>Vitis vinifera</i> ) – min. 95% proantocianidinov	100 mg min. 95 mg
			Cinkov glukonat	10 mg
			Niacinamid	30 mg
	Workout Support®	2 kapsuli	Ekstrakt zelene alge <i>Haematococcus pluvialis</i> – od tega astaksantin	100 mg 8 mg
			D-alfa-tokoferol (vitamin E)	20 mg
	Appetit stop®	2kapsuli	Ekstrakt plodu garcinije ( <i>Garcinia cambogia</i> ) – 60% hidroksicitrične kisline	900 mg 540 mg
			Askorbinska kislina	80 mg
			Krom	80µg
	Metabolism Boost®	2 kapsuli	Ekstrakt zelene kave ( <i>Coffea arabica</i> ) - min. 45% klorogenske kisline	300 mg min. 135 mg
			Ekstrakt zelenega čaja ( <i>Camelia sinensis</i> ) – min. 95% polifenolov	200 mg min. 190 mg
			Ekstrakt mate ( <i>Ilex paraguariensis</i> ) - maks. 8% kofeina	200 mg maks. 16 mg
			Ekstrakt regrata ( <i>Taraxacum officinale</i> ) - 3-5% klorogenske kisline + min. 12% inulina	160 mg 4,8-8 mg min. 19,2 mg
			Ekstrakt grozdnih pečk ( <i>Vitis vinifera</i> ) – min. 95% proantocianidinov	100 mg min. 95 mg
			Cink	10 mg
			Niacinamid	30 mg
	MangoFit®	2 kapsuli	Ekstrakt semena afriškega manga ( <i>Irvingia gabonensis</i> )	300 mg
			Ekstrakt guarane ( <i>Paullinia sorbilis</i> )	200 mg

			Ekstrakt zelenega čaja ( <i>Camellia sinensis</i> )	200 mg
	MangoFit+®		FIIT-ns ® izvlečki in koncentradi sadja in zelenjave*	900 mg
			-z min. 60% skupnih polifenolov	540 mg
			-z min 15% flavonoidov	135 mg
			-z min. 2% kofeina	18 mg
			Koncentriran mango	300 mg
			Ekstrakt rožičevca	300 mg
			*Fiit-ns® - sadje [izvleček plodov granivke ( <i>Citrus paradisi</i> ), izvleček plodov sladke pomaranče ( <i>Citrus sinensis</i> ), izvleček plodov rdeče pomaranče ( <i>Citrus sinensis</i> ), izvleček semen guarane ( <i>Paullinia cupana</i> ), koncentrat plodov borovnic ( <i>Vaccinium myrtillus</i> ), koncentrat plodov papaje ( <i>Carica papaya</i> ), koncentrat plodov ananasa ( <i>Ananas comosus</i> ), koncentrat plodov jagod ( <i>Fragaria ananassa</i> ), koncentrat plodov jabolk ( <i>Malus domestica</i> ), koncentrat plodov marelic ( <i>Prunus armeniaca</i> ), koncentrat plodov češenj ( <i>Prunus avium</i> ), koncentrat plodov črnega ribeza ( <i>Ribes nigrum</i> ), koncentrat plodov rdečega in belega grozdja ( <i>Vitis vinifera</i> )] in zelenjava [(ekstrakt listov zelenega čaja ( <i>Camellia sinensis</i> ), koncentrat plodov brokolija ( <i>Brassica</i>	

			<i>oleracea cymosa</i> ), koncentrat nadzemnih delov zelja ( <i>Brassica oleracea viridis</i> ), koncentrat listov čebule ( <i>Allium cepa</i> ), koncentrat strokov česna ( <i>Allium sativum</i> ), koncentrat plodov oliv ( <i>Olea europaea</i> ), koncentrat plodov kumare ( <i>Cucumis sativus</i> ), koncentrat stebel belušev ( <i>Asparagus officinalis</i> )]	
	Green Coffee®	1 kapsula	Suhi ekstrakt semen zelene kave ( <i>Coffea arabica</i> ) - min. 45% klorogenske kisline	400 mg  min. 180 mg
Suhi ekstrakt semen gvarane ( <i>Paullinia cupana</i> ) – 10% naravnega kofeina			75 mg  7,5 mg	
Niacin			16 mg	
	SlimGo Sugar Blocker®	2 kapsuli	Ekstrakt listov <i>Gymnema sylvestre</i> – min 25% gimnemske kisline	300 mg  min. 75 mg
Ekstrakt listov bele murve ( <i>Morus alba</i> )			300 mg	
Ekstrakt semen zelene kave ( <i>Coffea arabica</i> ) – min. 45% klorogenske kisline			200 mg  min. 90 mg	
Ekstrakt skorje kitajskega cimetočca ( <i>Cinnamomum cassia</i> )			200 mg	
Vitamin B6			4 mg	
Krom			120 µg	
	SlimGo Carb Blocker®	2 kapsuli	Ekstrakt semen belega fižola ( <i>Phaseolus vulgaris</i> )	500 mg

			ID-alGTM (ekstrakta rjave morske alge ( <i>Ascophyllum nodosum</i> ) in grozdnih pečk ( <i>Vitis vinifera</i> )) – od tega jod	400 mg 132 µg
			Cinkov glukonat	10 mg
	bioSLIM mix®	1 vrečka	Ekološko pridelani oves ( <i>Avena sativa</i> ) (vsebuje vsaj 96% vlaknin)	2.100 mg
			Ekstrakt iz ekološko pridelanih goji jagod ( <i>Lycium barbarum</i> )	2.000 mg
			Prah iz listov ekološko pridelane smokve opuncije ( <i>Opuntia ficus-indica</i> )	1.000 mg
Medex	Kofifit	1 vrečka	Klorogenska kislina	90 mg
			Krom	90µg
	Cituslim	4 kapsule	Sinetrol®-od tega polifenoli kofein	810 mg max. 36 mg
			Holin	165 mg
	Lipostop	4 kapsule	Vlaknine NeOpuntia® iz kaktusa <i>Opuntia ficus indica</i>	1400 mg
			Holin	82,5 mg
	Acai z zelenim čajem	3 kapsule	Ekstrakt acai	800 mg
			Ekstrakt zelenega čaja – od tega polifenoli od teh EGCG kofein	420 mg 400 mg 160 mg 21 mg
PhD	Ph kapsule	3 kapsule	CLA	3 g
PhD	Woman body sculpt®	2-4 kapsule	Brezvodni kofein	400 mg
			Fosfatidil serin (20% koncentrat)	200 mg
			L-tirozin	200 mg
			Alfa lipoična kislina	100 mg
			DMAE bitartat	100 mg
			Ingverjev prah	50 mg
			Regratova korenina	50 mg
Jamieson	Omega-3 Complete®	3 kapsule	Ribje olje – od tega eikozapentaenojska kislina od tega dokozahekaenojska kislina	3000 mg 1200 mg 600 mg



Maxximum shop	Lipofenom®	4 kapsule	Izvleček listov zelenega čaja – 50% polifenolov	819,0mg 410,0 mg
			Izvleček semen guarane – 22% kofeina	650,0 mg 143,0 mg
			Izvleček smole gugula – 2,5% gugalsteronov	773,0 mg 19,0 mg
			Izvleček korenine rožnega korena – 3% salidrozidov in 1% rozavinov	pribl. 340 mg 10,2 mg 3,4 mg
			Sinefrin	Pribl. 19,5 mg
			Kofein	57,0 mg
QNT	Burner®	3 kapsule (pred vadbo)	Izvleček guarane – od tega 22% kofeina	960 mg 211 mg
			Jabolčni pektin	750 mg
			HCA	600 mg
			L-karnitin	300 mg
			Izvleček grenke pomaranče	150 mg
			L-tirozin	150 mg
			L-fenilalanin	60 mg
			Kromov pikolinat	90µg
PrimaForce	Yohimbine HCl	1-2 kapsuli	Johimbin HCl	2,5-5 mg
Biotest	HOT ROX Extreme	2-4 kapsule	HOT-ROX Extreme™ Formula 500mg (A7-E™ Super-Thermogenic Gel™ XXX500 (lauroil makrogol-32 gliceridov; p-metilkarboniletilfeno l; 3,17-dihidroksi-delta-5 -etioholan-7-on dietilkarbonat; Carbolin™ 19 (forskolin 1,9-karbonat ( <i>Coleus forskohlii</i> )) piperin (izvleček črnega in podolgovatega popra ( <i>Piper nigrum</i> in <i>P. longum</i> )), johimbe HCl kofein)	500 mg (nikjer nismo našli podatka o deležu posamezne sestavine)
AllStars	Fenidrol®	4 kapsule (2 zjutraj, 2 pred vadbo)	Sinterol® (izvleček pomaranče, rdeče pomaranče, grenivke)	600 mg

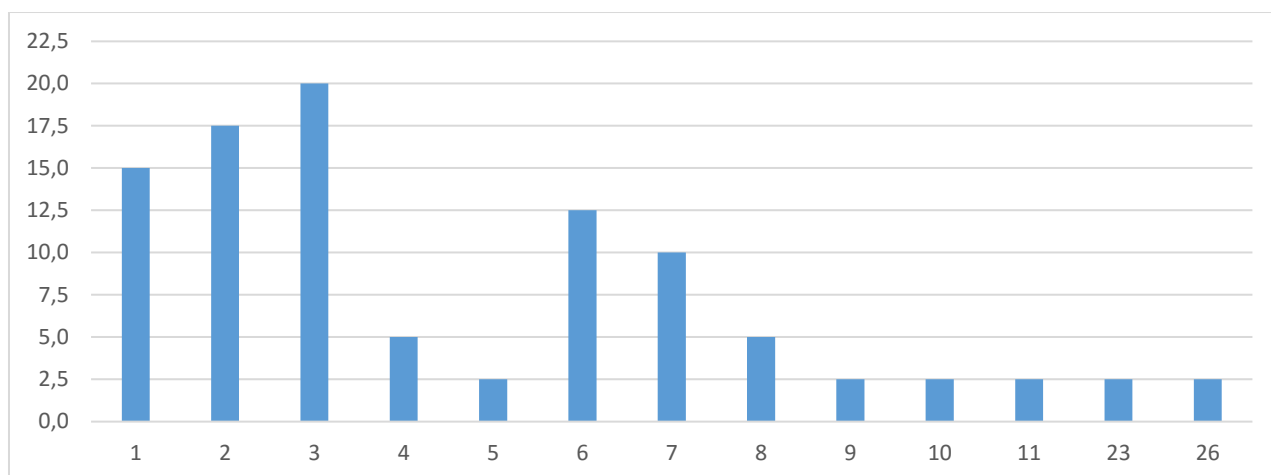
			Kofein	266,80 mg
			Malinovi ketoni	266,80 mg
			N-acetil-L-tirozin	66,80 mg
			Izvleček lupinice grenke pomaranče – od tega 6% sinefrina	200 mg 12 mg
			Izvleček indijske koprive	66,80 mg
			Izvleček rožnega korena	66,80 mg
			Izvleček zelene kave	200 mg
			DMAE	100 mg
			Kapsaicin	33,2 mg
			Naringin	33,2 mg
Nutrixtreme	Adipo Xtreme®	4 kapsule (odmerek se postopoma z 1 kapsule povečuje na 4 kapsule)	Zeleni čaj ( <i>Camelia sinesis</i> )	600 mg
			Guarana ( <i>Paulina cupama</i> )	400 mg
			Izvleček grenke pomaranče ( <i>Citrus aurantium</i> )	300 mg
			Yerba mate ( <i>Iles paraguayensis</i> )	300 mg
			N-acetil-L-tirozin	300 mg
			Oreščki kola ( <i>Cola nitida</i> )	300 mg
			<i>Coleus forskohlii</i>	272 mg
			Izvleček bele vrbe ( <i>Salix alba</i> )	150 mg
			Kajenski poper, čili ( <i>Capsicum annum</i> )	150 mg
			Bioperine™ ( <i>Piper nigrum</i> )	4 mg
Vitabiotics	Dietrim®	4 kapsule	CLA	1.600 mg
			Vitamin A	400 mg
			Vitamin D	10 µg
			Vitamin E	10 µg
			Vitamin C	60 mg
			Vitamin B1 (tiamin)	10 mg
			Vitamin B2 (riboflavin)	2 mg
			Vitamin B3 (niacin)	20 mg
			Vitamin B5 (pantotenska kislina)	30 mg
			Vitamin B6	10 mg
			Vitamin B9 (folna kislina)	400 µg
			Vitamin B12	9 µg
			Biotin	45 µg
			Železo	8 mg
Magnezij	60 mg			
Cink	12 mg			

			Jod	300 µg
			Mangan	0,5 mg
			Baker	1.000 µg
			Krom	150 µg
			Selen	125 µg
			Karatenoidi	2 mg
			Koencin Q10	10mg
			Lecitin	30 mg
			Papain	40 mg
			Izvleček cimetove skorje	40 mg
Be-Light	Be-Light®	1-3 kapsule pred obrokom (odvisno od tega, koliko ogljikovih hidratov nameravamo pojesti)	Izvleček belega fižola (StarchLite)	Nismo našli podatka
Hafesan	Duo Line®	2 kapsuli 15 minut pred obrokom	Ekstrakt belega fižola (učinkovina phaseolamin)	680 mg
			Zelišče mate	120 mg
Hafesan	Hitozan+L-karntin	2x1 kapsula pred obrokom	Hitozan	500 mg
			L-karnitin	136 mg
Hafesan	Beluši	3xdnevno 3 kapsule	Prah belušev	2.250 g
Valens	Slim&Fit®	2 kapsuli	L-karnitin	500 mg
			Vodotopna oblika koencima Q10	25 mg
			Biotin	100µg
Solgar	Thermogenic Complex®	2 kapsuli	Ekstrakt plodu zelene kave	400 mg
			Ekstrakt listov zelenega čaja	50 mg
			Plod čili paprike ( <i>Capsicum annum</i> )	50 mg
			L-metionin	50 mh
			Holin	25 mg
			Inozitol	25 mg
			Ekstrakt plodu črnega popra ( <i>Piper nigrum</i> )	5 mg
			Kromov pikolinat	150 µg
Spring	Zelena kava in L-karnitin	2 kapsuli	Ekstrakt zelene kave - min. 45% klorogenske kisline	400 mg min. 180 mg
			L-karnitin	300 mg
			Ekstrakt lanenih semen	20 mg
			Biotin	50 µg
			Krom	13,2 µg

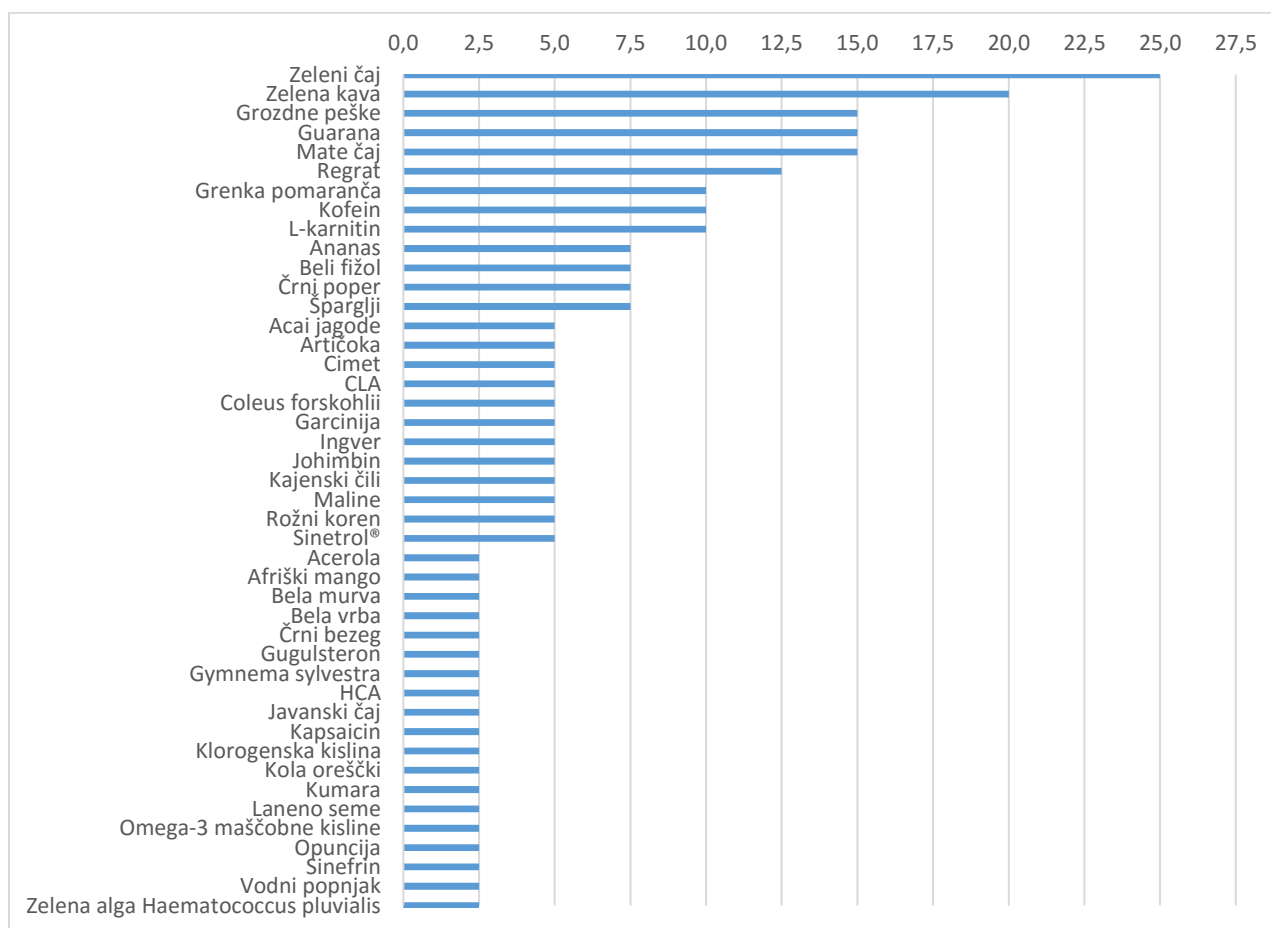
Erbamea (L'Erbolario)	Ananas cell®	20 ml	Koncentriran ananasov sok	10,4 mg
			Suh izvleček ananasovega sadeža in kocena (encimska aktivnost izražena kot bromelain 250 GDU/g) Encimska aktivnost kot bromelain	150 mg  37,5 GDU
			Suh izvleček listov azijskega vodnega popnjaka – 20% triterpenskih derivatov (aziatikozidov)	150 mg
			Suh izvleček grozdnih pečk – 95% proantocianidinov	30 mg  50 mg
			Suh izvleček vršičkov zlate rozge	47,5 mg 30 mg
			Suh izvleček borovničevih jagod – 15% antocianidinov	10 mg 1,5 mg
			Sorianatural	Cofidren®

**Preglednica 7:** Število sestavin v izbranih prehranskih dopolnilih.

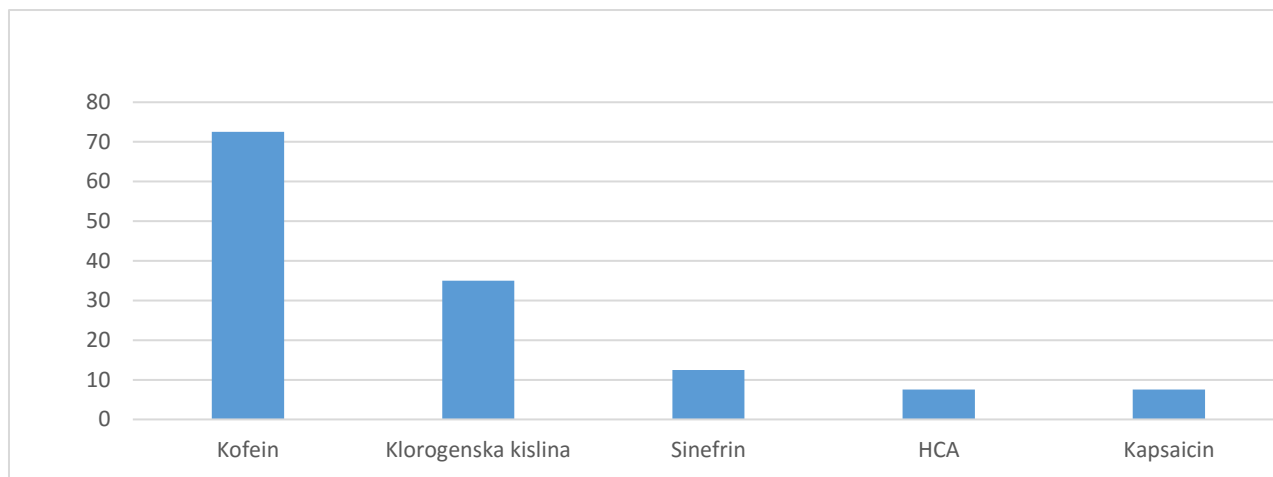
<b>PROIZVAJALEC</b>	<b>IME IZDELKA</b>	<b>ŠTEVILO SESTAVIN</b>
Sensilab®	Acai Detoxan®	1
	WaterLost®	6
	bioDetox mix®	4
	Malinie®	3
	Garcinia Slim®	3
	SlimGo Fat burner®	6
	Detox Booster®	3
	Waist Shaper®	7
	Workout Support®	2
	Appetit stop®	3
	Metabolism Boost®	7
	MangoFit®	3
	MangoFit®+	23
	Green Coffee®	3
	SlimGo Sugar Blocker®	6
	SlimGo Carb Blocker®	4
	bioSLIM mix®	3
Medex	Kofifit®	2
	Cituslim®	2
	Lipostop®	2
	Acai z zelenim čajem®	2
PhD	PhD kapsule	1
	Woman body sculpt®	7
Jamieson	Omega-3 Complete®	1
Maxximum shop	Lipofenom®	6
QNT	Burner®	8
PrimaForce	Yohimbine HCl	1
Biotest	HOT ROX Extreme®	7
AllStars	Fenidrol®	11
Nutrixtreme	Adipo Xtreme®	10
Vitabiotics	Dietrim®	26
Be-Light	Be-Light®	1
Hafesan	Duo Line®	2
	Hitozan+L-karntin	2
	Beluši	1
Valens	Slim&Fit®	3
Solgar	Thermogenic Complex®	8
Spring	Zelena kava in L-karnitin	5
Erbamea (L'Erborario)	Ananas cell®	6
Sorianatural	Cofidren®	9
		<b>Povprečje: 5,25</b>



**Graf 1:** Delež izbranih prehranskih dopolnil, ki vsebuje določeno število sestavin.



**Graf 2:** Delež prehranskih dopolnil, ki vsebuje določeno sestavino.



**Graf 3:** Delež prehranskih dopolnil, ki vsebuje nekatere izmed sestavin.

## PRILOGA IV – Mehanizmi delovanja in učinkovitost izbranih prehranskih dopolnil

V Preglednici 8 so zbrani mehanizmi delovanja prehranskih dopolnil za hujšanje, ter njihova učinkovitost. Ista sestavina prehranskega dopolnila za hujšanje lahko na zmanjševanje telesne mase vpliva na več načinov. V Preglednicah 9-12 smo predstavili še eno izmed možnih razporeditev prehranskih dopolnil za hujšanje po različnih mehanizmih. V prilogi se nahajajo tudi statistični podatki o mehanizmih delovanja in učinkovitosti prehranskih dopolnil.

**Preglednica 8:** Mehanizmi delovanja prehranskih dopolnil za hujšanje, ter njihova učinkovitost.

### Legenda:

**(K):** sestavina izkazuje učinkovitost le v kombinaciji z drugo sestavino

**(+K):** sestavina izkazuje učinkovitost sama in v kombinaciji z drugo sestavino

**(G):** sestavina izkazuje samo hipoglikemično delovanje

**(+G):** sestavina izkazuje poleg vpliva na zmanjševanje telesne mase, tudi hipoglikemično delovanje

**(H):** sestavina izkazuje samo hipolipemično delovanje

**(+H):** sestavina izkazuje poleg vpliva na zmanjševanje telesne mase, tudi hipolipemično delovanje

MEHANIZEM DELOVANJA			SESTAVINE PREHRANSKIH DOPOLNIL	UČINKOVITOST		NEUČINKOVITOST	
				Študije na živalih	Študije na ljudeh	Študije na živalih	Študije na ljudeh
Vpliv na metabolizem maščob	Sestavine prehranskih dopolnil, ki nimajo vpliva na simpatik	Vpliv na povečanje lipolize	Maline	✓			
			CLA		✓		✓
			Sinetrol®		✓		
			Javanski čaj	<i>In vitro</i>		✓	
		Vpliv na zmanjšanje lipogeneze	Garcinija		✓(+H)		
		Vpliv na povečanje oksidacije maščobnih kislin	Omega-3-maščobne kisline		✓		✓
			Cimet	✓	✓(+G)		
L-karnitin					✓		



		Vpliv na povečanje hitrosti metabolizma	Guggulsteron	✓(+G, +H)	✓		
	Sestavine prehranskih dopolnil, ki imajo vpliv na simpatik		Zeleni čaj		✓(+H)		✓
			Grenka pomaranča	✓(+K)		✓	✓
			Guarana	✓		✓	
			Čaj mate	✓(+G, +H)	✓(+K)		
			Kofein		✓(+K)		✓
			Johimbin		✓		✓
			Oreški kola	✓(+H)	✓(K, +H)		
<b>Vpliv na povečanje termogeneze</b>			Bela vrba		✓(K)	✓	
			<i>Coleus forskohlii</i>		✓		✓
			Kajenski poper, čili		✓		✓
			Črni poper	✓			
<b>Vpliv na prebavo in presnovo glukoze in maščobe</b>		Zmanjšanje absorbcije glukoze	Zelena kava		✓		
			Afriški mango	<i>In vitro</i>	✓(+G,+H)		
			Bela murva	✓(K,+H)			
			Beli fižol		✓(+H)		
			<i>Gymnema sylvestre</i>	✓(+G,+H)	✓(K)		
		Zmanjšanje absorbcije maščobe	Opuncija		✓		
			Grozdne pečke	✓(+H)			
<b>Vpliv na boljše počutje, zmanjšanje občutka stresa</b>			Rožni koren	✓(+G)	✓(K)		
			Ingver	✓	✓	✓(+H)	✓
<b>Vpliv na izražanje različnih genov, receptorjev</b>			Laneno seme		✓(+G)		✓
			Astaksantin	✓(+G,+H)			
			Regrat	✓(+H)			✓

<b>Antioksidativno delovanje</b>		Jagode acai	✓(+G,+H)	✓(G,H)		
		Acerola			✓	
		Črni bezeg	✓(G)	✓(K)	✓(K)	
<b>Drugo</b>	Vpliv na prebavo	Ananas	✓(G)			
	Diuretično, hipolipemično, hipoglikemično delovanje	Šparglji	✓(G,H)	✓(K)		
		Artičoka	✓(K,G,H)		✓	✓
		Vodni popnjak	✓			
		Kumara	✓(G)		✓(G)	

**Preglednica 9:** Mehanizem delovanja preko različnih vplivov na adipocite.

Mehanizem delovanja	Sestavine prehranskih dopolnil
Zmanjšanje lipogeneze	Omega-3 maščobne kisline, CLA, garcinija, bela murva
Povečanje lipolize	Maline, grenka pomaranča, guarana, CLA, čaj mate, johimbini, artičoka, bela vrba, <i>Coleus forskohlii</i> , črni poper, javanski čaj, Sinetrol®
Uravnavanje koncentracije leptina	Afriški mango, javanski čaj
Uravnavanje koncentracije adiponektina	Afriški mango, laneno seme, črni poper
Apoptoza adipocitov	CLA
Zmanjšanje adipogeneze	CLA, regrat, laneno seme
Boljša diferenciacija adipocitov	Astaksantin, rožni koren
Slabša diferenciacija adipocitov	Črni poper

**Preglednica 10:** Mehanizem delovanja preko različnih vplivov na maščobne kisline.

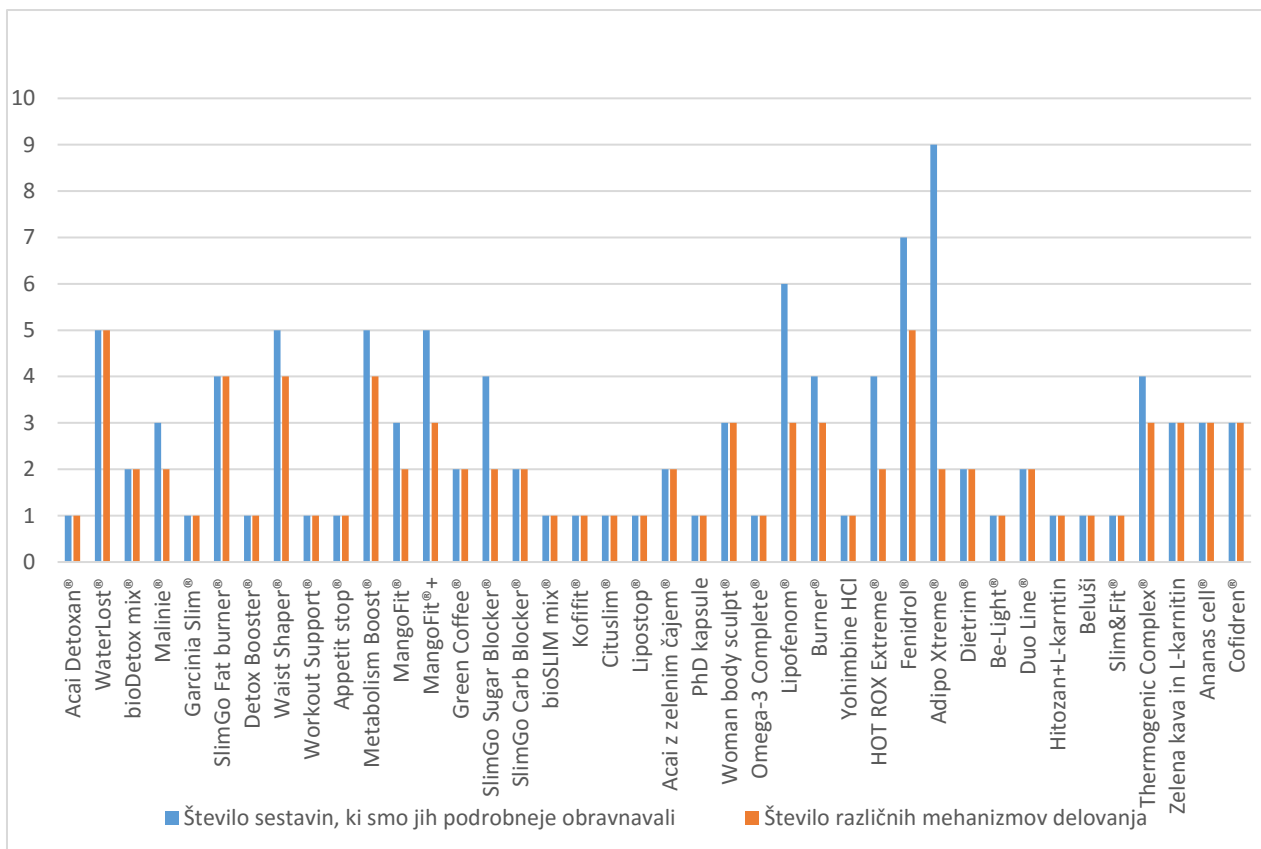
Mehanizem delovanja	Sestavine prehranskih dopolnil
Zmanjšanje absorpcije maščobnih kislin	Maline, čaj mate, opuncija, grozdne peške, <i>Gymnema sylvestra</i>
Zmanjšanje sinteze maščobnih kislin	Jagode acai, zelena kava, čaj mate, bela vrba
Povečanje oksidacije maščobnih kislin	Zeleni čaj, omega-3 maščobne kisline, cimet, kajenski poper, kofein, oreščki kola, grozdne peške, L-karnitin
Zmanjšanje koncentracije PMK	Astaksantin

**Preglednica 11:** Mehanizem delovanja na različne metabolne poti glukoze.

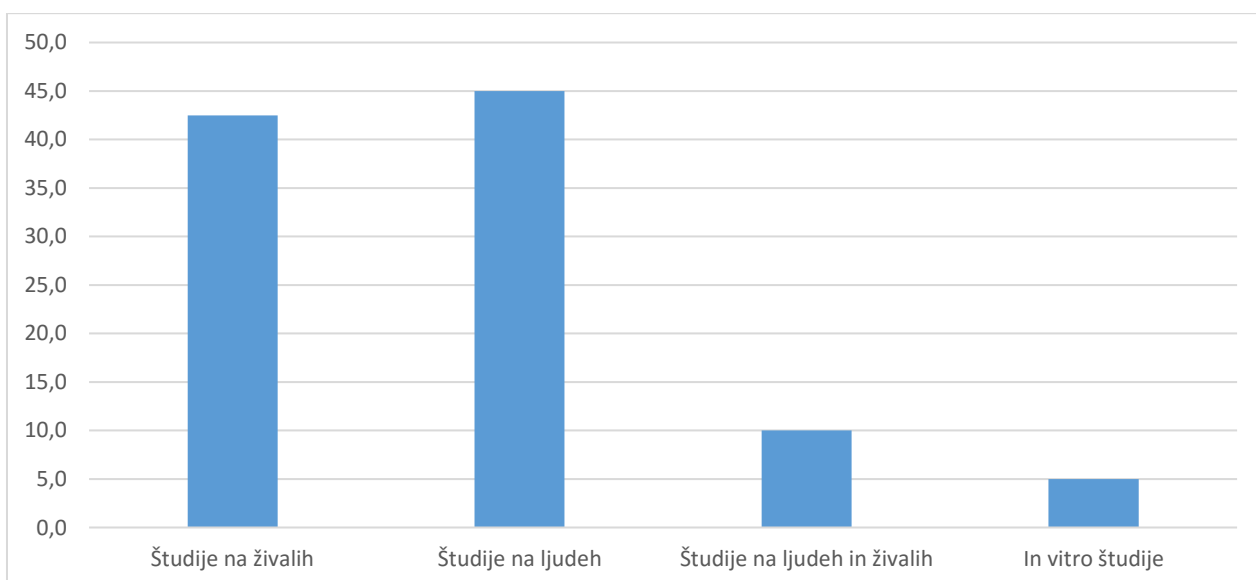
Mehanizem delovanja	Sestavine prehranskih dopolnil
Metabolizem fruktoze	Maline
Hipoglikemično delovanje	Artičoka, kumare, vodni popnjak
Zmanjšanje absorpcije glukoze	Zelena kava, afriški mango, bela murva, beli fižol, <i>Gymnema sylvestra</i>
Privzem glukoze	Zelena kava, rožni koren

**Preglednica 12:** Različni drugi mehanizmi delovanja.

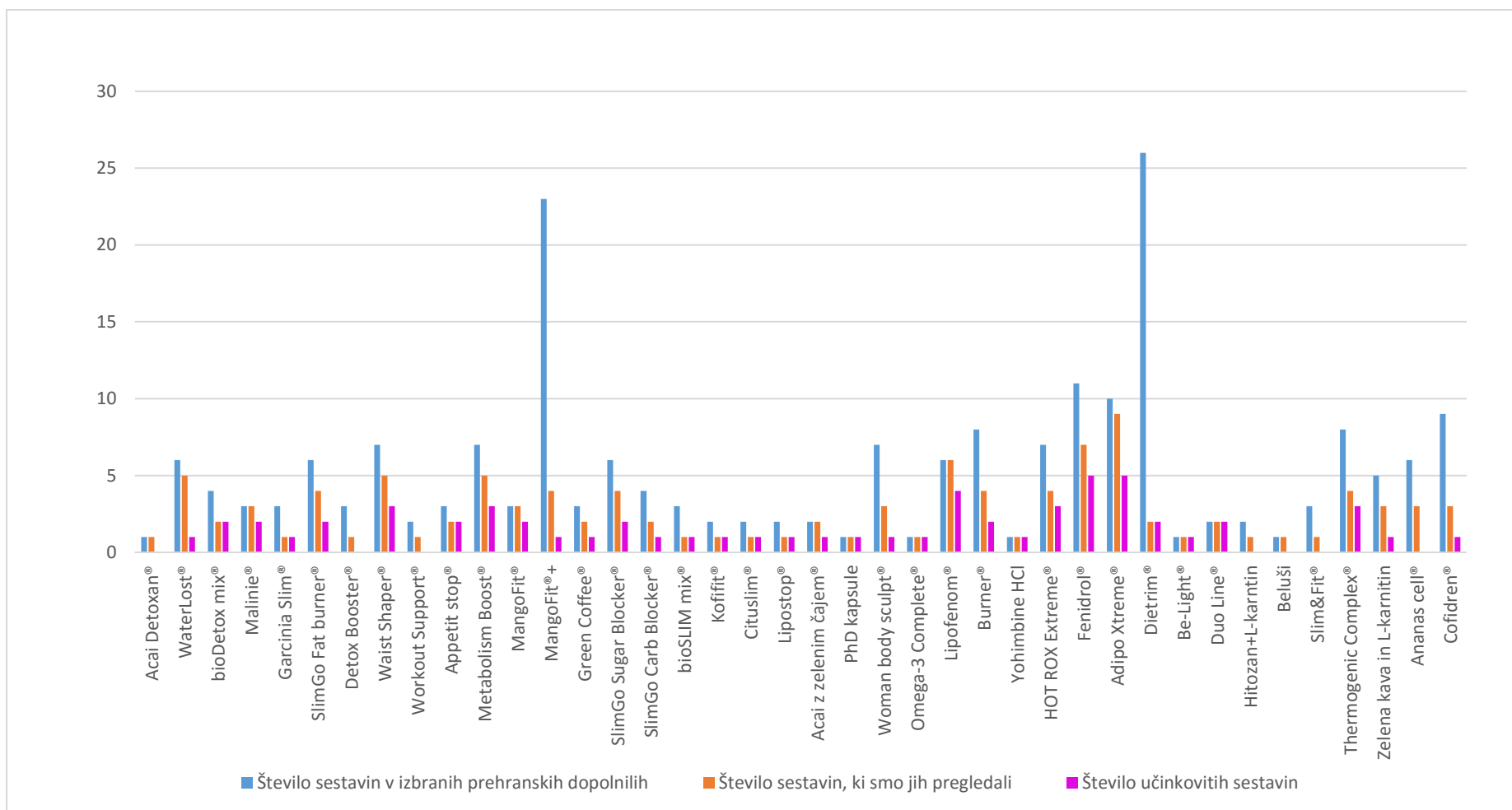
<b>Mehanizem delovanja</b>	<b>Sestavine prehranskih dopolnil</b>	
Antioksidativno delovanje	Acerola, čaj mate, črni bezeg	
Zmanjšanje apetita	Garcinija, CLA, kofein, oreščki kola	
Povečanje hitrosti metabolizma	Guarana, CLA, kajenski poper, gugulsteron	
Vpliv na počutje	Preko modulacije 5-HT receptorja	Ingver
	Adaptogeno delovanje	Rožni koren
Izboljšanje prebave	Ananas, artičoka	
Diuretično delovanje	Artičoka, šparglji, regrat	



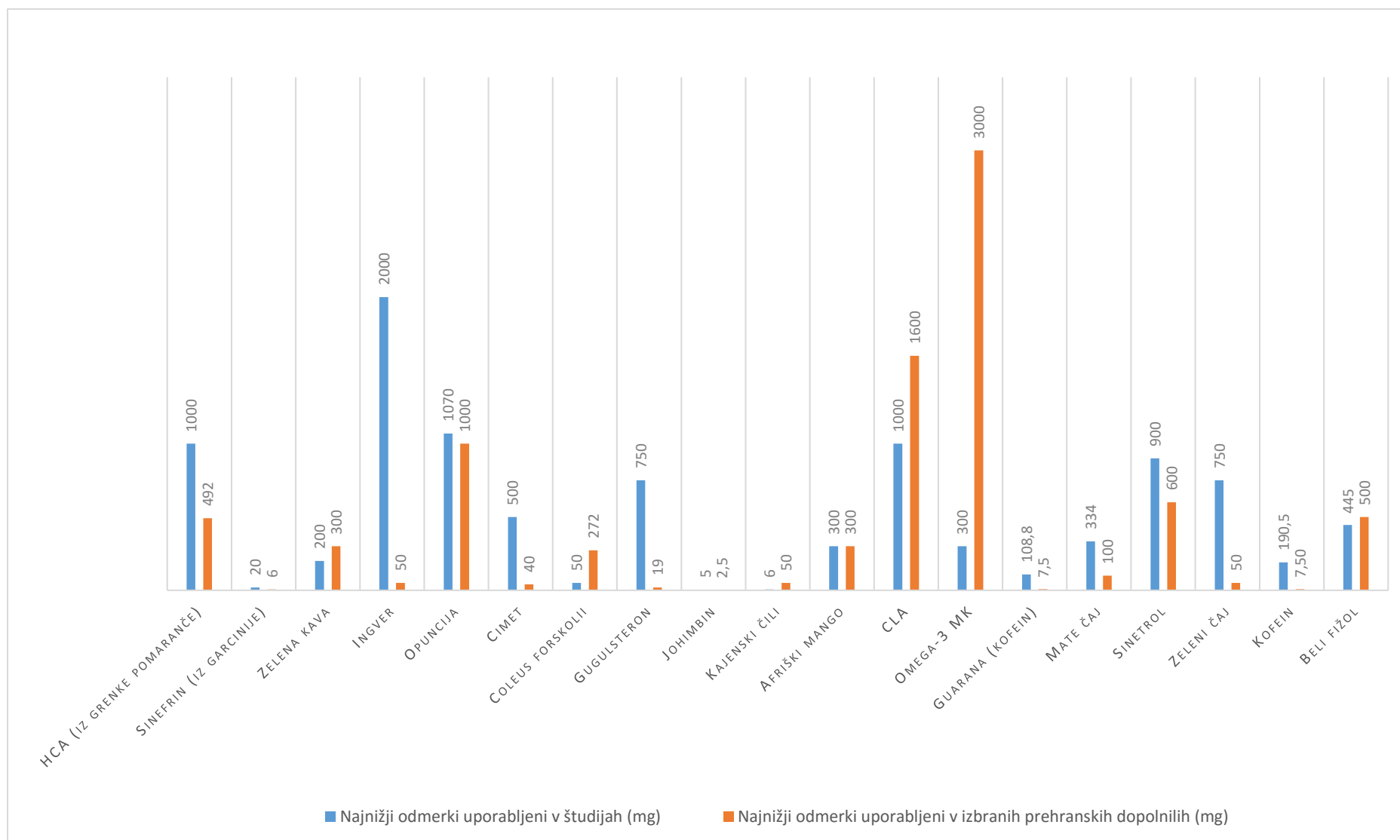
**Graf 4:** Prikaz števila sestavin, ki smo jih podrobneje obravnavali in števila različnih mehanizmov delovanja teh sestavin v izbranih prehranskih dopolnilih.



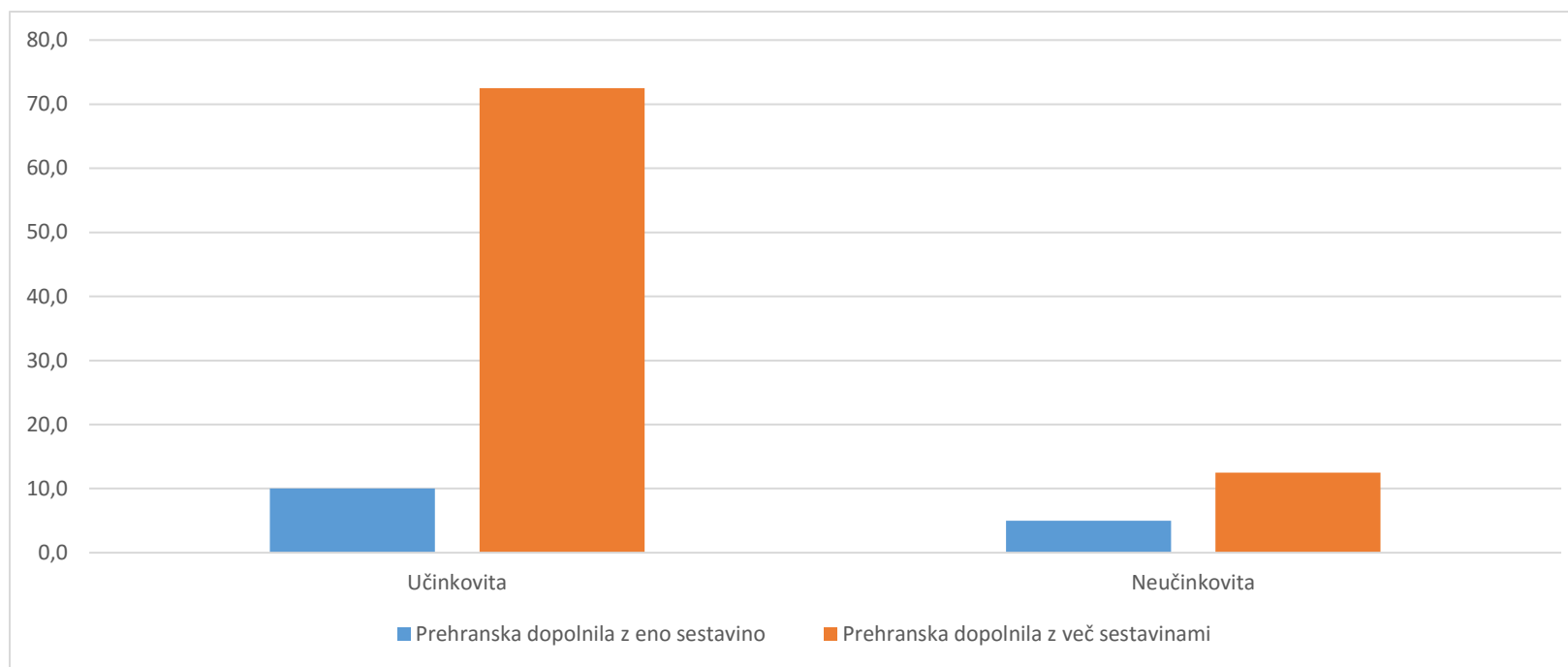
**Graf 5:** Delež sestavin, ki je izkazoval učinkovitost v študijah na ljudeh, živalih ali obojih ter *in vitro* študijah.



**Graf 6:** Število učinkovitih sestavin v izbranih prehranskih dopolnilih.



**Graf 7:** Primerjava najnižjih odmerkov sestavin prehranskih dopolnil za hujšanje, ki smo jih našli v študijah na ljudeh in v izbranih prehranskih dopolnilih.



**Graf 8:** Delež učinkovitih in neučinkovitih izbranih prehranskih dopolnil.



## PRILOGA V – Neželeni učinki in varnost izbranih prehranskih dopolnil

V Preglednicah 13-25 smo predstavili nekatere NU, ki so se pojavili ob uživanju prehranskih dopolnil za zmanjševanje telesne mase. Prehranska dopolnila, ki so povzročila NU so vsebovala samo eno sestavino ali kombinacijo sestavin, nekateri NU pa so bili posledica interakcije med prehranskimi dopolnili in zdravili.

V prilogi se nahajajo tudi statistični podatki o varnosti prehranskih dopolnil ter preglednica v kateri smo zbrali interakcije med prehranskimi dopolnili in zdravili oz. drugimi prehranskimi dopolnili.

**Preglednica 13:** Neželeni učinki prehranskih dopolnil, ki so vsebovala garcinijo (samo ali v različnih kombinacijah).

Pacient (starost, spol)	Prehransko dopolnilo	Dnevni odmerek	Indikacija	Trajanje uživanja prehranskega dopolnila pred pojavom NU	Sočasna druga zdravila	NU	Razlaga/mehanizem NU	Vir
48 let, ženska	Ekstrakt garcinije	/	/	2 meseca in pol	/	Srčno popuščanje, ventrikularna tahikardija, akutni nekrotizirajoči eozinofilni miokarditis, akutna odpoved ledvic	V povzetku članka mehanizem NU ni opisan.	68
35 let, ženska	Garcinija	3000 mg	Hujšanje	2-3 mesece	Escitalopram 20 mg, sertralin 50 mg	Serotoninski sindrom (INTERAKCIJA!)	Povišana koncentracija serotonina, zaradi sočasne uporabe garcinije in dveh različnih inhibitorjev privzema serotonina.	69
	Kalij	150 µg						
	Krom	600 µg						
	Kalcij	150 µg						

47 let, ženska	Garcinija		760 mg	Hujšanje	/	Tiamazol 40 mg/dan, sibutramin	Akutni holestatični hepatitis, nekroza jeter (INTERAKCIJA)!	Mehanizem interakcije ni poznan, vendar je do NU prišlo kmalu po sočasni uporabi vseh omenjenih zdravil in prehranskih dopolnil.	71
	Sena		200 mg						
	Hitosan		1000 mg						
	Aloin		80 mg						
	Beli fižol		500 mg						
	Pasijonka		700 mg						
23 let, moški	Hydroxycut Hardcore®	Garcinija	/	Hujšanje, izboljšanje mišičnega tonusa	10 tednov	/	Hud akutni hepatitis	V povzetku članka mehanizem NU ni opisan.	72
		Ekstrakt zelenega čaja							
		Krom							

**Preglednica 14:** Neželeni učinki prehranskih dopolnil, ki so ribje olje oz. omega-3 maščobne kisline.

Pacient (starost, spol)	Prehransko dopolnilo	Dnevni odmerek	Indikacija	Trajanje uživanja prehranskega dopolnila pred pojavom NU	Sočasna druga zdravila in prehranska dopolnila	NU	Možna razlaga	Vir
66 let, ženska	Ribje olje	/	/	NU se je pojavil 15 minut po zaužitju ketorolaka	Fluoksetin, vitamin E 50 IU, ketorolak 30 mg	Epiduralni hematoma, akutna tetraplegija	Ketorolak vpliva na tromboksan A2, fluoksetin povečuje nivo serotonina v krvi, posledica česar je tudi antiagregacijski učinek.	76
63 let, ženska	Ribje olje	/	/	/	Aspirin 325 mg/dan, klopidogrel 75 mg/dan, vitamin E 1000 IU/dan	Periorbitalna ekhimoza	Vitamin E in ribje olje vplivata na funkcijo trombocitov.	81
74 let, ženska	Ribje olje Omega-3 maščobne kisline	Odmerek večji od priporočenega	/	2 meseca	Glukozamin	Periferna nevropatija	Prevelika vsebnost arzena v prehranskih dopolnilih – vsa prehranska dopolnila so ribjega oz. morskega izvora, zato so lahko kontaminirane z arzenom.	75

**Preglednica 15:** Neželjeni učinki prehranskih dopolnil, ki so vsebovala cimet.

Pacient (starost, spol)	Prehransko dopolnilo	Dnevni odmerek	Indikacija	Trajanje uživanja prehranskega dopolnila pred pojavom NU	Sočasno zaužita zdravila	NU	Razlogi/mehanizem NU	Vir
73 let, ženska	Cimet	/	/	1 teden	Rosuvastatin 40 mg/dan, paroksetin, amlodipin, aspirin, klopidogrel, inzulin, losartan, metoprolol, pantoprazol	Akutni hepatitis	Kombinacijo rosuvastatina in cimeta so avtorji navedli kot možni vzrok hepatitisa.	86
37 let, ženska	Cimet	/	Glavobol	NU učinek se je pojavil takoj po zaužitju	Ni podatkov	Anafilaktična reakcija (izpuščaj, angioedem, edem telesa)	Cinamaldehyd lahko povzroči alergične reakcije.	87

**Preglednica 16:** Neželeni učinki pacientov, ki so uživali prehranska dopolnila, ki so vsebovala le zeleni čaj.

Pacient (starost, spol)	Prehransko dopolnilo	Dnevni odmerek	Indikacija	Trajanje uživanja prehranskega dopolnila pred pojavom NU	Sočasna druga zdravila	NU	Razlaga/mehanizem NU	Vir
41 let, ženska	Densitive® (polifenolni monomeri pridobljeni iz ekstrakta zelenega čaja)	2 tableti (140 mg polifenolnih monomerov)	Preprečevanje izpadanja las	3 mesece	Paracetamol (< 1x/teden) - v tem primeru ni povezan s hepatotoksičnostjo	Toksični akutni hepatitis	S histološkim pregledom so ugotovili, da je bil hepatitis toksičnega izvora – povzročilo ga je prehransko dopolnilo.	104
81 let, ženska	Epinerve® (suh vodni ekstrakt zelenega čaja)	1 tableta	Glavkom	1 mesec	/	Toksični akutni hepatitis (hepatocelularna okvara jeter)	Hepatitis se je pojavil kmalu po začetku jemanja prehranskega dopolnila in se izboljšal kmalu po koncu jemanja prehranskega dopolnila.	105
72 let, ženska	Epinerve® (suh vodni ekstrakt zelenega čaja)	2 tableti	Glavkom	3 mesece	Ni podatkov	Hepatocelularna okvara jeter	Hepatitis se je pojavil kmalu po začetku jemanja prehranskega dopolnila in se izboljšal kmalu po koncu jemanja prehranskega dopolnila.	105
44 let, ženska	Ekstrakt zelenega čaja	720 mg	Hujšanje	1 teden	Ni podatkov	Akutna odpoved jeter	Hepatotoksični učinki so se pojavili kmalu po začetku jemanja prehranskega dopolnila in se izboljšali po presaditvi jeter.	106
42 let, ženska	Green Lite®	6 kapsul (600 mg katehinov)	Ni znana	6 mesecev	Ni podatkov	Odpoved jeter	Hepatotoksični učinki so se pojavili kmalu po začetku jemanja prehranskega dopolnila in se izboljšali po presaditvi jeter.	107

**Preglednica 17:** Neželjeni učinki pacientov, ki so sočasno uživali zdravila in zeleni čaj oz. prehranska dopolnila, ki so vsebovala zeleni čaj v kombinaciji.

Pacient (starost, spol)	Prehransko dopolnilo		Dnevni odmerek	Indikacija	Trajanje uživanja prehranskega dopolnila pred pojavom NU	Sočasno zaužita zdravila	NU	Razlaga/mehanizem NU	Vir
63 let, ženska	Mega Green Tea Extract®	Ekstrat zelenega čaja	725 mg	Preventiva raka na prsih	1 mesec in pol	Anastrozol, ramipril, oksibutin	Hud akutni hepatitis (INTERAKCIJA!)	Točen mehanizem reakcije ni poznan. Avtorji ne izključujejo možnosti farmakokinetičnih interakcij med spojinami v zelenem čaju in ostalimi zdravili.	108
28 let, ženska	Lipolyze®	Ekstrakt zelenega čaja	900mg	/	1 mesec	Somalyz® (usninska kislina, propionil karnitin, fosfatidilholin/ fosfatidiletanol amin, γ-aminobutirna kislina, vitamin E, melatonin)	Akutna odpoved jeter	Usninska kislina ima lahko hepatotoksične učinke – v našem primeru sta omenjeno toksičnost še povečala zeleni čaj in gugulsteron.	110
	Usninska kislina	36 mg							
	Propionil karnitin	1500 mg							
	Gugulsteron Z in E	30 mg							
	Ciklični adenzin monofosfat	6 mg							
	Vitamin E	60 IU							

34 let, ženska	Ekstrakt zelenega čaja	/	Hujšanje	8 tednov	Ginkgo biloba, sibutramin (našli so ga v prehranskem dopolnilu z zelenim čajem)	Tirotoksikoza, povečane vrednosti jetrnih testov	V tem primeru je verjetno sibutramin povzročil povišanje vrednosti jetrnih testov, vzrok tirotoksikoze pa je bil verjetno izsušeno tkivo ščitnice, ki so ga našli v prehranskem dopolnilu.	109
39 let, ženska	Zeleni čaj	500mg	Hujšanje	1 teden	Aminofilin, epinefrin, lidokain, fluoksetin efedrin, kofein	Ishemični kolitis	Avtorji sklepajo, da je kombinacija vseh zdravil in prehranskega dopolnila vplivala na razvoj NU.	111
61 let, moški	Zeleni čaj	Približno 3 skodelice na dan	Za dobro počutje	/	Simvastatin ali atorvastatin ai rosuvastatin	Mišični krči v nogah (INTERAKCIJA!)	Možna razlaga je interakcija med zelenim čajem in statini. Vzrok je lahko v individualni genetski dovzetnosti za metabolne spremembe, ki jih povzroči zeleni čaj.	112

**Preglednica 18:** Neželjeni učinki pacientov, ki so uživali prehranska dopolnila, ki so vsebovala grenko pomarančo ali sinefrin.

Pacient (starost, spol)	Prehransko dopolnilo		Dnevni odmerek	Druge sestavine prehranskega dopolnila	Namen uporabe	Sočasno uporabljen a druga zdravila	NU	Razlaga/mehanizem NU	Vir
55 let, ženska	Edita's Skinny Pill®	Grenka pomaranča	300 mg	V povzetku članka niso omenjene.	Hujšanje	/	Miokardni infarkt	V povzetku članka točen mehanizem ni opisan. Možno je, da je sinefrin zaradi svojim simpatomimetičnih učinkov vplival na vazokonstrikcijo koronarnih arterij.	118, 124
57 let, moški	CortiSlim®	Leptiplex (ekstrakt olupka grenke pomaranče z 5% sinefrina in ekstrakt listov zelenega čaja z 50% epigalokatehin galata)	250 mg	Vitamin C, kalcij, kromov polinikotinat, Cortiplex (ekstrakt magnolijine skorje, β- siterol, teanin), Insutrol (ekstrakt listov banabe, vanadil sulfat)	Hujšanje	Fenofibrat, omeprazol, aspirin, vitamin B-kompleks, vitamin E.	Variant angina	Vzrok variant angine je koronarni vazospazem, ki ga je verjetno povzročil sinefrin. Kofein lahko v kombinaciji s sinefrinom poveča tveganje za kardiovaskularne NU.	118, 121
38 let, moški	Stacker 2 Ephedra-Free®	Sinefrin	6 mg	V članku niso omenjene.	Hujšanje	/	Ishemična možganska kap	Sinefrin ima simpatomimetične učinke, zato je verjetno povzročil vazospazem možganskih žil. Kofein lahko potencira kariovaskularne učinke simpatomimetikov.	118, 122
		Kofein	200 mg						
27 let, ženska	Hi-Tech Lipodrene®	Sinefrin	100 mg	V članku niso omenjene.	Hujšanje	/	Ventrikularna fibrilacija	Točen mehanizem ni opisan, omenjena je samo študija na podganah, kjer se je pojavila ventrikularna fibrilacija.	118, 125



27 let, moški	Thermal Pro®	Grenka pomaranča	1800 mg	V članku niso omenjene.	Hujšanje	/	Simptomi previsokega odmerka simpatomimetikov: tesnoba, agitacija, bleda koža, potenje, tahikardija in midriaza. Lažno pozitiven test na amfetamine.	Simptomi predoziranja s simpatomimetiki so posledica zaužitja devetih tablet prehranskega dopnila naenkrat. Spojine v grenki pomaranči oz. spojina DMAA so vplivale na lažno pozitivne rezultate testa na amfetamine.	126
		Kofein	2250 mg						
		Beta-feniletilamin	900 mg						
		Bela vrba	675 mg						
		Kajenski čili	360 mg						
		DMAA	315 mg						
		Kosmulja	180 mg						
		Begamotka	180 mg						
		Črni poper	45 mg						
24 let, moški	Nutrex Lipo-6x®	Sinefrin	/	V članku niso omenjene.	Pred vadbo	/	Miokardni infarkt s podaljšanjem QT intervala	Prehransko dopnilo sicer vsebuje veliko simpatomimetikov in stimulansov, vendar je NU najverjetneje povzročil sinefrin, saj je strukturno in farmakološko najbolj podoben efedrinu, ki je znan po enakih učinkih na kardiovaskularni sistem. Strdek v koronarni arteriji se je verjetno pojavil kot posledica koronarnega spazma, ki ga je najverjetneje povzročil sinefrin.	118, 123
		Kofein							
		Johimbin							
		Fenietilamin							

**Preglednica 19:** Neželjeni učinki pacientov, ki so uživali prehranska dopolnila, ki so vsebovala guarano.

Pacient (starost, spol)	Prehransko dopolnilo		Dnevni odmerek	Trajanje uživanja prehranskega dopolnila pred pojavom NU	Indikacija	Sočasno zaužita zdravila	NU	Razlogi/mehanizem NU	Vir
/	Surovi ekstrakt guarane		100 mg	4 tedne	Neješčost (pacient je imel raka)	/	Artralgia, edem na dlaneh	V povzetku članka mehanizem NU ni opisan.	129
20 let, ženska	7th Heaven	Ekstrakt <i>Ephedra sinica-e</i> (efedrin)	/	/	/	V krvi so našli še: paracetamol, bromisoval, etenzamid in ibuprofen	Tahikardija, hipokaliemija, poškodba jeter	Možno je, da je poškodba jeter posledica sočasno zaužitega paracetamola.	130
		Guarana (kofein)							
54 let, ženska	Guarana (kofein)		/	3 ure	Hujšanje	/	Rabdomioliza	Avtorji omenjajo možnost vpliva sestavin prehranskega dopolnila na maso mišic – le-to bi lahko prehransko dopolnilo zmanjševalo in tako vplivalo na zmanjšanje telesne mase.	132

**Preglednica 20:** Neželjeni učinki pacientov, ki so uživali prehranska dopolnila, ki so vsebovala johimbin.

Pacient (starost, spol)	Prehransko dopolnilo	Dnevni odmerek	Trajanje uživanja prehranskega dopolnila pred pojavom NU	Indikacija	Sočasno zaužita zdravila	NU	Razlogi/mehanizem NU	Vir
60 let, moški	Johimbin	/	2 tedna	Povečanje energije	/	Miokardni infarkt	Johimbin ima vazokonstriktivne učinke in je verjetno vplival na poslabšanje aterosklerotičnega plaka.	156
21 let, ženska	Johimbin	7,5 mg	3 tedni	Hujšanje	/	Povečana potreba po kokainu in alkoholu (pacientka je bila v preteklosti odvisna od THC-ja in kokaina), samomorilska nagnjenja	V povzetku članka točen mehanizem ni omenjen, vendar je avtorjem zanimivo dejstvo, da sta se ponovna potreba po kokainu in alkoholu, ter samomorilska nagnjenja pojavila po začetku jemanja johimbina.	153
Moški	Johimbin	/	/	/	/	Koma	Zastupitev z johimbinom in kavainom	157
	Kavain							
37 let, moški	Johimbin	5 g	2 uri	Bodybuilding	/	Nevrotoksičnost (slabo počutje, bruhanje, nezavest, napasi)	/	154
46 let, moški	Libido-Max (med drugim vsebuje johimbin)	/	5-10 minut	Eretilna disfunkcija	Klonidin	Hipertenzivna kriza (INTERAKCIJA!)	Verjetno je prišlo do interakcije med johimbinom in klonidinom – johimbin je izničil antihipertenzivno delovanje klonidina.	159

42 let, moški	Johimbin	/	/	Izboljšanje spolne funkcije	Visokoaktivno protiretrovirusno zdravljenje (HAART), escitalopram	Priapizem	Johimbin deluje kot antagonist $\alpha$ - 2 adrenoreceptorjev, kar ima lahko ta posledico priapizem.	160
65 let, moški	Johimbin	/	3 meseci	Eretilna disfunkcija	/	Poslabšanje Raynaudovega sindroma	Pacient je imel mogoče počasnem metabolizem johimbina, posledica česar je bilo povečano sproščanje kateholaminov in zmanjšano odstanjevanje le-teh. Prišlo je do stimulacije $\alpha$ -2 adrenergičnih receptorjev in poslabšanja simptomov Raynaudovega sindroma.	161
42 let, moški	Johimbin	16,2 mg	NU se je pojavil kmalu po zaužitju	Impotenca	Nifedipin	Alergijski dermatitis, lupusu podoben sindrom	V povzetku članka mehanizem NU ni opisan.	162

**Preglednica 21:** Neželeni učinki pacientov, ki so uživali prehranska dopolnila, ki so vsebovala belo vrbo.

Pacient (starost, spol)	Prehransko dopolnilo		Dnevni odmerek	Trajanje uživanja prehranskega dopolnila pred pojavom NU	Indikacija	Sočasno zaužita zdravila	NU	Razlogi/mehanizem NU	Vir
61 let, ženska	Bela vrba		/	/	/	/	Anafilaktična reakcija (akutna dihalna stiska)	Pacientka je bila alergična na salicilate	182
25 let, ženska	Stacker 2®	Bela vrba	Pacientka je zaužila le 2 tableti	/	/	/	Anafilaktična reakcija	Pacientka je imela alergijo na acetilsalicilno kislino že v preteklosti.	180

**Preglednica 22:** Neželeni učinki pacientov, ki so uživali prehranska dopolnila, ki so vsebovala kajenski poper.

Pacient (starost, spol)	Prehransko dopolnilo	Dnevni odmerek	Trajanje uživanja prehranskega dopolnila pred pojavom NU	Indikacija	Sočasno zaužita zdravila	NU	Razlogi/mehanizem NU	Vir
34 let, moški	Kapsaicin	1 odmerek	3 dni	Hujšanje	/	Akutni koronarni sindrom	Avtorji menijo, da je zelo verjetno, da je kapsaicin povzročil NU, saj ima kardiotsičen potencial.	188
41 let, moški	Kajenski poper	/	3 mesece	Hujšanje	/	Akutni miokardni infarkt	Avtorji menijo, da je zelo verjetno, da je kapsaicin povzročil NU, saj ima kardiotsičen potencial.	189
25 let, moški	Kajenski poper	1 odmerek	5 dni	Hujšanje	/	Akutni miokardni infarkt, koronarni vazospazm	Sklepajo, da je kapsaicin izzval sproščanje endotelina iz nevronov, ter izločanje kateholaminov, posledica česar je bilo krčenje koronarne arterije.	190

**Preglednica 23:** Neželjeni učinki pacientov, ki so uživali prehranska dopolnila, ki so vsebovala rožni koren.

Pacient (starost, spol)	Prehransko dopolnilo	Dnevni odmerek	Trajanje uživanja prehranskega dopolnila pred pojavom NU	Indikacija	Sočasno zaužita zdravila	NU	Razlogi/mehanizem NU	Vir
68 let, ženska	Rožni koren	400 mg	15 dni	Izboljšanje razpoloženja, zmanjšanje razdražljivosti	Paroksetin 20 mg/dan	Serotoninski sidrom (INTERAKCIJA!)	Prišlo je do interakcije med paroksetinom in rožnim korenem. V povzetku članka je omenjeno, da rožni koren vpliva na distribucijo dopamina in serotonina, zato je potrebna previdnost pri sočasni uporabi zdravil, ki vplivajo na omenjene prenašalce.	236
54 let, moški	Rožni koren	/	7 mesecev	Zmanjšana koncentracija	Olmesartan medoksomil	Poškodba jeter	Poškodbo jeter naj bi povzročilo tako zdravilo, kot tudi prehransko dopolnilo. Poleg tega je imel pacient nealkoholni steatohepatitis in bolezen jeter (v povzetku članka ni omenjena točna bolezen).	237

**Preglednica 24:** Neželjeni učinki pacientov, ki so uživali prehranska dopolnila, ki so vsebovala ingver.

Pacient (starost, spol)	Prehransko dopolnilo/vir ingverja	Dnevni odmerek	Trajanje uživanja prehranskega dopolnila pred pojavom NU	Indikacija	Sočasno zaužita zdravila	NU	Razlogi/mehanizem NU	Vir
76 let, ženska	Koščki posušenega ingverja ali čaj iz ingverjevega prahu	/	Več tednov	/	Fenprokumon, (kaptopril, holekalciferol, piretanid, izosorbid mononitrat, digoksin)	Krvavitev iz nosu (INTERAKCIJA!)	Zaradi interakcije med ingverjem in fenprokumonom je prišlo do podaljšanja INR-ja in posledično krvavitve iz nosu.	241
57 let, moški	Z ingverjem začinjena juha	300 g	4 dni	/	Furosemid 160 mg, spironolakton 200 mg	Hiperkaliemija	300 g ingverja vsebuje približno 4000 mg kalija, poleg tega pa je spironolakton diuretik, ki varčuje s kalijem. Pacient je imel alkoholno cirozo, kar je še dodatno vplivalo na poslabšanje hiperkaliemije.	242



**Preglednica 25:** Neželeni učinki pacientov, ki so uživali prehranska dopolnila, ki so vsebovala vodni popnjak.

Pacient (starost, spol)	Prehransko dopolnilo	Dnevni odmerek	Trajanje uživanja prehranskega dopolnila pred pojavom NU	Indikacija	Sočasno zaužita zdravila	NU	Razlogi/mehanizem NU	Vir
15 let, ženska	Vodni popnjak	20 mg/dan	6 tednov	Akne	Limeciklin	Akutni hepatitis	V povzetku članka ni omenjen.	292
35 let, ženska	Vodni popnjak, alga <i>Fucus vesiculosus</i>	/	Približno 1 leto	Hujšanje	Venlafaksin	Intersticijski pneumonitis, kardiomiopatija	Oba NU sta posledica previsoke koncentracije venlafaksina. Možna sta 2 vzroka za povišano koncentracijo: 1) Pacientka je imela počasen metabolizem preko CYP2D6 encima, s katerim se presnavlja venlafaksin 2) Vodni popnjak in alga <i>Fucus vesiculosus</i> inhibirata encim CYP2D6 – v našem primeru je bila posledica povišana koncentracija venlafaksina.	293

**Preglednica 26:** Pregled različnih toksičnih učinkov sestavin prehranskih dopolnil za hujšanje.

**Legenda:**

**(K):** neželeni učinek se je pojavil samo z uporabo kombinacije

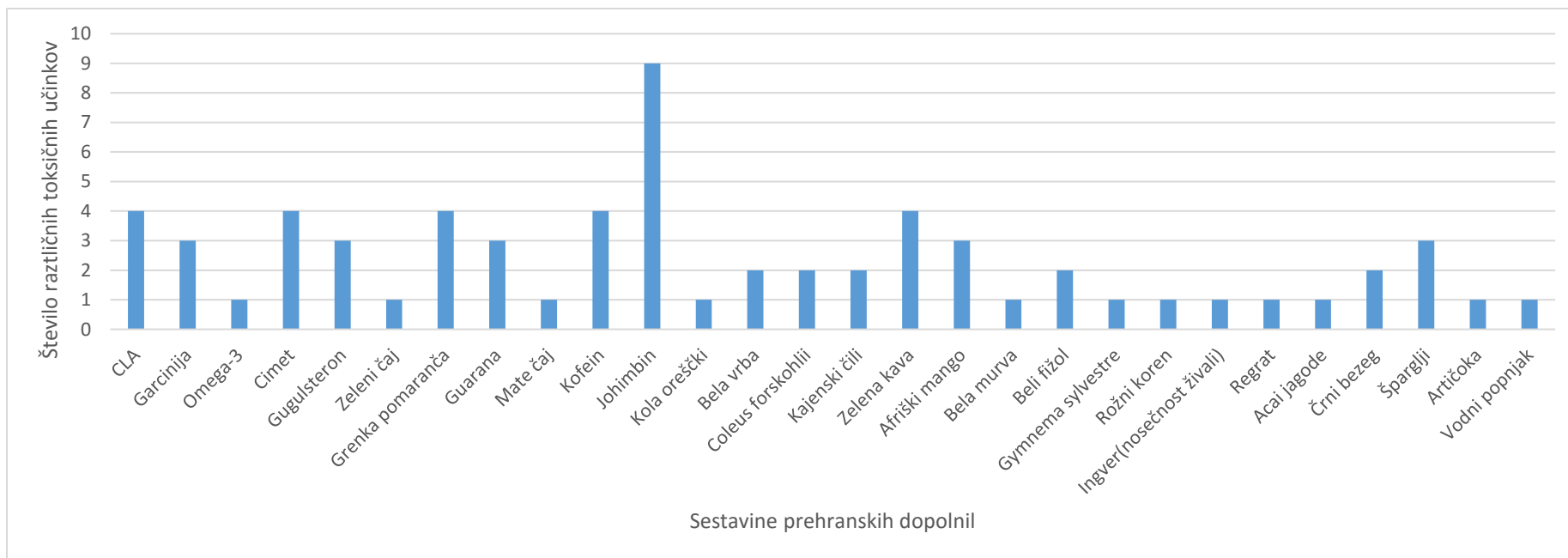
**(+K):** neželeni učinek se je pojavil z uporabo same sestavine in sestavine v kombinaciji

**(+Z):** neželeni učinek se je pojavil zaradi sočasne uporabe zdravil, vendar interakcija ni nikjer omenjena

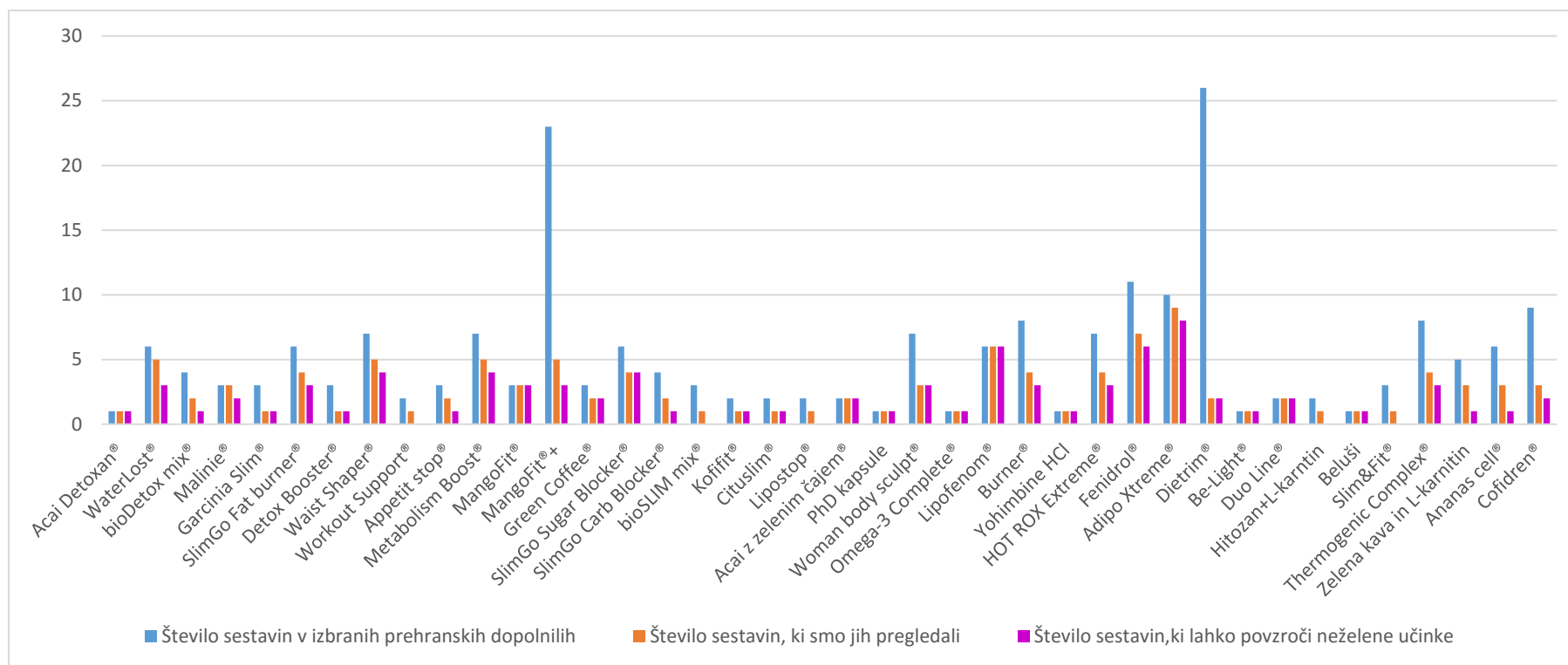
Vrsta toksičnosti	Sestavine prehranskih dopolnil	Dokazi o toksičnosti			
		Človeški dokazi		Študije na živalih	Študije <i>in vitro</i>
		Študije na ljudeh	Poročila o neželenih učinkih		
Hepatotoksičnost	CLA	✓	✓	✓	
	Garcinija		✓ (K)		
	Cimet		✓		
	Zeleni čaj	✓	✓ (+K)		
	Guarana		✓ (+K, +Z)		
	Johimbin	✓ (K)			
	<i>Gymnema sylvestra</i>		✓		
	Rožni koren		✓ (+Z)		
	Vodni popnjak	✓	✓		
Kardiovaskularni zapleti	Garcinija		✓		
	Grenka pomaranča	✓	✓ (+K)		
	Kofein	✓	✓ (+K)		
	Johimbin	✓ (+K)	✓ (+K)		
	Kajenski čili		✓		
	Bela murva		✓ (K)		

Vpliv na simpatični živčni sistem (palpitacije, suha usta, hitrejše bitje srca, povišan krvni tlak, nespečnost, tremor, tesnoba)	Grenka pomaranča	✓ (K)	✓ (+K)		
	Guarana	✓ (K)			
	Kofein	✓			
	Johimbin	✓			
	Oreščki kola	✓			
Nevrotoksičnost	Johimbin		✓		
Manija	Jagode acai		✓		
Napadi	Grenka pomaranča	✓ (K)			
	Kofein	✓	✓		
	Johimbin	✓ (K)			
Povečana potreba po uživanju prepovedanih snovi	Johimbin		✓		
Karcinogeno delovanje	Čaj mate	✓			
Alergijske reakcije	Cimet	✓	✓		
	Gugulsteron	✓			
	Johimbin		✓		
	Bela vrba		✓		
	Zelena kava	✓			
	Beli fižol		✓		
	Regrat	✓			
	Šparglji	✓			
	Artičoka	✓			
Toksičen vpliv na pulmonarni sistem	Cimet	✓			
	Šparglji		✓		
Pojav infekcij	Zelena kava	✓			
Nefrotoksičnost	Garcinija		✓		
	Grenka pomaranča	✓ (K)			
	Johimbin	✓ (K)			
	Bela vrba	✓			
Inzulinska rezistenca	CLA	✓		✓	
Povišanje vrednosti LDL holesterola, celokupnega holesterola in trigliceridov	CLA	✓			
	Jagode acai			✓	
Toksičen vpliv na mišičnoskeletni sistem	Guarana		✓ (+K)		

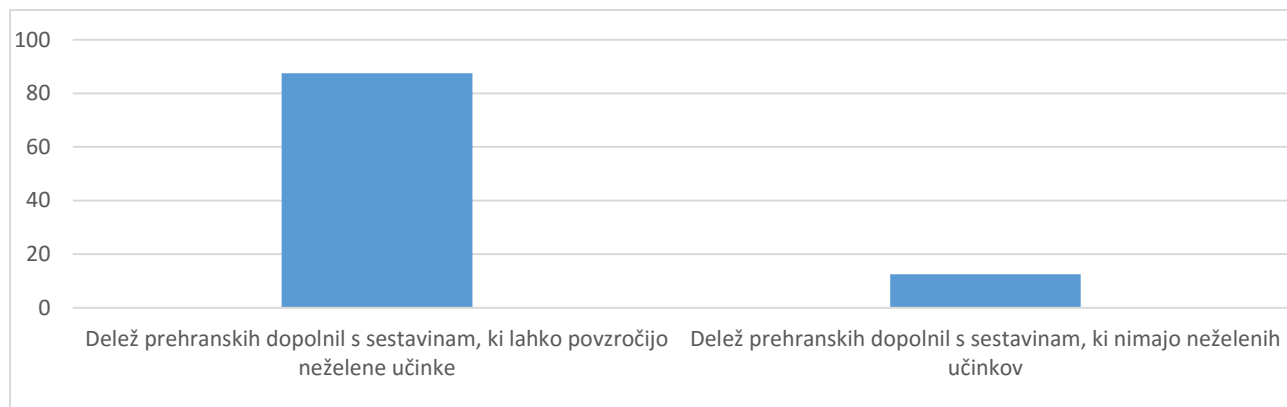
Toksičen vpliv na ščitnico	Gugulsteron	✓			
Vpliv na androgene receptorje	Malinov keton				✓
Glavobol	Zelena kava	✓			
	Afriški mango	✓			
	Beli fižol	✓			
Nespečnost	Afriški mango	✓			
Priapizem	Johimbin		✓		
Motnje v ionskem ravnovesju	Guarana		✓		
Sprememba v številu krvnih celic	<i>Coleus forskohlii</i>	✓			
Zmanjšanje koncentracije Hb v eritrocitih	Šparglji			✓	
Povečanje tromboplastinskega časa	Šparglji			✓	
Gastointestinalne težave	Omega-3 maščobne kisline	✓			
	Gugulsteron	✓			
	Johimbin	✓			
	Oreščki kola			✓	
	<i>Coleus forskohlii</i>	✓			
	Kajenski čili	✓			
	Zelena kava	✓			
	Afriški mango	✓			
	Črni bezeg	✓			
Izpadanje las	Cimet	✓			
Previdnost pri uporabi v nosečnosti	CLA	✓			
	Kofein	✓			
	Ingver			✓	
	Črni bezeg	✓			
	Šparglji	✓			



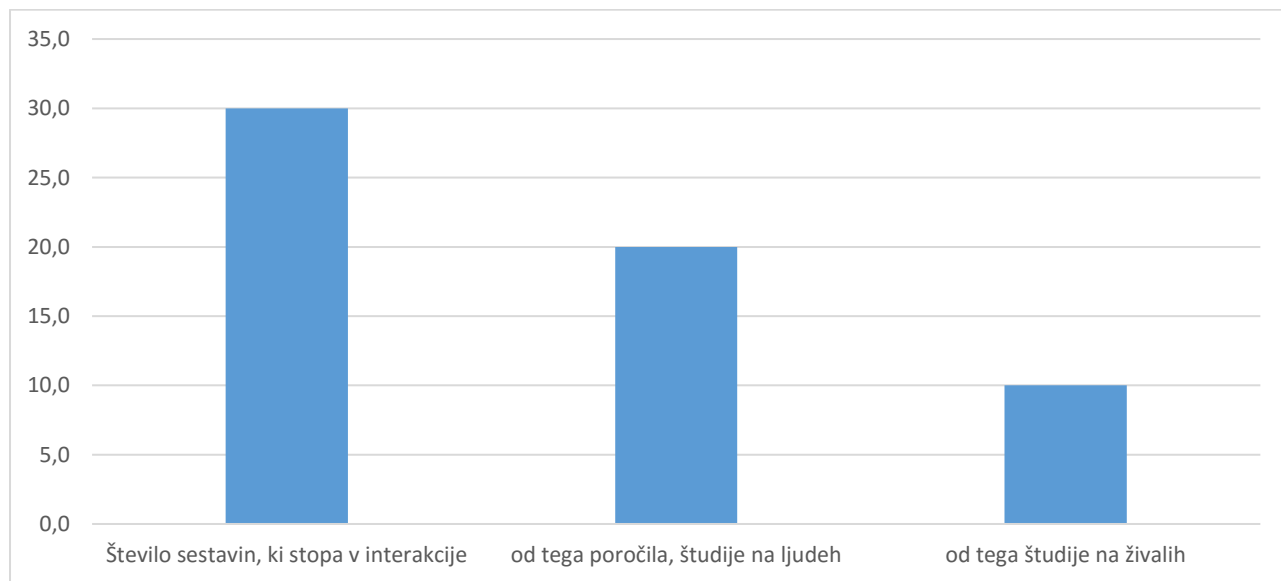
**Graf 9:** Število različnih toksičnih učinkov sestavin prehranskih dopolnil.



**Graf 10:** Število sestavin izbranih prehranskih dopolnilih, ki lahko povzročijo neželene učinke.



**Graf 11:** Delež izbranih prehranskih dopolnil, ki lahko povzroči neželene učinke.



**Graf 12:** Delež izbranih prehranskih dopolnil, ki lahko stopa v interakcije z zdravili in drugimi prehranskimi dopolnili.

**Preglednica 27:** Pregled različnih interakcij sestavin prehranskih dopolnil z zdravili ali prehranskimi dopolnili

**Legenda:**

\*...podatki so pridobljeni iz študij na živalih oz. *in vitro*

Prehransko dopolnilo	Prehransko dopolnilo/zdravilo	Neželeni učinek, ki je bil posledica interakcije	Kratka razlaga
Garcinija (+krom, kalij, kalcij)	Escitalopram, sertralin	Serotoninski sindrom	Povišana koncentracija serotonina, zaradi sočasne uporabe garcinije in dveh različnih inhibitorjev privzema serotonina.
Garcinija (+ sena, hitosan, aloin, beli fižol, pasijonka)	Tiamazol, sibutramin	Akutni holestatični hepatitis, nekroza jeter	Mehanizem interakcije ni poznan, vendar je do NU prišlo kmalu po sočasni uporabi vseh omenjenih zdravil in prehranskih dopolnil.
Ribje olje	Ketorolak, fluoksetin, aspirin, klopidogrel, vitamin E	Motnje v hemostazi	NSAID-i imajo antiagregatorni učinek na strjevanje krvi, ki se v kombinaciji z omega-3 maščobnimi kislinami iz ribjega olja še okrepi, zato lahko pride do krvavitev. Ketorolak vpliva na tromboksan A2, fluoksetin povečuje nivo serotonina v krvi, posledica česar je tudi antiagregacijski učinek. Tudi vitamin E vpliva na funkcijo trombocitov.
Zeleni čaj	*Nadolol	*Zmanjšanje plazemske koncentracije nadolola	* S študijo na človeških zarodnih celicah ledvic (HEK 293) so pokazali, da je zeleni čaj inhibitor OATP1A2 – transportnega polipetida za anione. Možno je, da pride do zmanjšanja privzema nadolola v črevesju, zaradi inhibicije OATP1A2.
	Anastrozol, ramipril, oksibutinin	Hud akutni hepatitis	Točen mehanizem reakcije ni poznan. Avtorji ne izključujejo možnosti farmakokinetičnih interakcij med spojinami v zelenem čaju in ostalimi zdravili.
	Aminofili, epinefrin, lidokain, fluoksetin, efedrin, kofein	Ishemični kolitis	Avtorji sklepajo, da je kombinacija vseh zdravil in prehranskega dopolnila vplivala na razvoj NU.
	Simvastatin/atorvastatin/rosuvastatin	Mišični krči v nogah	Možna razlaga je interakcija med zelenim čajem in statini. Vzrok je lahko v individualni genetski dovzetnosti za metabolne spremembe, ki jih povzročijo zeleni čaj.



Grenka pomaranča	Zdravila, ki se presnavljajo z citokromom CYP3A4	Povišanje krvnih koncentracij zdravil, ki se presnavljajo z citokromom CYP3A4	Ekstrakt grenke pomaranče vsebuje 6',7'-dihidroksi bergamontin in bergaptin. Prvi je selektivni zaviralec citokroma CYP3A4, drugi spada v skupino furanokumarinov, ki tudi v manjši meri inhibirajo omenjeni izoencim. S pomočjo citokroma CYP3A4 se metabolizira več kot četrtnina vseh zdravil, zato lahko pride do hudih interakcij, posledica česar je dvig krvnih koncentracij teh zdravil.
	MAO inhibitorji	Hipertenzivna kriza	Lahko pride do porasta koncentracije sinefrina, posledica česar je spremenjen metabolizem sinefrina in povečano izločanje kateholaminov, kar lahko vodi v hipertenzivno krizo.
*Guarana	*Amiodaron	* Guarana vpliva na absorpcijo amiodarona pri podganah	*.Pri sočasni aplikaciji amiodarona in guarane, je prišlo do zmanjšane AUC, pri ločeni aplikaciji amiodarona in guarane pa tega učinka ni bilo. Iz tega so sklepali, da guarana vpliva na absorpcijo amiodarona pri podganah.
Johimbin	Klonidin	Hipertenzivna kriza	Johimbin ima nasproten učinek kot antihipertenziv klonidin, zato zmanjša njegov učinek.
	Triciklični antidepresivi	Povišanje krvnega tlaka	Triciklični antidepresivi še povečajo učinek johimbina na zvišanje krvnega tlaka.
	Fenotiazini	Povečanje učinkov fenotiazinov	Johimbin poveča zaviralne učinke, ki jih imajo fenotiazini na adrenergični sistem.
	Sibutramin	Kardiovaskularne težave	Sibutramin je inhibitor ponovnega privzema serotonina in noradrenalina, zato lahko v kombinaciji z johimbinom povzroči hude kardiovaskularne težave.
Oreški kola	Halofantrin	Zmanjšanje absorpcije halofantrina	Ob sočasnem uživanju je prišlo do zmanjšanja Cmax in AUC halofantrina in njegovega metabolita. Predvidevajo, da je prišlo do nastanka kompleksov med zdravilom in kofeinom, posledica česar je bila zmanjšana absorpcija halofantrina.
* <i>Coleus forskohlii</i>	*Zdravila, ki se presnavljajo z CYP3A in CYP2B skupino citokromov	* Zmanjšanje plazemskih koncentracij zdravil, ki se presnavljajo z CYP3A in CYP2B skupino citokromov	* V študiji na miših so ugotovili, da ekstrakt <i>Coleus forskohlii</i> -a vpliva na CYP3A in CYP2B skupino citokromov; s citokromi CYP3A se presnavlja 50% predpisanih zdravil. Vpliva tudi na skupino CYP2C, ki sodeluje pri metabolizmu varfarina. Forskolin zelo malo prispeva h indukcijo encimov - niso še ugotovili katere sestavine ekstrakta inducirajo encime.

Rožni koren	Paroksetin	Serotoninski sindrom	Prišlo je do interakcije med paroksetinom in rožnim korenem. V povzetku članka je omenjeno, da rožni koren vpliva na distribucijo dopamina in serotonina, zato je potrebna previdnost pri sočasni uporabi zdravil, ki vplivajo na omenjene prenašalce.
Ingver	Fenprokumon	Motnje v hemostazi	Interakcija med ingverjem in fenprokumonom je povzročila podaljšanje INR-ja.
	Spironolakton	Motnje v koncentraciji kalija v krvi	300 g ingverja vsebuje približno 4000 mg kalija, poleg tega pa je spironolakton diuretik, ki varčuje s kalijem. Pacient je imel alkoholno cirozo, kar je še dodatno vplivalo na poslabšanje hiperkaliemije.
	Nifedipin	Sinergistično delovanje na agregacijo trombocitov	Lahko bi sklepali, da je pri pacientih, ki se zdravijo z višjim odmerkom nifedipina potrebna previdnost pri sočasni uporabi ingverja.
*Laneno seme	*Vitamin B <sub>6</sub>	*Zmanjšanje koncentracije razpoložljivega vitamina B <sub>6</sub>	*Laneno seme vsebuje tudi linatin, ki je antagonist vitamina B <sub>6</sub> . Zaenkrat niso poročali o škodljivem vplivu linatina na ljudi, so pa v študijah na svinjah ugotovili, da dolgotrajno uživanje lanenega semena lahko vodi v zmanjšanje koncentracije razpoložljivega vitamina B <sub>6</sub> .
Vodni popnjak	Venlafaksin, alga <i>Fucus vesiculosus</i>	Intersticijski pneumonitis, kardiomiopatija	V povzetku članka ni omenjen. Oba NU sta posledica previsoke koncentracije venlafaksina. Možna sta 2 vzroka za povišano koncentracijo: 1) Počasen metabolizem preko CYP2D6 encima, s katerim se presnavlja venlafaksin. 2) Vodni popnjak in alga <i>Fucus vesiculosus</i> (ki ju je pacientka uživala) inhibirata encim CYP2D6 – v našem primeru je bila posledica povišana koncentracija venlafaksina.