Biljne sastavnice pripravaka za regulaciju tjelesne težine

Udina Hudak, Ana

Professional thesis / Završni specijalistički

2018

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Pharmacy and Biochemistry / Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:163:065259

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-04-19**

Repository / Repozitorij:

Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb

zir.nsk.hr

dabar
DIGITALNI AKADEMSKI ARHIVI I REPOZITORIJI

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

FARMACEUTSKO-BIOKEMIJSKI FAKULTET

ANA UDINA HUDAK

BILJNE SASTAVNICE PRIPRAVAKA ZA REGULACIJU TJELESNE TEŽINE

Specijalistički rad

Zagreb, 2018.

Poslijediplomski specijalistički studij: Fitofarmacija s dijetoterapijom

Mentor rada: izv. prof. dr. sc. Marijana Zovko Končić

Specijalistički rad obranjen je dana 01.02.2018. na Farmaceutsko - biokemijskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu, pred povjerenstvom u sastavu:

1. izv. prof. dr. sc. Marijana Zovko Končić
2. prof. dr. sc. Sanda Vladimir-Knežević
3. dr. sc. Irena Vedrina Dragojević, red. prof. u mir.

Rad ima 58 listova.

SAŽETAK

Cilj istraživanja

Na tržištu se pojavljuje sve više biljnih pripravaka koji se koriste kao pomoć pri smanjenju tjelesne težine. Cilj rada je detaljan pregled i sistematizacija kliničkih studija u kojima je ispitan utjecaj biljnih pripravaka na tjelesnu težinu kako bi se stekao uvid u nedavna znanstvena saznanja vezana za njihovu učinkovitost i sigurnost primjene.

Materijal / Ispitanici i metode

Za potrebe pisanja specijalističkog rada pretražena je elektronička baza podataka „PubMed“. Pretragom su obuhvaćene kliničke studije koje su ispitivale biljne pripravke za mršavljenje. Odabrani su radovi čiji su predmet ispitivanja bili pripravci od biljnih vrsta *Hoodia parviflora, H. gordonii, Garcinia cambogia, G. mangostana, Camellia sinensis,* biljke roda *Citrus* sp.*,* biljna vrsta *Phaseolus vulgaris, Capsicum annuum* te mješavine svih navedenih, ali i drugih, koje nisu bile ispitivane u zasebnim kliničkim ispitivanjima, već samo kao dio specifične mješavine.

Rezultati

Obrađena je ukupno 21 studija čija je glavna ispitivana sastavnica bio zeleni čaj, od kojih je 7 studija ispitivalo zeleni čaj u obliku osušenih listića, 9 ekstrakt zelenog čaja, a 5 njegovu aktivnu sastavnicu EGCG. Biljke roda *Garcinia* sp. čija je glavna sastavnica hidroksilimunska kiselina (HCA) ispitivane su u 3 studije. Biljni pripravci na bazi citrusa ispitvani su u 16 studija. One su se međusobno dosta razlikovale s obrizom na konkretni oblik ispitivanog pripravka. Tako su ispitivani grejp, slatka naranča, gorka naranča te komercijalno dostupni citrusni polifenolni pripravak. Uz navedene, ispitivani su i pripravci na bazi ekstrakta graha (4 studije), te paprike i/ili njene aktivne sastavnice (2 studije). U 10 studija uvrštenih u ovaj rad ispitivane su mješavine različitih biljnih vrsta, biljnih ekstrakata i njihovih aktivnih sastavnica.

Zaključak

Biljni pripravci za mršavljenje pokazali su značajno djelovanje, u čemu prednjače zeleni čaj i biljni pripravci na bazi citrusa, međutim potrebne su dodatne dobro dizajnirane studije koje određuju njihovu efikasnost, sigurnost i primjenu.

SUMMARY

Objectives

There are more and more herbal preparations appearing on the market which are used as an aid for body weight loss. The aim of this paper is to provide a detailed overview and systematization of clinical studies that examined the impact of herbal products on body weight in order to receive insight into recent scientific findings about their effectiveness and safety applications.

Material / Patients and Methods

For the purposes of this thesis, relevant electronic database „PubMed“ was searched. The search included clinical studies investigating the herbal preparations for weight loss. Selected literature has been conected to the papers that have been investigating preparations made of plant species *Hoodia parviflora*, *H. Gordonii*, *Garcinia cambogia*, *G. mangostana, Camellia sinensis, Citrus* species, and *Phaseolus vulgaris*, *Capsicum annuum*, as well as their mixtures and mixtures of other plant species for which seperate studies have not been made.

Results

A total of 56 clinical studies was included int his work. Thereof 21 clinical trial investigated green tea. Of those, 7 studies examined green tea in the form of dried leaves, 9 studies that examined green tea extract, and 5 studies that investigated its active component EGCG. *Garcinia* sp. speices whose active component is hydroxycitric acid (HCA) were examined in 3 studies in which the above mentioned active compound was investigated. Citrus herbal preparations were examined in 16 studies which were very different in terms of the investigated plant species or preparation. In those studies, grapefruit, sweet orange, bitter orange, polyphenolic citrus preparation and mixtures of the individual plant species with other substances such as vitamins, minerals and other were examined. Bean extracts were also included (4 studies found), as well as pepper and / or its active components (in 2 studies) and 10 studies that investigated mixtures of various plant species, plant extracts and their active components.

Conclusion

Herbal remedies for weight loss, especialy those containing green tea and citrus species showed a significant effect, however, additional well-designed studies are required to determine their effectiveness, safety and application.

SADRŽAJ

1. UVOD 1
2. CILJ ISTRAŽIVANJA 5
3. MATERIJALI I METODE 6
3.1. Pregled baze podataka 6
4. REZULTATI 7
4.1. *Hoodia* sp. 7
4.2. Čaj (*Camellia sinensis*) 8
4.2.1. Zeleni čaj 9
4.2.2. Ekstrakt zelenog čaja 12
4.2.3. Epigalokatehin-3-galat (EGCG) 16
4.3. *Garcinia* sp. i HCA 19
4.4. Citrusi (*Citrus* sp.) 21
4.5. Grah (*Phaseolus vulgaris*) 30
4.6. Paprika (*Capsicum annuum*) 32
4.7. Biljne mješavine 33
5. RASPRAVA 38
6. ZAKLJUČAK 49
7. LITERATURA 50

1. UVOD

Pretilost je jedan od velikih zdravstvenih problema današnjice. Svjetska zdravstvena organizacija pretilost je definirala kao bolest u kojoj se višak masnog tkiva nakuplja u tolikoj mjeri da ugrožava zdravlje (1). Posebno su poražavajući podaci o pojavnosti debljine kod djece, što je vidljivo iz činjenice da je 2014. godine 41 milijun djece mlađe od 5 godina pretilo ili da pati od prekomjerne tjelesne težine (2). Iako je pretilost donedavno smatrana problemom razvijenih zemalja, bilježi se njezin dramatičan porast i u slabije razvijenim zemljama (3).

Pretilost uzrokuje brojne zdravstvene probleme te je glavni rizični čimbenik za brojne kronične bolesti, uključujući kardiovaskularne i respiratorne bolesti, bolesti lokomotornog sustava, poremećaje urogenitalnog te gastrointestinalnog sustava kao i različite tipove karcinoma (3). Ukoliko nije posljedica neke druge bolesti, osnovni uzrok pretilosti je povećan unos hrane i nedostatak tjelesne aktivnosti (4). Kao zdravstveni problem koji utječe na više organskih sustava, debljina je i jedan od značajnih rizičnih faktora metaboličkog sindroma. Metabolički sindrom karakteriziraju zdravstveni problemi kao što su hipertenzija, veliki opseg struka, povišene razine triglicerida, visoke razine LDL (kolesterol male gustoće, eng. *low density lipoprotein*) kolesterola te iznadprosječno visoke razine glukoze (5). Sve navedeno utječe na niz drugih zdravstvenih tegoba produbljujući problem. Povišenjem razine LDL kolesterola, primjerice, raste i rizik od nastanka koronarnih srčanih bolesti zbog taloženja molekula LDL kolesterola na krvnim žilama (6). Isto tako, utjecaj koji debljina ima na metabolizam glukoze vezan je za inzulinsku rezistenciju koja predstavlja stanje poremećene sposobnosti organizma da reagira na djelovanje inzulina, a definira se kao odgovor na inzulin manji od normalnog. To izravno utječe na inzulinsko signaliziranje, smanjuje preuzimanje glukoze u mišićima, dovodi do pretjerane sinteze triglicerida i izaziva glukoneogenezu u jetri (4). Osim utjecaja na metabolizam glukoze, inzulin utječe i na metabolizam lipoproteina, funkciju krvnih žila (smanjuje krutost velikih arterija, potiče sporu vazodilataciju perifernih krvnih žila) i trombocita (smanjuje agregaciju trombocita kao i njihovu interakciju s kolagenom) te regulaciju autonomnoga živčanog sustava (7). Time prekomjerna tjelesna težina i s njom povezana inzulinska rezistencija uzrokuje niz negativnih promjena u organizmu.

Pretilost, prekomjerna tjelesna težina i nedostatak fizičke aktivnosti povezani su sa značajnim smanjenjem mišićne mase što ima za posljedicu upalu i oksidativni stres (8). Oksidativni stres u kontekstu pretilosti javlja se prilikom ekspanzije visceralnog masnog tkiva. Adipociti unutar masnog tkiva

podižu razine slobodnih radikala koji potom povisuju sekreciju upalnih adipokina. Time se potiče inzulinska rezistencija na tom području kao i na onim udaljenijima (9). Stoga je nužno težiti smanjenju tjelesne težine i održavanju tjelesne težine u normalnim granicama. Granice se najčešće određuju pomoću indeksa tjelesne mase (eng. *Body Mass Index, BMI*) (10). Ta se vrijednost izračunava na način da se težina u kilogramima podijeli s kvadratom visine izražene u metrima (1). BMI između 18,5 i 24,9 smatra se najzdravijim. BMI između 25 i 29,9 ukazuje na prekomjernu tjelesnu težinu, a osobe koje imaju BMI veći od 30 smatraju se pretilima (2).

Smanjeni kalorijski unos, unos hrane bogate vlaknima i vježbanje neki su od najboljih načina kojima se može utjecati na smanjenje tjelesne težine, no često nisu i najjednostavniji. Zato je mršavljenje tema ne samo svakodnevnih razgovora, članaka u časopisima i emisijama nego i znanstvenih radova, medicinskih skupova te konstantan poticaj farmaceutskoj i prehrambenoj industriji da osmišlja nove formule kako ljudima koji se bore s pretilošću ili prekomjernom tjelesnom težinom pomoći da očuvaju ili povrate svoje zdravlje. U znanstvenim krugovima smatra se da rješavanje problema debljine pomoću farmaceutika može biti dobra opcija za ljude koji nisu postigli uspjeh u smanjenju tjelesne težine promjenama životnih navika te da se lijekovi protiv pretilosti trebaju konzumirati u kombinaciji s odgovarajućom prehranom, fizičkom aktivnosti i pratećim obrascima ponašanja (11). Unatoč tome što se od strane znanstvenika ulažu znatni napori u otkrivanje lijeka protiv pretilosti, još nije pronađen jedinstven lijek ili supstanca koja bi garantirala uspjeh te sigurno, zdravo i trajno mršavljenje.

Ispitivanja pripravaka za mršavljenje u kliničkim studijama podrazumijevaju detaljno praćenje mjerljivih parametara vezanih za tjelesni sastav koji bi vjerodostojno pokazali učinkovitost ispitivanih pripravaka. Tako se u svim studijama vezanima za pripravke koji utječu na gubitak tjelesne težine znanstvenici oslanjaju na mjerne parametre koje dobivaju putem već spomenutog BMI ili nekom od metoda kao što su jednostavna mjerenja opsega struka, bokova, kukova i bedara, mjerenja debljine potkožnog masnog tkiva do metoda kao što su MRI (magnetska rezonancija, eng. *magnetic resonance imaging*), CT (kompjuterska tomografija, eng. *computed tomography*) te DXA (apsorpcimetrija x-zraka dvojne energije, eng. *dual-energy x-ray absorptiometry*) koji predstavljaju primjere složenijih metoda za praćenje rezultata u takvim ispitivanjima (12). Jedan od važnih parametara vezanih za stupanj pretilosti i praćenje rezultata ispitivanih pripravaka je i određivanje postotka mišićne mase tijela koji se najučinkovitije mjeri metodom fotonske absorbimetrije (13). Praćenjem laboratorijskih vrijednosti također se stječe uvid u promjene koje donosi smanjenje tjelesne težine. Primjer za to jesu povišene razine C - reaktivnog

proteina kod pretilih osoba. To je najispitivaniji protein plazme u laboratorijskoj dijagnostici, a služi kao upalni marker, zbog čega je važan indikator kod upale, nekroze tkiva ili traume. Kod zdravih osoba prisutan je u vrlo niskim koncentracijama. Međutim, postoji izravna veza između povećanja tjelesne težine i povećanja razine C – reaktivnih proteina. Kronična upala može pomoći objasniti vezu između pretilosti, raka i kardiovaskularnih bolesti (14,15). Još jedan laboratorijski pokazatelj pretilosti je i vanilmandelična kiselina (*vanilinmandelic acid*, VMA), produkt razgradnje adrenalina i noradrenalina koji stimuliraju lipolizu. Ona može služiti i kao vrijednost kojom se prati pretilost, budući da je ustanovljena povezanost između ekskrecije VMA putem urina i smanjenja tjelesne težine (18–20). Parametri koji nam pomažu odrediti stupanj pretilosti ujedno su i parametri kojima se može pratiti uspješnost procesa mršavljenja. Tako se primjerice mogu pratiti parametri povezani s potrošnjom energije. Pomoću vrijednosti termičkog efekta aktivnosti (TEA – *thermic effect of activity*) prati se proizvodnja topline koja je nusprodukt spomenutog razlaganja masnog tkiva (19). Dok dio energije organizam koristi za aktivno i svjesno obavljanje radnji, ostale oblike energije tijelo iskorištava za održavanje stope bazalnog metabolizma (BMR – *basal metabolic rate*). Ta vrijednost označava minimalnu razinu energije potrebne za održavanje vitalnih funkcija, ponajprije za rad organa u budnom stanju. Nju razlikujemo od razine energije koja je potrebna za održavanje tih funkcija u mirovanju, stope metabolizma u odmoru (RMR - *resting metabolic rate*) i termičkog efekta hranjenja (TEF – *thermic effect of food*) koji podrazumijeva količinu energije koju organizam troši da bi probavio unesenu hranu kao i energiju koju tijelo treba za obavljanje svih aktivnosti. Ravnoteža unesene i potrošene energije osigurava konstantnu tjelesnu težinu, a poremećaji te ravnoteže uzrokuju smanjenje ili povećanje tjelesne težine. Višak energije koji se stvori zbog prekomjernog unosa kalorija u organizam pretvara se u mast koja se taloži u tijelu. Kada zatreba, tijelo pohranjenu mast može iskoristiti te je procesom oksidacije masti pretvoriti u energiju (20).

Razni pripravci za mršavljenje, bez obzira na njihov oblik, porijeklo ili formulaciju smanjuju tjelesnu težinu na razne načine. Tako su spomenute vrijednosti potrošnje energije korisne za praćenje promjena u tjelesnoj težini upravo zato što određeni pripravci za mršavljenje mogu utjecati na povećanje potrošnje energije potičući razlaganje smeđeg adipoznog tkiva uz proizvodnju topline. Neki pripravci mogu izazvati supresiju apetita putem povećanja razina noradrenalina, te posljedično dovesti do aktivacije simpatičkog živčanog sustava (što uzrokuje pojačani osjećaj sitosti i povećanu potrošnju energije kao i povećanje razine oksidacije masti). Nadalje, na mršavljenje se može utjecati inhibicijom lipaza tj. lipolitičkih enzima, ponajprije lipaza gušterače koje reguliraju metabolizam masti. Zatim, regulacijom

diferencijacije adipocita direktnom inhibicijom adipogeneze kao i regulacijom metabolizma lipida, povećanjem stope lipolize, tj. hidrolize triglicerida čime se direktno smanjuje količina masti u tijelu također se može utjecati na smanjenje tjelesne težine (21, 23). Daljnji primjeri mehanizama kojim pripravci za mršavljenje utječu na smanjenje tjelesne težine, odnose se na utjecaj putem mehanizma inhibicije enzima cAMP-fosfodiesteraze (cAMP-PDE): cAMP se pomoću lučenja hormona glukagona sintetizira pri niskim koncentracijama glukoze u krvi, koji aktivira enzim protein kinazu A koja fosforilira hormon ovisnu lipazu kao i perilipine, proteine na površini nakupine lipida. Fosforilacija perilipina omogućuje da hormon ovisna lipaza dođe do površine lipidne nakupine gdje hidrolizira triacilglicerole u slobodne masne kiseline i glicerol. Masne kiseline iz adipocita dolaze u krvotok i vežu se za serumski albumin koji ih transportira do ciljnih organa putem specifičnih transportera masnih kiselina. U stanicama ciljnih organa se potom masne kiseline postepeno razgrađuju do acetil-CoA, koji se zatim razgrađuje u citratnom ciklusu te nastaje ATP koji omogućava kontrakciju mišića kao i druge energetski zahtjevne potrebe miocita. Na kraju, neki pripravci djeluju kao preparati za mršavljenje jer utječu na regulaciju gladi putem hormona, bilo noradrenalina, leptina ili drugih. Leptin je hormon kojega u najvećoj mjeri luči masno tkivo. Djeluje kao signalna molekula koja se veže za svoje receptore u hipotalamusu održavajući energetsku homeostazu organizma. Nizom regulatornih mehanizama dovodi do smanjene pohrane i pojačanog iskorištavanja masti. U stanjima smanjenja energetskih zaliha, tj. gladovanja, dolazi do snižavanja razine leptina u krvi, a povišena razina leptina kod pretilih osoba upućuje na rezistenciju na leptin te se smatra uzrokom pretilosti (4,21,22). Neki hormoni kao što su kateholamini također utječu na smanjenje težine na način da stimuliraju oslobađanje masti i njihovo iskorištavanje za proizvodnju energije u mišićima, što je povezano s fizičkom aktivnosti (23). Na proces mršavljenja može se utjecati i regulacijom probave, putem inhibicije razgradnje ugljikohidrata, primjerice enzima alfa-amilaze kao što je to slučaj kod konzumacije graha (biljne vrste *Phaseolus vulgaris L.)* (24).

2. CILJ ISTRAŽIVANJA

Biljni pripravci za smanjenje tjelesne težine ističu se kao rješenje problema pretilosti. Ipak, pri tome se ljudi često više povode za tvrdnjama proizvođača, a manje za rezultatima relevantnih znanstvenih studija. Biljne vrste koje se istražuju u svrhu liječenja pretilosti su brojne, a djeluju na različite načine, pomažu u različitim oblicima i količinama te imaju svoja ograničenja. Sistematizacija biljnih vrsta koje potpomažu mršavljenje nužna je za bolji uvid u mogućnosti liječenja ove bolesti koja prethodi brojnim drugim zdravstvenim problemima. Osim toga, potencijalne nuspojave važan su parametar koji biljne pripravke određuje kao (ne)pogodne za korištenje u svrhu mršavljenja jer bi se, kao i svi drugi pripravci, trebali koristiti samo ukoliko korisnost pripravka nadmašuje njegovu štetnost. Stoga je cilj ovog rada napraviti sustavni pregled kliničkih studija u kojima je ispitan utjecaj biljnih pripravaka na smanjenje tjelesne težine, te usporediti mehanizme kojima određene biljne vrste omogućuju ili potpomažu mršavljenje.

3. MATERIJALI I METODE

3.1. Pregled baze podataka

Za potrebe pisanja specijalističkog rada pretražena je javno dostupna baza podataka „PubMed“. Za pretraživanje su korištene sljedeće ključne riječi: „herbal“ i „weight loss“, a pretraga je potom bila filtrirana pomoću filtra „Clinical trials“. Biljne vrste koje su se pojavile kao rezultat pretrage iskorištene su za daljnju pretragu i to na način da je latinski ili engleski naziv biljke, umjesto riječi „herbal“ pridodan početnim ključnim riječima „weight loss“. U nekim slučajevima, ta dva naziva povezani su operatorom „OR“, a ključne riječi „weight loss“ bile su s prethodna dva pojma povezane operatorom „AND“. Tako je dobiven popis biljnih vrsta koje su uključene u daljnju pretragu, a to su: dvije biljke roda *Hoodia* (*H. parviflora* i *H. gordonii),* dvije biljke roda *Garcinia* sp. (*G. cambogia* i *G. mangostana*) te biljna vrsta *Camellia sinensis*. Uključen je i određen broj radova koji su ispitivali zasebno učinke biljaka *Capsicum annuum, Phaseolus vulgaris*, te više vrsta iz roda *Citrus* (*C. sinensis, C. lemon, C. paradise, C. aurantium*). Neke od navedenih biljnih vrsta spominju se i u mješavinama biljnih pripravaka koje su također uključene u rad. Među biljnim mješavinama našle su se i neke biljke za koje zasebna klinička ispitivanja nisu provedena te se spominju samo u kombinacijama s drugim biljnim vrstama. U poglavlje o mješavinama uključene su studije koje su ispitivale više od 3 biljne vrste, uključujući i mješavine onih već prethodno spomenutih (u zasebnim poglavljima). Klinička ispitivanja koja su ispitivala takve mješavine uključuju biljne vrste kao što su: *Coffea arabica, Lagerstroemia speciosa, Ilex paraguariensis, Phallodendron* sp.*, Salvia* sp., *Astragalus* sp., *Zingiber officinale, Asparagus* sp. i ostale čiji su rezultati studija obrađeni zasebno. Znanstveni članci bili su ograničeni na izvorne znanstvene radove na engleskom jeziku neovisno o datumu njihove objave.

4. REZULTATI

Pregled biljnih vrsta koje se odnose na mršavljenje

4.1. *Hoodia* sp.

Rezultati pretrage biljnih vrsta s utjecajem na mršavljenje pokazali su da se afričke sukulentske biljke iz roda *Hoodia* sp. (Sweet), Fam. Apocynaneae, koriste kao biljke koje suprimiraju apetit te posljedično uzrokuju smanjenje tjelesne težine. Prema ispitivanju provedenom s nekoliko vrsta ovog roda smatra se da je aktivna tvar u ovoj biljci molekula P57, odnosno steroidni glikozid oksipregnan (P57AS3) (25,26) iako se u zadnje vrijeme ta tvrdnja dovodi u pitanje te je potrebno provesti daljnja ispitivanja (27).

Provedene su dvije kliničke studije s biljnim vrstama roda *Hoodia* sp. Jedna je studija ispitivala prihvatljivost, efikasnost i podnošljivost pripravka napravljenog od nadzemnih dijelova biljne vrste *H. parviflora,* koji je oblikovan kao smrznuta kocka mase 3 grama. Studija je trajala 40 dana. Prvog dana ispitivanja ispitanicima je određena težina te BMI. Ispitanici su izvještavali o svojoj percepciji osjećaja gladi, želji za hranom i konzumaciji hrane tijekom ispitivanja i to na 1., 10. i 40. dan studije. Nisu uočene ozbiljne niti kronične nuspojave, ali je uočeno 8 blažih koje mogu biti povezane s pripravkom. Na kraju ispitivanja, ispitanici koji su primali pripravak biljke *H. parviflora*, pokazali su smanjenje kvantitativnih parametara u odnosu na placebo skupinu (25). Druga je studija ispitivala učinke pročišćenog ekstrakta biljke *H. gordonii*. U toj studiji koristio se pročišćeni ekstrakt ispitivane biljke koji je zdravim, pretilim ispitanicama davan s obzirom na postotak masti u tijelu. Ispitivani pripravak ispitivalo je 25 ispitanica, a u placebo skupini bile su 24 ispitanice. Ispitivanje je trajalo 15 dana, a ispitanice su primale pripravak dva puta dnevno; jedan sat prije doručka i večere u obliku napitka od jogurta u dozi od 1110 mg. Prije početka ispitivanja ispitanice su bile hospitalizirane na 4 dana. Tijekom ispitivanja mogle su jesti po vlastitoj želji do sitosti, iz izbora standardiziranih menija. U odnosu na placebo skupinu, ispitanice koje su primale testirani pripravak, imale su mučnine, povraćanja i smetnje vezane za osjetljivost kože. Kod te skupine ispitanica zabilježeno je niz drugih nuspojava kao što su povećani krvni tlak, puls te značajno povećane vrijednosti bilirubina i alkalne fosfataze. Pokazano je da ekstrakt *H. gordonii* ne utječe značajno na smanjenje unosa hrane. Uz to, u odnosu na placebo skupinu nije uočena značajna razlika u gubitku kilograma (28).

4.2. Čaj (*Camellia sinensis*)

Druga biljna vrsta koja je uvelike ispitivana kao pripravak za smanjenje tjelesne težine je čaj (*Camellia sinensis* (L.) Kuntze, Fam. Theaceae).

Biljna vrsta *C. sinensis*, najpoznatija je kao biljka od koje se dobiva čaj, napitak koji se već stoljećima konzumira diljem svijeta. Porijeklom je iz istočne Azije, a tijekom 17. stoljeća dovezen je iz Indije u Japan. Njegova značajnost leži u činjenici da ima blagotvorni učinak na ljudsko zdravlje (29). Pri proizvodnji „osnovnog" zelenog čaja, svježi se listići smjesta nakon berbe uparuju i griju kako bi se izbjegla fermentacija (uništavanjem enzima odgovornih za taj proces) što rezultira minimalnom oksidacijom polifenola iz lišća koji imaju značajan učinak na zdravlje (29,30). U procesu proizvodnje čaja često se i namjerno dopušta započinjanje procesa fermentacije kako bi enzimi razgradili prvotnu strukturu lista i doveli do stvaranja inačica čaja*;* oolong i crnog čaja (8). Oksidacija se potiče sušenjem i razbijanjem listića nakon berbe, procesom kojim, ako se odvije u potpunosti, nastaje crni čaj, dok djelomično oksidirani listići čaja postaju oolong čaj (31). Zeleni čaj u svom osnovnom (ne-fermentiranom) obliku sadrži najviše katehina, dok fermentirani oblici zelenog čaja, kao što su crni čaj i oolong čaj imaju nešto manju količinu katehina u sebi (31). Promijenjeni polifenoli (katehini) iz biljke u ovim su oblicima dimerizirani što tim čajevima daje specifične biološke aktivnosti (8). Osim navedenih vrsta zelenog čaja, postoji još jedna specifična vrsta koja se proizvodi u Yunnan području na jugozapadnom djelu Kine; Pu-erh čaj koji je post-fermentirani oblik zelenog čaja koji se dobiva tako da nakon procesa fermentacije prolazi i fazu dugotrajnog „starenja"' u uvjetima vrlo visoke vlage (32).

Blagotvorni učinak ove biljne vrste na zdravlje pripisuje se njenim polifenolnim sastavnicama, od kojih su većina već spomenuti katehini. Katehini su nestabilni spojevi koje je teško kvantificirati, ali ih je moguće u potpunosti ekstrahirati iz listova (prilikom pripreme napitka od zelenog čaja) (29). Četiri su vrste katehina u zelenom čaju: epikatehin, epigalokatehin, epikatehin-3-galat i epigalokatehin-3-galat (EGCG). Potonja katehinska molekula (EGCG) upravo je najdominantnija aktivna tvar biljke *C. sinensis* (29). Ostale važne sastavnice zelenog čaja su kofein, teobromin, teofilin i fenolne kiseline za koje se zna da imaju snažnu antioksidativnu aktivnost (31). Kofein (1,3,7-trimetilksantin) je alkaloid koji je u prirodi najzastupljeniji kao sastojak zrna kave, ali isto tako čini i 3% sastava zelenog čaja (33). Konzumacija kofeina uzrokuje promjene u fiziološkim procesima kao što su stimulacija središnjeg živčanog sustava, povišenje krvnog tlaka, povećanje stope metabolizma, a djeluje i kao diuretik (34).

Studije su pokazale da je konzumacija nekih napitaka s kofeinom povezana sa smanjenjem rizika od nastanka dijabetesa tipa 2 iako je taj mehanizam još uvijek nepoznat (35). Teobromin i teofilin se u zelenom čaju nalaze u nešto manjim koncentracijama u odnosu na kofein. Teobromin čini veliki udio kakaa, u čijem je sastavu i teofilin, ali u puno manjoj mjeri (36). Iako farmakološka aktivnost teobromina i teofilina u zelenom čaju nije toliko izražena, nije niti zanemariva, a značajnosti pridonosi i njihovo djelovanje na središnji živčani te kardiovaskularni sustav (37). Osim u osnovnom obliku, zeleni čaj se može konzumirati i kao ekstrakt koji može biti u tekućem ili praškastom obliku, a ovisno o tome kako je oblikovan, sadržaj polifenola može varirati od 45-90%, a kofeina od 0,4-10% (29).

Važno je spomenuti svojstvo zelenog čaja da inhibira katehol-*O*-metiltransferazu, enzim koji doprinosi degradaciji kateholamina (38). Čisti EGCG nešto je nestabilniji od ekstrakta zelenog čaja (8), a farmakokinetičke studije sugeriraju da je konzumacija EGCG-a u dozi od 800 mg dnevno sigurna za zdravlje i dobro podnošljiva. Utvrđeno je i da dnevni unos od 3-5 šalica zelenog čaja (700-1200 ml) osigurava minimalno 250 mg katehina dnevno (39). Pregled svih kliničkih ispitivanja vezanih za gubiak tjelesne težine uzrokovan zelenim čaj, bilo u obliku napitka, kao ekstrakt ili kao aktivna sastavnica, EGCG, prikazan je u nastavku. Studije sa samim kofeinom nisu uključene u ovaj rad.

4.2.1. Zeleni čaj

Provedeno je 8 kliničkih studija u kojima su se ispitivala svojstva zelenog čaja i učinak konzumacije zelenog čaja na gubitak tjelesne težine. U prvoj studiji znanstvenici su ispitivali učinak zelenog čaja uz uključenu fizičku aktivnost kod pretilih osoba ženskog spola. Protokol studije zahtijevao je pripremu ispitanika u trajanju od 4 tjedna, a praćeni parametri tijekom tjedana koji su uslijedili bili su indeks bazalnog metabolizma (BMR), mišićna masa, količina masnog tkiva u tijelu, razine triglicerida i opseg struka. Ukupno 36 ispitanica bilo je podijeljeno u 4 skupine: 1. zeleni čaj, 2. placebo, 3. zeleni čaj u kombinaciji s treningom otpora te 4. placebo u kombinaciji s treningom. Ispitanice koje su konzumirale ispitivani pripravak dobivale su dva puta dnevno po 10 g zelenog čaja koji je bio u praškastom obliku. Nakon 8 tjedana ispitivanja uočeno je značajno smanjenje BMR kod prve skupine (skupine na zelenom čaju), kao i smanjenje tjelesne težine (ukupno prosječno smanjenje od 5,7 kg), opsega struka i BMI. Kod prve skupine uočeno je i to da je mišićna masa ostala očuvana. Kod placebo skupine nisu uočene nikakve značajne promjene (uočeno je značajno smanjenje vrijednosti BMR, ali to se pripisuje učincima dijete). Kod skupine koja je konzumirala zeleni čaj uz trening otpora (skupina 3) mišićna masa je

značajno povećana, kao i BMR. Uz to se kod spomenute skupine značajno smanjila količina masnog tkiva kao i razine triglicerida te opseg struka u odnosu na skupinu ispitanica koje su uz trening otpora umjesto zelenog čaja uzimale placebo (40). Puno manja doza zelenog čaja tijekom kraćeg vremenskog razdoblja ispitivana je u jednoj drugoj studiji na specifičnoj populaciji ispitanika koju su činili stariji pojedinci s dijagnozom metaboličkog sindroma. Studija je bila dizajnirana na način da su ispitanici tijekom 60 dana pili po 1 g čaja tri puta dnevno. Mjereni parametri bili su lipidni i glikemijski profil, te sve osnovne antropometrijske vrijednosti. Od ukupno 45 ispitanika, 24 ih je bilo na ispitivanom pripravku, a 21 na placebu. Rezultati studije pokazali su značajno smanjenje težine (P<0,001), statistički značajno smanjenje BMI (P=0,032), kao i statistički značajno smanjenje opsega struka (P=0,002) kod ispitanika koji su konzumirali zeleni čaj. Za razliku od utjecaja na navedene parametre, biokemijski se parametri kod skupine koja je konzumirala zeleni čaj nisu promijenili (41). Još jedna specifična te dugotrajna studija koja je ispitivala učinak zelenog čaja (ali u dekofeiniziranom obliku) tijekom šest mjeseci na pretilim osobama ženskog spola koje su preboljele rak dojke pokazala je da on utječe na smanjenje kilograma, ali ne statistički značajno. No, uočeno je značajno smanjenje unosa energije kod tih ispitanica kao i značajno povećanje HDL kolesterola (P=0,003) dok promjena u vrijednostima vezanim za poboljšanje omjera HDL/LDL kolesterola, kao i sposobnost održavanja razina glukoze u krvi nije bila značajna (42). Za razliku od rezultata ove studije, pozitivni rezultati vezani za utjecaj zelenog čaja na ukupni kolesterol uočeni su u studiji u kojoj je ispitivana efikasnost i sigurnost zelenog čaja kao dodatka posebnoj dijeti na 120 pretilih, ali inače zdravih ispitanika. Protokol studije zahtijevao je da dio ispitanika tijekom 12 tjedana konzumira formulu sa zelenim čajem koja je ujedno bila i zamjena za klasične obroke koji su sadržavali sve hranjive tvari te čija je kalorijska vrijednost iznosila 1185 kcal dnevno, dok je kontrolna skupina imala normalne obroke, u kalorijskoj vrijednosti od 1227 kcal dnevno. Uočeno je statistički značajno (P<0,001) smanjenje tjelesne težine u skupini koja je primala ispitivani pripravak (4,0 kg i 6,5 kg nakon 6 i 12 tjedana u ispitivanoj skupini nasuprot 1,9 kg i 2,4 kg u kontrolnoj skupini), kao i pozitivna promjena omjera ukupnog kolesterola te statistički značajno (P<0,005) smanjenje razine LDL kolesterola. Statistički značajno je smanjen i udio masti u tijelu kod ispitivane skupine u odnosu na kontrolnu kod onih koji su završili ispitivanje. Zaključeno je da konzumacija zamjenskih obroka uz konzumaciju zelenog čaja dovodi do smanjenja tjelesne težine i snižavanja „lošeg“ kolesterola (43). Osim ispitivanja učinka zelenog čaja na samo mršavljenje, postoje studije koje su ispitivale i kako on utječe na održavanje tjelesne težine. U jednoj je takvoj studiji ispitivano može li konzumacija zelenog

čaja pomoći u održavanju tjelesne težine i sprječavanju ponovnog nakupljanja kilograma kod ispitanika s prekomjernom tjelesnom težinom i umjereno pretilih ispitanika koji su prehodno izgubili 5 do 10% tjelesne težine. Pokazano je da nema značajne razlike u povratu kilograma između placebo i verum skupine. Vrlo niskoenergetska dijeta koju su ispitanici držali kako bi izgubili kilograme trajala je 4 tjedna, a idućih 13 tjedana ispitanici su konzumirali zeleni čaj ili placebo. Zanimljivost studije proizlazi iz podatka da je povratak izgubljenih kilograma bio ovisan o navici konzumacije kofeina. Naime, skupina koja je po navici pila više kofeina dobila je više kilograma tijekom faze održavanja težine u odnosu na skupinu koja nema naviku konzumacije kofeina (44).

Zeleni čaj je proučavan i u kombinaciji s drugim tvarima kao što su različiti vitamini i minerali. U jednoj su studiji ispitivani zeleni čaj i vitamin E, a u njoj su sudjelovali ispitanici starije životne dobi (71,1±1,2 godina) s nešto većim BMI (28,3±0,5 kg m^{-2}). Studija je bila osmišljena na način da su ispitanici uz umjereno intenzivan 30 minutni program vježbanja na dnevnoj bazi (6 dana u tjednu) bez promjene u režimu prehrane konzumirali po tri čaše zelenog čaja dnevno s dodanim vitaminom E u dozi od 400 IU. Konzumacija zelenog čaja u kombinaciji s vitaminom E pozitivno je utjecala na regulaciju tjelesne težine i fizičke parametre koji su povezani s gubitkom kilograma. Tako je uočeno značajno smanjenje tjelesne težine kod svih ispitanika, isto kao i značajno smanjenje razine inzulina izmjerene nakon posta. Ispitivana skupina je uz navedeno, smanjila opseg struka, te značajno povećala razine vitamina E u serumu (P<0,001). Uočeni su i popratni pozitivni učinci konzumacije navedenog pripravka na poboljšanje krvne slike u vidu razina inzulina i glukoze kao i smanjenja oksidativnog stresa na organizam (45).

Osim ispitivanja učinka konzumacije biljke *C. sinensis* na prekomjernu tjelesnu težinu u obliku zelenog čaja, provedena je i studija u kojoj je ispitivani pripravak bila njegova već spomenuta fermentirana inačica poznata kao oolong čaj. Ta je studija kroz 6 tjedana tijekom kojih je 102 pretilih ispitanika konzumiralo po 8 grama oolong čaja dnevno, pratila sljedeće parametre: tjelesnu težinu, visinu, opseg struka, debljinu potkožnog masnog tkiva te količinu ukupnog masnog tkiva. Isto tako praćene su i razine triglicerida u plazmi kao i ukupni kolesterol. Uočeno je da oolong čaj povoljno utječe na smanjenje težine i opsega struka. Postotak jako pretilih ispitanika koji su smanjili tjelesnu težinu za više od 1 kg bio je 70%, a 22% njih izgubilo je više od 3 kg. Čak 64% jako pretilih ispitanika i 66% ispitanika s prekomjernom tjelesnom težinom smanjilo je tjelesnu težinu za više od 1 kg. Količina potkožnog masnog tkiva smanjila se kod 12% ispitanika. Uočena povezanost između smanjenja tjelesne težine i

smanjenja potkožnog masnog tkiva bila je manja kod muškaraca nego kod žena. Osim toga, smanjenje tjelesne težine bilo je značajno povezano sa smanjenjem opsega struka u žena, dok u muškaraca to nije slučaj. Ispitivanja nevezana za gubitak težine pokazala su da su se razine triglicerida i ukupnog kolesterola kod ispitanika s hiperlipidemijom smanjile tijekom 6 tjedana konzumacije oolong čaja (46). Ispitivana je i kombinacija katehina ekstrahiranih iz zelenog čaja i inulina. Htjelo se provjeriti da li ta kombinacija utječe na tjelesnu težinu i količinu masti u tijelu u pretilih odraslih osoba. U studiji su ispitanici tijekom 6 tjedana konzumirali po 650 ml katehinima bogatog napitka (534 mg katehina i 11,7 g inulina) dnevno. Napitak je pripremljen tako da je 28 g listića zelenog čaja (kod eksperimentalne skupine) i 8,5 g listića zelenog čaja (kod kontrolne skupine) preliveno s po 2 litre vruće vode. Eksperimentalna je skupina dobivala 30% jaču dozu napitka (81 mg po dozi kod kontrolne skupine nasuprot 267 mg po dozi kod eksperimentalne). Eksperimentalna skupina je uz napitak od zelenog čaja dobila i inulin u količini od 18 g. Uočeno je smanjenje tjelesne težine i količine masti kod ispitanika na ispitivanom pripravku nakon 6 tjedana (rezultati uočeni pri 3. tjednu). Nakon perioda od 6 tjedana tijekom kojih su ispitanici konzumirali pripravak, uslijedila su 2 tjedna održavanja tjelesne težine tijekom kojih ispitanici nisu primali ispitivani napitak pri čemu je zabilježeno da se izgubljeni kilogrami nisu vratili. Uočeno je smanjenje opsega struka u ispitivanoj skupini u odnosu na kontrolu, ali bez statističke značajnosti. Krvni tlak i razine glukoze u krvi su se smanjile kod obje skupine nakon 6 tjedana ispitivanja, dok kod niti jedne skupine nije zabilježeno smanjenje vrijednosti lipida u krvi. Zaključeno je da konzumacija napitka u trajanju od minimalno 3 tjedna pozitivno utječe na održavanje tjelesne težine, a pritom nema nuspojava (47).

4.2.2. Ekstrakt zelenog čaja

Osim praćenja učinka napitka od zelenog čaja, neke su studije ispitivale učinak njegovog ekstrakta. Pronađeno je 8 studija koje su utjecaj zelenog čaja na mršavljenje ispitivale dajući ispitanicima takav pripravak. Jedna takva studija promatrala je utjecaj ekstrakta zelenog čaja na skupini ljudi s Tajlanda, a uključivala je 60 ispitanika koji su imali BMI veći od 25 kg m^{-2}. Ispitivanje je trajalo 12 tjedana, a ispitivani pripravak bio je kapsula koja je sadržavala 250 mg ekstrakta zelenog čaja, dok su ispitanici bili podvrgnuti dijeti energetske vrijednosti u iznosu od 2000 kcal dnevno s točno određenim udjelima ugljikohidrata, proteina i masnoća (65%, 15% i 20%). Tijekom studije mjereni su sljedeći parametri: BMI, tjelesni sastav, RMR, oksidacija supstrata, te serumski leptin i VMA (mjerenja provođena na početku studije i na kraju 12. tjedna). Razlika u gubitku kilograma između ispitivanih skupina bila je 2,7, 5,1 i 3,3

kg tijekom 4., 8. i 12. tjedna, a statistička značajnost postignuta je za vrijednosti izmjerene u 8. i 12. tjednu. Najveća je razlika u smanjenju tjelesne težine između skupina uočena tijekom 8. tjedna studije. Za razliku od tih vrijednosti, nije uočena statistički značajna razlika za parametre kao što su stupanj sitosti, unos hrane i fizička aktivnost. Uočena je značajna razlika u razinama VMA između skupina u 12. tjednu studije (16). Nadalje, ekstrakt zelenog čaja ispitivan je u jednoj studiji kao sastojak raženog kruha. U tom (jednostruko slijepom) ispitivanju proučavano je da li uvođenje raženog kruha obogaćenog ekstraktom zelenog čaja utječe na održavanje težine nakon mršavljenja te na kontroliranje poremećaja povezanih s metaboličkim sindromom. U studiji je sudjelovalo 55 ispitanika u dobi od 53 ± 7 godina s BMI 35 ± 5,5 kg m^{-2}, a uključivani su podjednako i žene i muškarci. Tih 20 tjedana studije bilo je podijeljeno u dvije faze. Prva je trajala 8 tjedana tijekom koje su se svi ispitanici pridržavali niskokalorijske dijete (faza gubitka kilograma), a nakon nje je uslijedila druga faza (faza održavanja tjelesne težine) u trajanju od 12 tjedana tijekom koje je dio ispitanika konzumirao običan raženi kruh, a dio raženi kruh obogaćen ekstraktom zelenog čaja. Ispitanici verum skupine konzumirali su raženi kruh u količinama od 280 g (ženske osobe) odnosno 360 g (muške osobe) dnevno. Time su osobe ženskog spola dobivale dnevno po 123,3 mg kofeina i 158,4 mg EGCG-a, a muške osobe po 188,3 mg kofeina i 242,1 mg EGCG-a. Za vrijeme prve faze ispitivanja (tijekom koje ispitanicima nije davan ispitivani pripravak) smanjenje tjelesne težine bilo je statistički jednako kod obje skupine (7,3±3,1 kg). No, niti druga faza studije (faza održavanja tjelesne težine) nije pokazala razliku između skupina s obzirom na tjelesnu težinu, te za parametre kao što su HDL kolesterol, trigliceridi i količina glukoze u krvi. Unatoč tome, uočena je statistički značajna (iako klinički irelevantna) razlika u održavanju opsega struka kod skupine na ispitivanom pripravku. Nevezano za parametre tjelesne težine, kod ispitivane skupine uočeno je značajno smanjenje krvnog tlaka, dok kod placebo skupine to nije bio slučaj. Također, ispitanici koji su konzumirali raženi kruh obogaćen ekstraktom zelenog čaja dali su bolje rezultate na testovima za procjenu rizika oboljenja od metaboličkog sindroma (48). Neke su kliničke studije ispitivale i određene formulacije koje su dostupne na tržištu u obliku gotovih pripravaka. Tako je u jednoj studiji ispitivan biološki dostupan ekstrakt zelenog čaja komercijalnog naziva „*GreenSelect Phytosome*“, formuliran u obliku tableta (*Monoselect Camellia–MonCam*; standardiziran na 60% polifenola i 40% EGCG-a) koje se uzimaju oralnim putem na 100 ispitanika (oba spola) tijekom 90 dana (150 mg dva puta dnevno). Ispitanici su za uključenje u studiju morali ispunjavati kriterij pretilosti, a za vrijeme studije su i ispitanici verum (50 ispitanika) i kontrolne skupine (jednaki broj ispitanika) držali hipokalorijsku dijetu

(1850 kcal muškarci i 1350 kcal žene). Uočeno je značajno smanjenje tjelesne težine i BMI kod ispitivane skupine (u ispitivanoj skupini ukupno izgubljeno 14 kg nasuprot smanjenju od 5 kg koje je zabilježeno kod kontrolne skupine). Smanjenje opsega struka primijećeno je samo kod muških ispitanika. Biokemijski parametri (LDL, HDL, ukupni kolesterol, trigliceridi, hormon rasta, inzulin, kortizol) popravili su se kod obje skupine. Razina leptina se u ispitivanoj skupini smanjila, dok kod kontrolne skupine nije mjerena. Sigurnost proizvoda je ocijenjena kao jako visoka s obzirom na činjenicu da nisu uočeni nikakvi štetni učinci ni nuspojave (49). Još je jedna opsežna studija ispitivala učinak ekstrakta zelenog čaja, ali isključivo na osobama ženskog spola s BMI većim od 27 kg m^{-2}. Od ukupno 100 ispitanica koje nisu najmanje 3 mjeseca prije početka ispitivanja primale niti jedan drugi oblik terapije protiv pretilosti, 78 ih je završilo ovo ispitivanje. Dob ispitanica bila je u rasponu od 16 do 60 godina, a ispitivanje je trajalo 12 tjedana. Skupina ispitanica na ispitivanom pripravku dobivala je ekstrakt zelenog čaja u obliku kapsule od 400 mg tri puta dnevno tijekom svih 12 tjedana (491 mg katehina, od kojih 302 mg EGCG-a), a skupina ispitanica na placebu dobivala je celuloznu kapsulu. Nije uočeno značajno smanjenje tjelesne težine kod ispitanica koje su konzumirale ekstrakt zelenog čaja (smanjenje vrijednosti za samo 0,3%), kao ni značajno smanjenje BMI i opsega struka. No uočene su neke druge pozitivne promjene kod ispitivane skupine: značajno su se smanjile vrijednosti LDL kolesterola i triglicerida te su povećane razine HDL kolesterola, adiponektina i grelina. Značajno smanjenje razina triglicerida te povećanje razine grelina uočeno je i kod placebo skupine. Sigurnosni aspekti konzumacije ekstrakta zelenog čaja u ovom obliku i ovoj dozi ocijenjeni su kao povoljni. U ovoj studiji ekstrakt zelenog čaja povoljno je utjecao na biokemijsku sliku, ali ne i na smanjenje tjelesne težine, BMI kao ni na opseg struka (50). Pripravak na bazi ekstrakta biljke *C. sinensis* u formi napitka ispitivan je i u studiji u kojoj je tijekom 87 dana sudjelovalo 46 osoba ženskog spola koje su se trebale pridržavati niskoenergetske dijete uz konzumaciju zelenog čaja nakon prva tri dana energetski uravnotežene prehrane. Mjereni parametri bili su tjelesna težina iz koje je izračunat BMI te su napravljene krvne pretrage. Prva 4 tjedna studije činili su prvu fazu ispitivanja nakon koje je uslijedila druga faza koja je trajala 6 tjedana. Ovaj period tijekom kojeg su ispitanice bile podvrgnute niskoenergetskoj dijeti, osmišljen je tako da se mogu uspoređivati parametri vezani za sastav tijela i krvni parametri te pratiti promjene koje nastupaju za vrijeme trajanja (dugotrajne) dijete. Uočeno je da su ispitanice tijekom faze 1 (između 4. i 32. dana) izgubile više kilograma nego tijekom faze 2 (između 32. i 87. dana) bez obzira na to jesu li konzumirale zeleni čaj ili su pripadale placebo skupini. Također je uočeno da je količina

masnog tkiva tijekom prve faze činila veći dio izgubljenih kilograma u odnosu na fazu 2. Između ispitivane i placebo skupine nije uočena značajna razlika u krvnim parametrima, ali su zato uočene pozitivne promjene kod verum skupine u vidu razina masnih kiselina, triglicerida, beta-hidroksibutirata, razine glukoze te ukupnog kolesterola tijekom prvih 32 dana. One su poništene tijekom faze 2 unatoč nastavku gubitka kilograma. Uočeno je da unatoč konstantnom gubitku kilograma tijekom faze 1 i do kraja faze 2 konzumacija zelenog čaja nema utjecaja na zdravlje u vidu poboljšanja krvne slike osim povećanja razina HDL kolesterola i regulacije krvnog tlaka (51). Ekstrakt pu-erh čaja proučavan je u studiji provedenoj na osobama s metaboličkim sindromom. Ispitivano je utječe li konzumacija ekstrakta pu-erh čaja tijekom tri mjeseca na BMI, težinu i koncentracije glukoze kod osoba s metaboličkim sindromom. Tijekom 3 mjeseca studije, 70 osoba s metaboličkim sindromom dobivalo je po 1 kapsulu ispitivanog pripravka (koja je sadržavala 333 mg ekstrakta pu-erh čaja), odnosno placeba tri puta dnevno. Kod ispitivane skupine uočeno je smanjenje tjelesne težine od 1,3 kg (P=0,077) u usporedbi s 0,23 kg (P=0,186) u placebo skupini, kao i smanjenje BMI od 0,47 kg m^{-2} (P=0,076) kod ispitivane, te 0,09 kg m^{-2} (P=0,185) kod placebo skupine. Navedeno sugerira utjecaj na smanjenje težine, ali bez statističke značajnosti. Dodatnim analizama uočeno je da je kod osoba muškog spola došlo do statistički značajnog smanjenja tjelesne težine (P=0,004) i BMI (P=0,004). Promjene vezane za druge metaboličke parametre kao što su kolesterol i trigliceridi ili glikolizirani hemoglobin (HbA1c) te lipidi nisu uočene ili nisu bili statistički značajne (52). U studiji koja je promatrala kako informiranje ispitanika o prednostima zdravog načina života utječe na smanjenje tjelesne težine kombinirane su metode edukacije ispitanika s konzumiranjem niskoenergetskog napitka koji je obogaćen ekstraktom zelenog čaja (koji je sadržavao 167 mg ukupnog katehina, 10 g topljivog dekstrina i 100 mg kofeina) s ciljem stjecanja uvida u kontroliranje tjelesne težine. Ova zanimljiva studija podijelila je 572 ispitanika u 4 skupine. Tijekom 12 tjedana ispitanici su, s obzirom na skupinu, bili različito educirani o pravilnoj prehrani te dobivali različite količine ispitivanog pripravka (ekstrakt zelenog čaja) u obliku napitka. Skupina 1 je dobila samo jedan sat *online* informacija sa savjetima kako regulirati tjelesnu težinu i ništa više, skupina 2 je informacije o održavanju tjelesne težine koje su bile fokusirane na smanjenje težine dobivala tijekom 12 tjedana, skupina 3 je dobila *online* informacije jednokratno, ali je isto tako i konzumirala ispitivani pripravak, a skupina 4 je uz dobivanje *online* informacija tijekom 12 tjedana dodatno konzumirala i ispitivani pripravak. Uočeno je da ispitivani pripravak nije značajno utjecao na gubitak težine kod ispitanika. Bolji rezultati zapaženi su kod ispitanika koji su slušali predavanja o

zdravoj prehrani tijekom 12 tjedana (53). Važnost razvijanja svijesti o zdravoj prehrani nadovezuje se i na fizičku aktivnost koja neminovno doprinosi mršavljenju. Tako studija koja je ispitivala učinak konzumacije katehina iz zelenog čaja u napitku s kofeinom sugerira da on pojačava pozitivan učinak vježbanja na smanjenje abdominalog masnog tkiva i razine serumskih triglicerida. U studiji je ispitivan pripravak formuliran u obliku napitka koji je sadržavao oko 625 mg katehina te 39 mg kofeina. Kontrolna skupina pila je napitak u kojem nije bilo katehina, nego samo ista količina kofeina. Tijekom 12 tjedana koliko je trajala studija, zahtijevao se konstantan unos energije i minimalno 180 minuta umjerene tjelesne aktivnosti tjedno uključujući i nadgledano vježbanje 3 puta tjedno. Ispitivana je skupina izgubila u prosjeku 2,2 kg dok je kontrolna skupina izgubila u prosjeku 1,0 kg (*P*=0,079). Postotak masnog tkiva se također nije značajno smanjio kod ispitivane skupine u odnosu na kontrolnu (2,2% u odnosu na 3,5%; *P*=0,208). No, značajne promjene između skupina uočene su na postotnim vrijednostima ukupne količine abdominalnog masnog tkiva: 7,7% u ispitivanoj skupini u odnosu na 4,4% u kontrolnoj skupini (*P*=0,013) i subkutanog abdominalnog masnog tkiva (6,2% u odnosu na 0,8% *P*=0,019) u korist verum skupine. Razine serumskih triglicerida (iz uzorka seruma uzetog nakon perioda gladovanja) bile su povećane u odnosu na vrijednosti kod kontrolne skupine (54).

4.2.3. Epigalokatehin-3-galat (EGCG)

EGCG je ispitivan u 5 studija. U studiji s naglaskom na gubitak tjelesne težine, homeostazu energije, kardiometaboličke rizične faktore i funkcije jetre u pretilih žena pokazano je da 300 mg EGCG-a (komercijalno dostupni proizvod naziva Teavigo, koji u svom sastavu sadrži 97% EGCG-a) konzumiran tri puta dnevno tijekom 12 tjedana utječe na sastav tijela, metabolizam energije i supstrata, kardiološke rizične faktore te jetrene enzime kod 83 ispitanice. EGCG je u ovoj studiji ispitanicima davan tijekom restriktivne niskoenergetske dijete. Specifičan kriterij bila je potreba za uključenjem isključivo ženskih osoba u predmenopauzalnoj dobi s BMI između 30 i 40 kg m^{-2}. Biokemijske pretrage nisu pokazale značajno bolje rezultate kod ispitivane skupine za vrijednosti ukupnog kolesterola, inzulinske rezistencije, razine lipida u krvi kao ni za jetrene enzime. Zaključeno je da EGCG nema značajnog utjecaja na smanjenje tjelesne težine niti na smanjenje količina adipoznog tkiva. Autori ističu da istodobno nisu uočeni niti štetni učinci konzumacije EGCG-a na funkciju jetre (55). Isti komercijalno dostupan proizvod koji sadržava 135 mg EGCG-a/kapsuli ispitivan je u studiji čiji rezultati pokazuju da kod pretilih ispitanika koji su konzumirali ispitivani pripravak tri puta dnevno tijekom dva dana udaljenih vremenskim razmakom od tjedan dana te zadnji puta na treći dan neposredno prije laboratorijskih

pretraga, nije došlo do povećanja bazalnog metabolizma, a ni do promjene u termičkom efektu hranjenja čime nije podržana studijska hipoteza (38). Potencijalna uloga EGCG-a kao pripravka koji povećava oksidaciju masti, uočena je u studiji koja je proučavala učinak konzumacije EGCG-a na promjene u potrošnji energije nakon obroka te na oksidaciju supstrata kod muške populacije i to na uzorku od 6 pretilih ispitanika. U ovoj kratkotrajnoj studiji (od samo dva dana) uočeno je da 300 mg EGCG-a dnevno ne utječe na vrijednosti potrošnje energije, ali su zato uočene smanjene vrijednosti respiratornog kvocijenta tijekom prvog mjerenja postprandijalne energije kod EGCG skupine u odnosu na placebo skupinu (56). Nadalje, dvije studije ispitivale su sinergistički učinak EGCG-a i kofeina na održavanje tjelesne težine nakon mršavljenja; obje su ispitivale smjesu koju je činilo 270 mg EGCG-a i 150 mg kofeina, te su trajale 4 mjeseca. I u jednoj i u drugoj studiji ispitanici su tijekom prva 4 tjedna držali niskoenergetsku dijetu, nakon čega je uslijedio period od 3 mjeseca tijekom kojeg su se pridržavali proteinske dijete uz konzumaciju ispitivanog pripravka. U prvoj je studiji sudjelovalo 80 umjereno pretilih ispitanika u dobi od 44 ± 2 godine. Protokol studije je zahtijevao da se osim na placebo ili verum skupinu, ispitanici podijele i tako da dio ispitanika obje skupine drži visokoproteinsku dijetu, a drugi dio ispitanika proteinski-adekvatnu dijetu. Visokoproteinska dijeta je uključivala 100-120 g proteina dnevno (skupina 1), a dijeta s normalnim udjelom proteina je uključivala 50-60 g proteina dnevno (skupina 2). Ispitivao se utjecaj konzumacije pripravka na održavanje težine u kombinaciji s jednom varijantom dijete čineći tako četiri skupine ispitanika: pripravak + visokoproteinska dijeta, placebo + visokoproteinska dijeta, pripravak + proteinski adekvatna dijeta te placebo + proteinski adekvatna dijeta. Ispitanici su birani na temelju navike konzumacije kofeina i to tako da su u studiju uključivani oni sa slabom navikom unosa kofeina. I kod skupine ispitanika koji su konzumirali pripravak uz visokoproteinsku dijetu i kod onih koji su pripravak uzimali uz proteinski adekvatnu dijetu, uočeno je povećanje BMR i povećanje mišićne mase, kao i smanjenje respiratornog kvocijenta te količine masnog tkiva u tijelu. Rezultati ispitivanja kod placebo skupina pokazuju da samo kod ispitanika iz skupine na placebu uz proteinsko-adekvatnu dijetu nije uočen povrat kilograma i povećanje masnog tkiva, ali je zato zapažen izražen osjećaj sitosti kod skupine ispitanika na placebu uz visokoproteinsku dijetu. Autori ističu da kombinacija visokoproteinske dijete i ispitivanog pripravka pogoduju održavanju tjelesne težine nakon gubitka kilograma u vidu utjecaja na termogenezu, oksidaciju masti i količine slobodne masti u tijelu, ali i da je ispitivana mješavina učinkovita samo u kombinaciji s adekvatno-proteinskom dijetom. Iako su pozitivni učinci ova dva ispitivana preparata zasebno jasno vidljivi, sinergistički učinak

visokoproteinske dijete i napitka s ekstraktom zelenog čaja nije uočen (57). Druga studija sličnog dizajna, također je pratila sposobnost održavanja tjelesne težine nakon faze gubitka kilograma, kod gotovo istog broja pretilih ispitanika te ispitanika s prekomjernom tjelesnom težinom (ukupno 76 ispitanika). Ispitanici su i ovdje podijeljeni u dvije skupine na temelju navike konzumacije kofeina. Uočeno je da su ispitanici naviknuti na veći kofeinski unos tijekom faze gubitka kilograma izražajnije smanjili tjelesnu težinu, količinu masti u tijelu te opseg struka u odnosu na one koji su naviknuti na manju konzumaciju kofeina. No, tijekom faze održavanja težine uočeno je da se kod ispitanika na ispitivanom pripravku sa slabije izraženom navikom konzumacije kofeina tjelesna težina i dalje nastavila smanjivati, kao i opseg struka te vrijednosti respiratornog kvocijenta u odnosu na kontrolnu skupinu. Ispitanici koji su konzumirali puno kofeina nisu pokazali takve promjene tijekom faze održavanja tjelesne težine. Unos velikih količina kofeina u ovoj studiji povezan je s gubitkom tjelesne težine i tijekom faze oksidacije masti i termogeneze dok smanjeni unos kofeina utječe na veći gubitak kilograma tijekom faze održavanja tjelesne težine, a manje tijekom faze termogeneze i oksidacije masti (58).

4.3. *Garcinia* sp. i HCA

Garcinia sp. (L.) Fam. Clusiaceae je rod koji potječe iz južne Indije i južne Azije (59), a za biljne vrste iz ovog roda je poznato da sadrže velike količine hidroksilimunske kiseline (HCA – hydroxycitric acid), sastojka koji se smatra njenom glavnom bioaktivnom sastavnicom (60). HCA se izolira iz kore ploda garcinije te se koristi kao dodatak prehrani za mršavljenje (59). Najveće količine HCA pronađene su u biljnim vrstama *G. cambogia* (Roxb.) Fam. Clusiaceae*, G. atroviridis* (Griff.) Fam. Clusiaceae i *G. indica* (Thouars.) Fam. Clusiaceae (60). Provedene su dvije kliničke studije koje su ispitivale učinak HCA iz biljne vrste *G. cambogia.*

U prvoj studiji ispitivan je učinak s obzirom na smanjenje tjelesne težine i redukciju masnog tkiva. U ovoj velikoj studiji sudjelovalo je 135 ispitanika s BMI od približno 32 kg m^{-2}, a ispitanici su tijekom 12 tjedana dobivali po 1500 mg pripravka dnevno, te su isto kao i placebo skupina bili obavezni pridržavati se niskoenergetske dijete bogate vlaknima. Pripravak je sadržavao 3000 mg ekstrakta *G. cambogia* i 1500 mg HCA. Promjene u tjelesnoj težini praćene su svaka dva tjedna, a količina masnog tkiva na početku i na kraju ispitivanja. Rezultati su pokazali da su obje skupine ispitanika značajno izgubile na tjelesnoj težini, ali i to da ispitivana skupina nije postigla bolji učinak od placebo skupine, kao što nije uočen bolji rezultat kod ispitivane skupine s obzirom na smanjenje količine masnog tkiva (4,1 kg u verum skupini nasuprot 3,2 kg u placebo skupini) (61). U drugoj je studiji biljka *G. cambogia* bila ispitivana s ciljem utvrđivanja mehanizma kojim HCA potiče smanjenje tjelesne težine, s naglaskom na ispitivanje njezinog utjecaja na kontrolu apetita. U studiji je sudjelovalo 89 ženskih osoba s prekomjernom tjelesnom težinom koje su tijekom 12 tjedana dobivale ekstrakt *G. cambogia* u dozi od 2,4 g dnevno od kojih je 1,2 g otpadalo na HCA. Ispitanice su konzumirale jednu tabletu pola sata do sat vremena prije obroka, a propisana dijeta koje su se morale držati nije smjela sadržavati više od 5020 kJ (1200 kcal) dnevno. Uočeno je da je verum skupina postigla značajno smanjenje tjelesne težine (3,7 ± 3,1 kg) u odnosu na placebo (2,4 ± 2,9 kg). Nije uočeno smanjenje apetita ili želje za unosom kalorija kod ispitivane skupine (62).

Pronađena je još jedna studija koja za razliku od prethodne dvije nije ispitivala samostalno biljnu vrstu roda *Garcinia* sp. već je ispitivala utjecaj mješavine biljne vrste *G. mangostana* (L.) Fam. Clusiaceae, ali i biljne vrste *Sphaeranthus indicus* (L.) Fam. Asteraceae (indijska sikavica). Za razliku od biljne vrste *G. cambogia, G. mangostana* nije poznata po utjecaju na smanjenje tjelesne težine, već je u Azijskoj

tradicionalnoj medicini poznata po sposobnosti liječenja tegoba vezanih za kožne bolesti, rane, proljev, gonoreju itd. Ona sadrži visoke koncentracije ksantona i znatne količine drugih bioaktivnih spojeva kao što su terpeni, antocijanini, tanini, flavonoidi i polifenoli (63). Unatoč tome što se HCA nalazi i u ovoj biljnoj vrsti, kliničke studije koje ispituju svojstva HCA iz *G. mangostana* nisu pronađene. Umjesto studija u kojima je ispitivana HCA kao sastavnica ove biljke, pronađena je jedna studija koje je ispitivala formulaciju za mršavljenje sastavljene od ekstrakata kore ploda biljke *G. Mangostana* te cvjetova biljke *S. indicus*. Ekstrakti su pomiješani u omjeru 1:3, a formulacija je davana ispitanicima u obliku kapsule od po 400 mg dva puta dnevno (ispitivani pripravak ili placebo). Ispitanici su bili podvrgnuti dijeti od 2000 kcal dnevno te su također trebali biti fizički aktivni (propisana je 30-minutna šetnja s frekvencijom ponavljanja 5 puta tjedno). Uočeno je značajno smanjenje tjelesne težine kod aktivne skupine u odnosu na kontrolnu, a uz to su pronađene povećane količine adiponektina u serumu kod ispitivane skupine. Blage nuspojave su primijećene jednako kod obje skupine. Pripravak je uspješno i sigurno pomogao ispitanicima u mršavljenju (64).

4.4. Citrusi (*Citrus* sp.)

Veliki broj kliničkih studija ispitivao je učinak citrusa na mršavljenje. Citrusi su voće bogato različitim nutrijentima kao što su vitamini (vitamin A, vitamin C), folna kiselina i vlakna te sekundarni metaboliti poput flavonoida, kumarina, limunoida i karotenoida. Rod *Citrus* sp. (L.) obuhvaća više biljnih vrsta uključujući: *C. sinensis (*Pers.) Fam. Rutaceae (slatka naranča), *C. aurantium (*L.), Fam. Rutaceae (gorka naranča), *C. reticulata* (Blanco.) Fam. Rutaceae (mandarina), *C. limon* (Osbeck.) Fam. Rutaceae (limun), *Citrus* x *paradisi* (Macfad.) Fam. Rutaceae (grejp) te mnoge druge (65).

Među citrusima koji su ispitivani u studijama vezanim za smanjenje tjelesne težine biljna je vrsta *C. sinensis*, poznata kao slatka naranča. To je stablo iz porodice Rutaceae porijeklom iz južne Kine koja se tamo uzgaja već tisućljećima. Danas je naranča biljka koja se uzgaja diljem svijeta uglavnom u tropskim i suptropskim područjima. Stablo naranče visoko je od 7,5 m, a listovi su kožasti ovalni. Cvijet naranče je bijele boje, a iz njega nastaje narančasti plod. Postoji na stotine kultivara koji se mogu svrstati u jednu od četiri kategorije, ovisno o tome na kojem geografskom području rastu te prema svojim karakteristikama (66). *C. sinensis* bogata je sekundarnim metabolitima; flavonoidima, steroidima, hidroksiamidima, alkanima, masnim kiselinama, kumarinima, peptidima, alkilaminima, karotenoidima i dr. te mineralima kao što su kalij, magnezij, kalcij i natrij (67). Pronađena su dva ispitivanja koja su proučavala utjecaj vrste *C. sinensis* na smanjenje tjelesne težine. Jedno ispitivanje provedeno je na specifičnom kultivaru te vrste, Moro naranči, koji je posebno bogat antocijaninima, hidroksicimetnom kiselinom, flavonskim glikozidima i askorbinskom kiselinom, za koje se u *in vivo* i *in vitro* studijama pokazalo da imaju efekt poticanja mršavljenja. Upotrebljavao se ekstrakt soka, u dozi od 400 mg dnevno kroz period od 12 tjedana na 60 ispitanika (u dobi od 21-50 godina, s BMI 25-35 kg m^{-2}). Studija je pokazala da su ispitanici u verum skupini značajno smanjili svoj BMI nakon 4 tjedna studije, a vrijednosti koje su uključivale opseg struka i bokova te tjelesnu težinu bile su značajno niže od istih u placebo skupini. Nakon 12 tjedana uočeno je značajno smanjenje tjelesne težine (3,08 ± 0,24 kg), BMI (1,11 ± 0,09 kg m^{-2}), opsega struka (7,08 ± 1,33 cm) i bokova (5,96 ± 0,97 cm). Ustanovljeno je da se ekstrakt Moro naranče može koristiti za održavanje tjelesne težine i prevenciju debljine. Autori rada ističu da aktivne sastavnice Moro naranče kao što su antocijanini, hidroksicimetna kiselina, flavoni, glikozidi i askorbinska kiselina imaju sinergistički učinak na smanjenje masnog tkiva kod ljudi (68). S obzirom na to da su neke studije pokazale da vitamini i minerali igraju ulogu u regulaciji abdominalnog masnog tkiva valja spomenuti da je ispitivan učinak kalcija i vitamina D kao dodatak narančinom soku

(69). Kalcij je važan faktor koji utječe na stanje kostiju te može spriječiti mnoga kronična oboljenja. Istraživanja pokazuju da kalcij može povećati ekskreciju masti putem fecesa te povećati potrošnju energije. Također, pokazano je da unutarstanični kalcij igra ključnu ulogu u regulaciji metabolizma adipocita (19). Ispitivani studijski pripravak (normalan i niskoenergetski narančin sok s dodanim 350 mg Ca i 100 IU vitamina D) kojeg su tijekom 16 tjedana konzumirali odrasli ispitanici s povećanom tjelesnom težinom ili su bili pretili, dao je rezultate koji pokazuju značajno smanjenje visceralnog masnog tkiva kod verum skupine. Kontrolna i verum skupina konzumirale su komercijalno dostupni napitak od naranče u dvije odvojene studije. U jednoj su obje skupine ispitanika pile običan narančin sok s time da je kontrolna pila onaj bez dodatka spomenutih količina kalcija i vitamina D, a verum skupina je pila isti sok s dodanim kalcijem i vitaminom D. U drugoj su studiji obje skupine pile niskoenergetski sok od naranče, opet s razlikama u prisutnosti kalcija i vitamina D kako i u prethodnoj studiji. Smanjenje visceralnog masnog tkiva mjereno je pomoću CT-a abdomena. Iako se ovom studijom nije promatrao prvenstveno učinak soka naranče na mršavljenje, zanimljivo je uočiti da je zaključeno kako vitamin D i kalcij pogoduju smanjenju abdominalnog masnog tkiva (69).

Pored slatke naranče, važna biljna vrsta iz roda *Citrus* sp. još je i limun *(C. limon).* To je malo drvo koje potječe iz Azije (Indije i Pakistana), a koje se danas uzgaja diljem svijeta u svim tropskim, suptropskim i toplim predjelima, uključujući i mediteransku regiju (70). Plod limuna sadrži mnoge važne prirodne kemijske spojeve uključujući flavonoide kao i brojne ostale nutrijente te vitamine (pogotovo vitamin C), minerale i prehrambena vlakna. Upravo je to ključno za snažna antioksidativna svojstva zbog kojih limun ima tako važan utjecaj na zdravlje. Smatra se da spojevi koje sadrži sudjeluju u prevenciji mnogobrojnih bolesti, kao što su dijabetes, visoke koncentracije lipida u krvi, kardiovaskularne bolesti, različiti tipovi karcinoma te pretilost (65). Limun je ispitivan kao moguće sredstvo koje bi moglo pripomoći smanjenju tjelesne težine i masnog tkiva u tijelu. Tako je u jednom kliničkom ispitivanju provedenom na području Koreje ispitivan učinak limunovog soka na tjelesnu težinu, količinu masnog tkiva u tijelu, inzulinsku rezistenciju i na faktore rizika za razvoj kardiovaskularnih bolesti. Ispitivanje je podrazumijevalo niskoenergetsku dijetu u trajanju od 7 dana tijekom koje su ispitanice konzumirale samo organski javorov sirup, palmin sirup i sok od limuna. Ispitanice (84) u predmenopauzalnoj dobi bile su podijeljene u tri skupine; kontrolnu, odnosno „normal C“ skupinu (bez restrikcija u prehrani), „positive C“ skupinu (restrikcijska dijeta + placebo) i „Lemon D“ skupinu (verum skupinu, odnosno limun-detoksikacijsku grupu), u kojoj su se ispitanice pridržavale restrikcijske dijete te su uzimale

ispitivani pripravak (napitak za mršavljenje od limuna). Napitak za mršavljenje za „Lemon D“ grupu sastojao se od 140 g „Neera sirupa“ koji u svom sastavu ima najviše javorovog sirupa, 140 g soka limuna i vode. To je ujedno bilo i sve što su ispitanice tijekom 7 dana studije konzumirale. Napitak za mršavljenje od limuna za „positive C“ skupinu sadržavao je 110 g javorovog sirupa (umjesto „Neera sirupa“), sok s okusom limuna i vodu. Jedino ispitanice iz kontrolne skupine nisu pokazale promjenu u tjelesnoj težini, BMI, postotku masti i omjeru struka i bokova, dok su kod obje skupine čije su se ispitanice držale restrikcijskog plana prehrane neovisno o tome da li su pile placebo ili sok limuna pokazale pozitivne promjene (smanjenje tjelesne težine kod skupine „Lemon D“ iznosilo je 2,13 kg, „Positive C“ 2,21 kg i „Normal C“ 1,05 kg). Sve su skupine pokazale smanjenje razina serumskog inzulina, leptina i adiponektina u odnosu na kontrolnu grupu. Specifičnost skupine ispitanica u „Lemon D“ skupini očitovala se u tome što je uočeno smanjenje razina serumskog C-reaktivnog proteina te su jedino u toj skupini razine hematokrita i hemoglobina ostale nepromijenjene dok su se kod druge dvije skupine te vrijednosti smanjile. Isto tako, uočeno je da je omjer količina masnih naslaga oko struka i ukupne masti u tijelu značajno smanjen samo kod „Lemon D“ skupine, dok kod ostalih on nije promijenjen. Limunski detoks program utjecao je na smanjenje masnog tkiva i na rezistenciju inzulina uz primjenu kalorijske restrikcije te je utvrđen potencijalno koristan učinak na smanjenje rizika od kardiovaskularnih bolesti koje su povezane sa smanjenjem razina C-reaktivnog proteina bez promjena hematoloških vrijednosti (71).

Grejp je plod biljne vrste *Citrus x paradisi* koja pripada porodici Rutaceae. Prvi put je otkriven u šumama karipskog otoka, Barbadosa. Nastao je hibridizacijom biljnih vrsta *C. maxima* (Burm.) Fam. Rutaceae i *C. sinensis* (Pers.) Fam. Rutaceae (72). Dvije su studije ispitivale učinak grejpa. Prva studija koja je ispitivala grejp i njegov učinak na organizam uključivala je 74 odrasla pacijenta koji su tijekom 3 tjedna prije početka ispitivanja bili podvrgnuti dijeti s povrćem i voćem koje nije bogato bioaktivnim sastojcima. Nakon tog perioda dio je ispitanika započeo kontrolirani period uzimanja polovice grejpa uz svaki obrok (3 puta dnevno) tijekom 6 tjedana, dok je drugi dio ispitanika bio na kontroliranoj dijeti. Nije uočena razlika u težini, krvnom tlaku ni lipidima između dviju skupina. Uočeno je značajno smanjenje opsega struka, sistoličkog krvnog tlaka, te značajno smanjenje razina ukupnog i LDL kolesterola u odnosu na početak (73). Druga je studija uključivala 91 pretilog ispitanika, s time da je 34% njih imalo metabolički sindrom. Ispitanici su tijekom 12 tjedana tri puta dnevno prije svakog obroka konzumirali kapsule grejpa, sok od grejpa ili svježi grejp ovisno o skupini u koju su bili uključeni. Skupina 1. konzumirala je 207 ml

jabučnog soka + placebo kapsula, skupina 2. 207 ml jabučnog soka + grejp kapsula (koja je sadržavala 500 mg liofiliziranog cijelog grejpa), skupina 3. 237 ml soka od grejpa + placebo kapsula, a skupina 4. pola svježeg grejpa + placebo kapsula po tri puta dnevno. Ispitanici iz placebo skupine izgubili su 0,3 kg, ispitanici skupine koja je konzumirala grejp kapsule (s jabučnim sokom) izgubili su 1,1 kg, oni iz skupine koja je ispitivala sok od grejpa izgubili su 1,5 kg, a ispitanici iz skupine koji su konzumirali po tri polovice svježeg grejpa dnevno izgubili su 1,6 kg. Svi ispitanici bili su obavezni baviti se fizičkom aktivnošću 3-4 puta na tjedan u trajanju od 20-30 minuta dnevno, a prehrana je svima ostala nepromijenjena. Također, uočen je i značajan gubitak tjelesne težine u analizi ispitanika s metaboličkim sindromom koji su konzumirali grejp u bilo kojem obliku, u odnosu na kontrolnu skupinu ispitanika. Uočeno je i da kod ispitanika koji su konzumirali grejp postoji značajno smanjenje razina inzulina u testu provođenom 2 sata nakon davanja glukoze u odnosu na placebo (74).

Ispitivan je i sinergistički učinak citrusnih biljnih vrsta i njihovih sastavnica, a oblik koji je korišten u obje studije je „Sinetrol Xpur“, komercijalni preparat koji sadrži polifenole citrusnog porijekla (ekstrakt crvene naranče, grejpa i slatke naranče). Njegov učinak na metabolizam i antropometrijske parametre pretilih muških osoba ispitivan je u prvoj studiji u dozi od 900 mg pripravka dnevno. Tijekom 12 tjedana intervencijskog ispitivanja tijekom kojih su ispitanici uzimali navedeni citrusni ekstrakt uočeno je smanjenje tjelesne težine za 3,75% što je značajno u odnosu na placebo skupinu koja je smanjila tjelesnu težinu za 1,76%. Pozitivne promjene uočene kod skupine ispitanika koja je konzumirala pripravak odnose se i na smanjenje vrijednosti za omjer struka i bokova koja se kod ispitivane skupine smanjila za 2,27% dok se kod placebo skupine smanjila samo za 0,20%. Sam opseg struka se kod ispitivane skupine smanjio za 7,5%, a kod placebo skupine nije uočena nikakva promjena. Količina abdominalnog masnog tkiva kod ispitivane skupine smanjila se za 9,74 %, a kod placebo skupine 4,8% (P<0,001). Ustanovljeno je da pripravak utječe na smanjenje tjelesne težine, poboljšanje metaboličkih parametara te na poboljšanje stanja mišićne mase (8). Druga studija istog pripravka ispitala je njegov učinak na lipolizu masnih stanica (*ex vivo*) te na masno tkivo (kliničkim ispitivanjima). Tijekom 12 tjedana mjerila se količina ispuštenih slobodnih masnih kiselina čime se pratila aktivnost ovog lipolitičkog pripravka. U ispitivanju je sudjelovalo 20 ispitanika s BMI koji indicira pretilost. Pokazalo se da je sinetrol značajno stimulirao lipolitičku aktivnost i to 6 puta snažnije u odnosu na kontrolnu skupinu. Ispitanicima koji su konzumirali pripravak tjelesna se težina značajno smanjila, kao i postotak masnog tkiva (75).

Rezultati nekih istraživanja pokazuju da i *Citrus* x *aurantium* (L.) Fam. Rutaceae (gorka naranča) može pomoći gubitku tjelesne težine. To je zimzeleno drvo s vrlo mirisnim cvjetovima. Potječe iz južne Kine i sjeveroistoka Indije, ali se uzgaja u južnoj Europi i SAD-u (76). Plod (Aurantii fructus) je oko 1,5 cm u promjeru i malo spljošten na oba kraja. Kora je narančaste boje, gusta i gruba. Voćka ima kiseli okus, a kada plod sazrije, jezgra je šuplja (77). Kora je bogata eteričnim uljem što mu daje specifičan okus i miris i čini je vrlo cijenjenom u proizvodnji alkoholnih pića, kozmetike, lijekova i dijetetskih proizvoda. Plod sadrži flavonoide (hesperidin, naringen, tangerin i druge) i kumarine (umbeliferon, 6,7-dimetoksikumarin, fukomarin 6,7-dihidroksibergamatin i bergapten). Eterično ulje sastoji se uglavnom od terpena, s limonenom kao glavnim sastojkom (76). Međutim, kada govorimo o njenim svojstvima koja utječu na gubitak kilograma, *p*-sinefrin (protolalkaloid s adrenergičkim svojstvima), daleko je najzanimljiviji sastojak gorke naranče (78). Proizvodi koji sadrže p-sinefrine i ekstrakt *C. aurantium* dobili su na popularnosti nakon zabrane efedre (ili Ma Huang), što se odnosi u prvom redu na biljnu vrstu *Ephedra sinica* (Stapf.) Fam. Ephedraceae, ali i druge vrste iz roda *Ephedra* sp. koje sadržavaju efedrin, protoalkaloid s beta-agonističkim svojstvima. Dobro je poznato da se efedrin koristi bilo kao čisti spoj ili u obliku ekstrakta jer povećava fizičke sposobnosti, termogenezu i gasi apetit što rezultira značajnim gubitkom težine, osobito ako se unosi u organizam u kombinaciji s fizičkom aktivnošću. Međutim, efedrin može uzrokovati ozbiljne nuspojave, čak i sa smrtnim ishodom. Kao rezultat toga, dodaci prehrani s efedrinom zabranjeni su u mnogim zemljama (79). Utjecaj gorke naranče na mršavljenje ispitivan je u nekoliko studija. U jednoj studiji provedenoj na 9 žena pokazano je da suplementacija s *C. aurantium* može dovesti do značajnog gubitka tjelesne težine. Tijekom prvog tjedna istraživanja, kada ispitanicima nije dan niti jedan proizvod, ispitanici su pokazali gubitak težine od 0,94 kg. Međutim, tijekom drugog tjedna konzumacije *C. aurantium,* sudionici su izgubili 2,40 kg, što je statistički značajan rezultat. Budući da se najveći gubitak tjelesne težine treba dogoditi na početku faze mršavljenja, što je odraz većeg gubitka tekućine tijekom prvog tjedna, te razlike su još izraženije (78). Nadalje, termički učinak hrane u kombinaciji s fenilamin protoalkaloidima ekstrahiranima iz *C. aurantium* je istraživan kod 30 pretilih, ali inače zdravih ispitanika. Najprije je termički učinak hrane utvrđen na inicijalnih 30 ispitanika. Podskup od 11 muškaraca i 11 žena dodatno je proučavan nakon konzumacije ekstrakta gorke naranče u kombinaciji s proteinskim obrokom, dok je u drugoj podskupini od 12 žena i 8 muškaraca proučavana konzumacija kapsule koja je sadržavala samo *C. aurantium*. Studija je pokazala da je termički učinak hrane nakon obroka bio 20% niži u žena nego muškaraca. S druge strane, kad je

izostavljen proteinski obrok, rezultat je bio bolji kod muškaraca. Uočeno je i značajno povećanje respiratornog kvocijenta kod oba spola kada je ispitivan učinak samog ekstrakta gorke naranče (80). Neke studije istraživale su učinke proizvoda u kojima se gorka naranča nalazila kao samo jedna od njegovih sastavnica. Primjer za takvu studiju je placebom kontrolirana, randomizirana studija koja ispituje učinak kombinacije *C. aurantium*, kofeina i gospine trave, uz strogu dijetu i vježbanje na 20 ispitanika koji su bili podijeljeni u tri skupine: kontrolnu, placebo i verum s time da su se svi ispitanici morali držati programa vježbanja. Verum skupina dobivala je ekstrakt *C. aurantium* u dozi od 975 mg, zajedno s 528 mg kofeina i 900 mg pripravka od gospine trave, dok je placebo skupina dobivala maltodekstrin, a kontrolna skupina nije dobivala ništa. Istraživanje je pokazalo da je tijekom 6 tjedana induciran znatan gubitak ukupne tjelesne težine (1,5 kg u odnosu na 0,05 kg kod placebo skupine) te gubitak masnog tkiva u usporedbi s kontrolnom i placebo skupinom. Iako je gubitak težine u placebo skupini bio mali, bio je značajan. Gubitak masnog tkiva u placebo skupini, s druge strane, nije dosegnuo statistički značajne razine. Iako kontrolna skupina nije pokazala rezultate za ukupno smanjenje tjelesne težine, gubitak masnog tkiva u toj skupini bio je značajan (81).

Iako se smatra da je *p*-sinefrin glavna aktivna sastavnica gorke naranče, čini se da to nije jedina tvar koja bi mogla uzrokovati gubitak kilograma. Flavonoidi prisutni u *C. aurantium* također imaju važnu ulogu za aktivnost ekstrakta. Tome u prilog govori dvostruko slijepa, randomizirana, placebo kontrolirana studija s 50 ispitanika koji su bili podijeljeni u 5 skupina. Ispitanici su bili podijeljeni na skupine tako da je prva skupina primala samo *p*-sinefrin (50 mg), druga skupina je dobivala p-sinefrin u kombinaciji s naringinom (600 mg), treća skupina konzumirala je kombinaciju naringina (600 mg) i hesperidina (100 mg), dok je četvrta skupina konzumirala 600 mg naringina i 1000 mg hesperidina. Skupina na *p*-sinefrinu pokazala je dvostruko povećanje neto potrošnje kalorija u odnosu na placebo skupinu (65 kcal više u odnosu na placebo skupinu). Skupina koja je uz *p*-sinefrin konzumirala i narginin u dozi od 600 mg dovela je do još veće potrošnje kalorija (122 kcal više u odnosu na placebo skupinu). Dodavanje hesperidina *p*-sinefrinu i nargininu utjecalo je na još veću potrošnju kalorija (pet puta veću potrošnju, odnosno 183 kcal više u odnosu na placebo skupinu). No, povećanjem doze hesperidina s 100 mg na 1000 mg uočena je vrlo mala potrošnja kalorija (samo 79 kcal više nego kod placebo skupine. Niti jedna od ispitivanih skupina nije pokazala promjene u radu srca i krvnog tlaka u odnosu na kontrolnu grupu (82). Ustanovljeno je da neki derivati hesperidina posjeduju određena svojstava kojima se može utjecati na debljinu, barem kada su u kombinaciji s kofeinom. Glukozilhesperidin (GH) je

hesperidni derivat enzimski sintetiziran iz hesperidina ekstrahiranog iz naranče te dekstrina. U studiji koja je ispitivala svojstva ovog spoja, 75 zdravih ispitanika s umjereno visokim BMI (24-30 kg m^{-2}) i određenih vrijednosti serumskih triglicerida (100-250 mg/dl) raspoređeni su u skupine s dnevnim unosom od 500 mg GH bez kofeina ili s 25, 50 ili 75 mg kofeina te placebo skupinu. Nakon intervencije, uočeno je smanjenje abdominalne masti, a naročito potkožnog masnog tkiva i to značajno više u skupinama GH + 50 mg kofeina i GH + 75 mg kofeina nego u placebo skupini. Uočeno je da je učinak GH ovisan o dozi kofeina. Nadalje, studija je pokazala da dodatak 75 mg kofeina uz GH uzrokuje značajno smanjenje BMI u tretiranoj skupini u odnosu na placebo skupinu. Niti jedan od tretmana nije pokazao učinak na razine serumskih triglicerida, što je neočekivan rezultat s obzirom na to da su prethodna istraživanja pokazala da GH smanjuje serumske lipide u hiperlipidemična ispitanika (83,84). Nažalost, dizajn studije ne omogućuje razlučiti kakva je uloga GH u ovoj kombinaciji (85). Kao što je u ovoj studiji ispitivana sastavnica gorke naranče s kofeinom, postoji još studija kojima se pratio učinak sličnih mješavina. Tako je proizvod koji je sadržavao gorku naranču, zeleni čaj i ekstrakt guarane standardiziran na 6 mg sinefrina, 150 mg kofeina i 150 mg katehinskih polifenola ispitivan u dvostruko slijepoj studiji koja je osmišljena kako bi istražila akutne učinke te komercijalne formule. Praćena je metabolička aktivnost i iskorištavanje supstrata u pretilih, odraslih muškaraca u mirovanju (prvi dio studije), te tijekom fizičke aktivnosti koja je podrazumijevala upotrebu trake za trčanje (drugi dio studije). Proučavane su dvije različite skupine od po 10 muškaraca s više od 20% tjelesne masti. Svaki sudionik dobio je po dvije kapsule (500 mg) koje sadrže ispitivanu tvar ili placebo. U prvoj studiji inicijalni podaci uzeti su tijekom prvog sata od ingestije kapsula. Naknadno su mjerenja rađena svakih 30 minuta tijekom preostalih 6 h. U drugoj studiji, ispitanici su konzumirali kapsulu 1 sat prije vježbanja u trajanju od 60 minuta. U obje studije venska krv je analizirana na ne-esencijalne masne kiseline, glicerol, glukozu i koncentracije laktata. Promjene ukupne iskorištenosti ATP-a nisu uočene; niti tijekom 6 sati odmora, niti tijekom 60 minuta šetnje na pokretnoj traci. S druge strane, relativni doprinos ugljikohidrata i oksidacija ne-esencijalnih masnih kiselina na proizvodnju ATP su se razlikovali. Naime, proizvodnja ATP-a iz ne-esencijalnih masnih kiselina je smanjena, dok je proizvodnja iz ugljikohidrata porasla za čak 30% u mirovanju (86). Još je jedan takav pripravak, no puno složeniji u sastavu, istraživan zbog svojih metaboličkih učinaka. Studija je ispitivala proizvod na 35 zdravih, pretilih odraslih osoba tijekom 8 tjedana. Osim 6 mg p-sinefrina po kapsuli (36 mg/dan), proizvod je sadržavao 3-acetil-7-okso-dehidroepiandrosteron (17 mg), ekstrakt indijske koprive (*Coleus forskohlii* (Briq.) Fam. Lamiaceae)

(ekstrakt 50 mg, 10 mg forskolina), ekstrakt yerba mate biljke (*Ilex paraguayensis*) (167 mg), ekstrakt guarane (*Paullinia cupana* (Kunth.) Fam. Sapindaceae) (ekstrakt 233 mg, 51 mg kofeina), piperin (1,67 mg ekstrakta biljne vrste *Piper nigrum* (Wall.) Fam. Piperaceae) te list i korijen maslačka u prahu (83 mg). Zabilježen je porast bazalnog metabolizma kod tretiranih ispitanika u odnosu na kontrolnu skupinu. Međutim, nije uočena razlika između skupina s obzirom na tjelesnu težinu, količinu masnog tkiva, ili količinu tkiva bez masti. Broj otkucaja srca i krvni tlak su ostali nepromijenjeni tijekom istraživanja (87). Posljednja studija bazirana na određivanju efikasnosti i sigurnosti primjene gorke naranče na mršavljenje, uključivala je usporedbu s fenilefrinom. Jedno podispitivanje unutar te studije podrazumijevalo je promatranje učinka gorke naranče na 8 ispitanika tijekom 8 tjedana, a drugo je pratilo učinak fenilefrina na 20 ispitanika koji su konzumirali 20 mg tog spoja 3 puta dnevno tijekom 8 tjedana. Ispitanici na ispitivanom pripravku (fenilefrinu) su u prvoj studiji dobili na težini u odnosu na placebo skupinu, a RMR je na početku studije u verum skupini bio viši od onog u placebo skupini, ali nakon 8 tjedana nije se ponovio taj rezultat. Opseg struka, unos hrane i osjećaj gladi nisu se razlikovali kod skupine na gorkoj naranči i kontrolne skupine. Druga podstudija unutar spomenute pokazala je da je ispitivana skupina na fenilefrinu izgubila tijekom 8 tjedana više kilograma od placebo skupine, ali ne statistički značajno. Uz to, RMR je kod ispitivane skupine porastao više nego kod skupine na placebu. Nisu zabilježene značajne nuspojave, ali je zaključeno je da fenilefrin nije učinkovit za mršavljenje (88).

Struktura *p*-sinefrina i efedrina dala je naslutiti mogućnost nuspojava proizvoda s gorkom narančom. Zabilježeno je nekoliko nuspojava koje su potencijalno povezane s upotrebom dodataka prehrani koji sadrže sinefrin. Oni uključuju ishemijski moždani udar (89), tahikardiju (90), infarkt miokarda (91), razne angine (92), rabdomiolizu (93) te značajno ubrzanje pulsa kao i povišeni krvni tlak u trajanju i do 5 sati nakon konzumacije jedne doze pripravka gorke naranče (94). Da sinefrin ima učinak na kardiovaskularni sustav sličan onom koji izaziva efedrin pokazuje još jedna studija (95) koja između ostalog ostavlja mogućnost da sinefrin iz gorke naranče nije (jedini) odgovoran za nuspojave, zbog činjenice da je ispitivana multikomponentna formulacija (uključen i npr. kofein). Međutim, važno je imati na umu da je doza *p*-sinefrina u mnogim preparatima za mršavljenje gotovo 10 puta veća od sadržaja *p*-sinefrina u plodu goke naranče (96). Zbog ovih saznanja u Kanadi je upotreba sinefrina kao dodatka prehrani ograničena 2010. godine. Izdane su smjernice koje su postavile dnevni limit od 30 mg sinefrina u dodacima prehrani (97). Važno je napomenuti da neki od prethodno navedenih štetnih učinaka mogu biti povezani i s kofeinom, koji je čest sastojak pripravaka za mršavljenje i sportskih dodataka,

uključujući i one s *C. aurantium* ili sinefrinom. Gorka naranča isto tako može povećati razine dekstrometorfana i felodipina (98). Osim toga, u nekim od dodataka, pronađen je sintetski sinefrinski izomer, *m*-sinefrin. Iako to nije prirodni sastojak gorke naranče ponekad se može naći u dodacima koji sadrže gorku naranču, vjerojatno kao rezultat primjesa sa sintetskim sinefrinom. *m*-sinefrin je jači agonist za nekoliko podtipova α-receptora, što može rezultirati ne samo boljim svojstvima za mršavljenje, već i drugačijim kardiovaskularnim učincima. Kao rezultat toga, valja biti oprezan pri konzumaciji proizvoda koji sadrže *C. aurantium* (97,99) osobito u kombinaciji s kofeinom.

4.5. Grah (*Phaseolus vulgaris*)

Biljna vrsta *Phaseolus vulgaris* (L.) Fam. Fabaceae (bijeli grah) mahunarka je porijeklom iz Meksika i Srednje Amerike. Zbog svoje visoke hranjive vrijednosti sjemenka graha koristi se kao prehrambena namirnica već tisućljećima (100). IQP-PV-101 je ekstrakt bijelog graha (komercijalno dostupan ekstrakt bijelog graha koji se na tržištu može naći pod nazivima „Phase 2“, „Starchlite“ i „PhaseLite“ (101)) često ispitivan u studijama praćenja utjecaja graha na organizam. „Phase 2“ je u *in vitro* uvjetima pokazao inhibitorno djelovanje na probavni enzim alfa-amilazu. Klinička studija u kojoj su ispitanici bili podvrgnuti hipokalorijskoj dijeti pokazala je da 1 g ovog ekstrakta može inhibirati razgradnju 2250 ugljikohidratnih kalorija (102). Rezultati te studije pokazuju da je ispitivana skupina tijekom prve faze izgubila 2,91 ± 2,63 kg u odnosu na 0,92 ± 2,00 kg (P<0,001) kod placebo skupine. Verum skupina dobivala je vodeni ekstrakt bijelog graha u obliku 500 mg kapsule. 30,6% ispitanika verum skupine izgubilo je najmanje 5% težine, dok je kod placebo skupine gubitak težine postiglo 8,2% ispitanika; (P<0,001). Rezultati su pokazali i smanjenje količine masnog tkiva kod ispitanika koji su konzumirali ekstrakt bijelog graha. Nakon 12 tjedana IQP-PV-101 skupina pokazala je značajno smanjenje masnog tkiva za 2,23 ± 2,16 kg, a placebo skupina 0,65 ± 2,33 kg (P<0,001). Smanjenje je zabilježeno i nakon 4. te 8. tjedna. Zabilježeno je i smanjenje BMI od 1,05 ± 0,97 kg m^{-2} u odnosu na 0,31 ± 0,694 kg m^{-2} kod ispitanika na placebu (P<0,001). Iznosi opsega struka zabilježeni su kod obje skupine, a rezultati pokazuju da je do kraja studije ispitivana skupina izgubila značajno više centimetara (2,50 ± 2,25 cm) u odnosu na placebo skupinu (0,90 ± 2,13 cm) (P<0,001). Druga faza studije bila je osmišljena na način da ispitanici nisu morali držati hipokalorisjku dijetu te je predstavljala fazu održavanja tjelesne težine. Rezultati su pokazali da je 73,5% ispitanika uspjelo održati tjelesnu težinu. Iako su obje skupine ispitanika izgubile na tjelesnoj težini, uočeno je da je skupina na ispitivanom pripravku izgubila više i to ponajprije masnog tkiva, što upućuje na to da ekstrakt ne reducira mišićnu masu nego samo masno tkivo. Nisu prijavljene nuspojave ili neželjeni događaji te je zaključeno da je ekstrakt graha dobar za gubitak i održavanje tjelesne težine (101). Studija s relativno malim brojem ispitanika (25 zdravih pojedinaca) ukazala je na ovisnost unosa ugljikohidrata i djelovanja ekstrakta graha kao sredstva za mršavljenje (103). Ispitanici su konzumirali ekstrakt bijelog graha, vježbali i držali dijetu kroz 4 tjedna. Mjerenje provedeno nakon toga pokazalo je da su obje skupine ispitanika smršavile, s time da ispitivana skupina nije smršavila značajno više od placebo skupine (ispitivana skupina je izgubila u prosjeku 1,72 kg, a placebo skupina 0,75 kg). Promatrano je i koliko ugljikohidrata pojedinci unose te je prema tome napravljena podjela

ispitanika u skupine. Ispitanici koji su konzumirali najviše ugljikohidrata i pritom uzimali ispitivani pripravak najviše su smršavili i pritom izgubili na opsegu struka (103). Ekstrakt bijelog graha daje pozitivne rezultate i u studiji s 60 ispitanika koji su imali blago povećanu tjelesnu težinu. Pripravak je davan ispitanicima 30 dana uzastopce na način da su konzumirali po 445 mg ekstrakta prije glavnog obroka u danu (obrok bogat ugljikohidratima u kalorijskoj vrijednosti od 2000 do 2200 kcal). Uočeno je da su ispitanici koji su konzumirali ispitivani pripravak izgubili značajno više (P<0,001) tjelesne težine u usporedbi s onima na placebu. Primjećene su značajne razlike između ispitanika s obzirom na BMI, količinu adipoznog tkiva i opseg struka/bokova/kukova/bedara. Ustanovljeno je da ekstrakt graha pomaže u smanjenju tjelesne težine i masnog tkiva u tijelu (24). Unatoč tomu što je utvrđeno da postoji određeni potencijal ovog ekstrakta kao preparata kojim se može utjecati na mršavljenje, postoje studije koje nisu podržale tu teoriju. Tako je ispitivanje provedeno sa spomenutim proizvodom („Phase 2“ blokatorom ugljikohidrata) na 39 ispitanika, od kojih je 27 završilo ispitivanje nakon 8 tjedana pokazalo da ispitivana skupina nije izgubila statistički više kilograma (102).

4.6. Paprika (*Capsicum annuum*)

Paprika (*Capsicum annuum* (L.) Fam. Solanaceae) potječe iz središnje i južne Amerike te Kariba. Današnji kultivari ove vrste mnogobrojni su i podrazumijevaju različite vrste, od slatke paprike do najljućih čili papričica. Naraste do 75 cm u visinu, listovi su jednostavni, elipsasti i lancetasti s blagim rubovima, a plod može biti zelene, narančaste, crvene ili ljubičaste boje. Plodovi se osim bojom, oblikom i veličinom međusobno razlikuju i po okusu (104). Zvonolike paprike su obično mesnate i blagog okusa, dok su druge vrste paprika ljute (105). Kapsaicin je glavna aktivna sastavnica ovog roda te ih nalazimo ponajprije u čili papričicama. Zabilježeni su brojni pozitivni učinci kapsaicina na ljudski organizam. Neki od njih su ublažavanje boli, liječenje upala i reumatoidnog artritisa. Među blagotvorne učinke kapsaicina ubraja se i mogućnost utjecaja na proces mršavljenja zbog čega je postao čest sastojak preparata za smanjenje tjelesne težine. Kapsinoidi su blage tvari srodne kapsaicinu, koje se nalaze u svim biljnim vrstama roda *Capsicum sp*. Postoje tri vrste kapsinoida: kapsiat, dihidrokapsiat, i norhidroksikapsiat koji se strukturno od kapsaicina razlikuju po tome što umjesto jedne esterske veze imaju amidnu vezu. Kapsinoidi ne daju osjećaj ljutosti kada dospiju u usnu šupljinu stoga što budu odmah hidrolizirani, te ne aktiviraju TRPV1 receptore kao kapsaicini (106). Djelovanje ekstrakta paprike i njenih aktivnih sastavnica ispitivano je na dvjema studijama (106,107). U jednoj je ispitivan utjecaj kapsinoida na smanjenje težine, masnog tkiva i na promjene metabolizma gdje je tijekom 12 tjedana ispitivan pripravak načinjen od uljnog ekstrakta kapsinoida (ekstrahiranog iz paprike CH-19). Taj je ekstrakt sadržavao kapsiat, dihidroksikapsiat i nordihidrokapsiat, a ispitanici su pripravak dobivali u obliku kapsule koja je sadržavala 1 mg kapsinoida. Ukupno 80 ispitanika konzumiralo je po 6 kapsula dnevno (unoseći time u organizam po 6 mg kapsinoida dnevno), i to po tri 30 minuta prije jutarnjeg obroka i po tri 30 minuta prije večere. Rezultati pokazuju da nema značajne razlike u količini ukupnog adipoznog tkiva između verum i placebo skupine, ali je uočeno da je količina abdominalnog masnog tkiva značajno smanjena (P=0,049) te da tjelesna težina također prati ovu promjenu (P=0,001) (smanjenje od 0,92 ± 3,12 kg u kapsinoid skupini u odnosu na smanjenje od 0,49 ± 2,37 kg kod placebo skupine). Uočena je i veća stopa oksidacije masti u kapsinoid skupini, ali zato nisu uočene promjene u potrošnji energije. Ustanovljeno je da je doza od 6 mg kapsinoida dnevno sigurna za korištenje te da utječe na smanjenje abdominalnog masnog tkiva (106). Utjecaj kapsaicina u pripravku koji je uključivao i krom pikolinat, inulin te L-fenilalanin ispitivan je u drugoj studiji u trajanju od 4 tjedna koja je pokazala da taj pripravak utječe na pozitivne promjene u tjelesnoj kompoziciji. Ispitivanje je provođeno na način

da je 123 ispitanika konzumiralo placebo ili ispitivani pripravak. Uz to, ispitanici su vježbali po 45 min dnevno, 5 dana u tjednu, a također im je i smanjen kalorijski unos na 1500 kcal dnevno. Uočena je značajna razlika u količini masnog tkiva u tijelu i u količini tjelesne mišićne mase između ispitanika na placebu te onih na proučavanom dodatku prehrani. Nije uočena značajna razlika vezano za promjene u tjelesnoj težini, BMI, unosu energije i u tipu prehrane između dviju skupina. Pripravak je utjecao na smanjenje masnog tkiva te su autori ustanovili da potpomaže održavanje tjelesne mišićne mase time potičući povoljne promjene u tjelesnom sastavu (107).

4.7. Biljne mješavine

Osim studija koje su proučavale učinak preparata koji su u svom sastavu imali pojedinačne biljne vrste, njihove ekstrakte i aktivne sastavnice, desetak studija provedeno je na način da su ispitivane i mnogobrojne mješavine. U ovo poglavlje uključene su biljne mješavine sačinjene od po 3 ili više biljnih vrsta. Biljne mješavine u kojima su ispitivane samo dvije biljne vrste, uključene su u ovo poglavlje samo ako niti jedna od te dvije vrste nije spomenuta u prethodnim poglavljima. Jedna od studija koja je ispitivala biljne mješavine, pratila je akutni termogeni efekt komercijalnog proizvoda koji se sastoji od zelenog čaja (*Camilla sinensis*), mate biljke (*Ilex paraguayensis,* (Hook.) Fam. Aquifoliaceae tzv. yerba mate), ekstrakta sjemenki guarane (*Paullinia cupana*), kofeina (ekstrakta biljke *Coffea arabica* (L.) Fam. Rubiaceae*)*, ekstrakta biljke sabal palme (*Serenoa repens* (W. Bartram) Fam. Arecaceae)*,* kineske heljde (*Fallopia multiflora* (Thun.) Fam. Polygonaceae), sibirskog ginsenga (*Eleutherococcus senticosus* (Maxim) Fam. Araliaceae)*,* kajenskog papra (*Capsicum annuum*) i johimbina (alkaloid iz biljke *Pausinystalia johimbe* (K.Schum.) Fam. Rubiaceae). Ispitivano je kako pripravak utječe na oksidaciju masti, percepciju gladi, iscrpljenost (pomoću testa iscrpljenosti RPE - *Rate of perceived exertion*) i opće raspoloženje u mirovanju te nakon 30-minutne fizičke aktivnosti. U studiji je sudjelovalo 12 (zdravih, rekreacijski aktivnih) ispitanika koji su uzimali po 1,5 g ispitivanog pripravka ili placeba u obliku 3 kapsule dnevno. Tri sata nakon konzumacije ispitivanog proizvoda, a prije 30-minutne fizičke aktivnosti, ispitanici su bili u stanju mirovanja. Sva tri promatrana parametra ukazivala su na korisnost pripravka. Uočeno je povećanje oksidacije masti tijekom 3 sata nakon obroka kod ispitanika koji su konzumirali ispitivani pripravak dok to kod placeba nije bio slučaj. Test iscrpljenosti također je pokazao korisnost ispitivanog pripravka jer je ispitivana skupina pokazala značajno niže (P<0,001) RPE vrijednosti u

odnosu na kontrolnu skupinu, a zabilježen je i snažniji osjećaj sitosti kod ispitivane skupine u odnosu na placebo skupinu (108). Druga studija proučavala je učinak biljne mješavine za mršavljenje („YGD“ kapsule) koja u svom sastavu ima kao i prethodna, mate biljku (*Ilex paraguyenis*), te sjemenke guarane (*Paullinia cupana*), ali i listove damiane (*Turnera diffusa* var. *aphrodisiaca* (Willd) Fam. Turneraceae). Ispitivao se utjecaj mješavine na želučano pražnjenje i na smanjenje težine tijekom 10 dana (vremenski period koji je ispitivala skupina od 44 ispitanika), 45 dana (skupina od 47 ispitanika) te utjecaj na održavanje težine tijekom godine dana (skupina od 22 ispitanika). Sve tri skupine konzumirale su pripravak (YGD kapusle) u istoj dozi i obliku. Po 3 kasule dnevno uzimane su s 420 ml jabučnog soka prije svakog obroka. Pokazalo se da je želučano pražnjenje duže kod ispitanika koji su uzimali YGD kapsule (58 ± 15 min) u odnosu na placebo skupinu (38 ± 7,6 min) (P=0,025). Zabilježeni gubitak kilograma kod prve ispitivane skupine iznosio je 0,8 ± 0,05 kg u odnosu na 0,3 ± 0,03 kg kod placebo skupine. Rezultati druge skupine ispitanika (45 dana) opet idu u prilog skupini koja je konzumirala ispitivani preparat (5,1 ± 0,5 kg u odnosu na 0,3 ± 0,03 kg kod placebo skupine). Rezultati koji se odnose na skupinu pomoću koje se pratila sposobnost održavanje tjelesne težine također ukazuju na uspješnost pripravka (0,5 kg manje nakon 12 mjeseci) (109). Proučavan je još jedan komercijalno dostupan proizvod „IQP-GC-101“, koji je po svom sastavu mješavina biljnih vrsta garcinija (*Garcinia cambogia*), zeleni čaj (*Camellia sinensis*), nepržene kave (*Coffea arabica*) i banabe (*Lagerstroemia speciosa* (Pers.) Fam. Lithraceae). Tom je studijom u trajanju od 14 tjedana tijekom kojih su ispitanici konzumirali ispitivani pripravak (ili placebo) dva puta tjedno zaključeno da ispitivani pripravak pomaže u mršavljenju te da je siguran za upotrebu s obzirom na to da nisu uočene ozbiljne štetne nuspojave. Svi su ispitanici tijekom studije bili na dijeti koja je zahtijevala dnevni deficit od 500 kalorija, a kalorijski unos koji potječe od masnoća je trebao iznositi 30%. Uočeno je da su ispitanici u verum skupini izgubili znatno više tjelesne težine (2,26 ± 2,37 kg u usporedbi s 0,56 ± 2,34 kg kod placebo skupine), kao i centimetara u opsegu struka i bokova (110). U jednoj studiji koja je trajala 6 tjedana, ispitanici su bili podvrgnuti negativnoj energetskoj ravnoteži tijekom 3 tjedna, a zatim i pozitivnoj tijekom iduća 3 tjedna. Tijekom svih 6 tjedana ispitanici su podijeljeni u 5 skupina skupina 1. kapsaicin kapsule (510 mg „cayenne“ ekstrakta), skupina 2. 3,5 dl napitka od zelenog čaja (598,5 mg katehina, 77 mg kofeina), skupina 3. kapsule CH-19 slatke paprike (2,3 mg kapsiata), skupina 4. 3,5 dl napitka od zelenog čaja (598,5 mg katehina i 77 mg kofeina) + kapsule kapsaicina odnosno i skupina 5. placebo. Uočeno je da su sam ukapsulirani ekstrakt CH-19 te pripravak kombinacije kapsaicina i zelenog čaja utjecali na

smanjen unos energije tijekom perioda pozitivne energetske ravnoteže, a ispitanici skupina u kojima je ispitivan unos zasebno kapsaicina te zasebno zelenog čaja pokazale su smanjenje osjećaja gladi te dulji osjećaj sitosti tijekom perioda smanjenog unosa energije. Skupina koja je uz zeleni čaj i kapsaicin konzumirala i CH-19 slatku papriku unosila je manje količine energije samo tijekom pozitivne energetske ravnoteže. Zato je CH-19 ocijenjen kao moćan supresor unosa energije. Utvrđeno je da uloga kapsaicina u ovoj studiji nije značajna te da se pozitivan rezultat pripravka može pripisati uglavnom djelovanju zelenog čaja i CH-19 paprike (111). Nadalje, ispitivana je kombinacija tirozina, kapsaicina, katehina i kofeina s ciljem da se provjeri potiče li takva kombinacija simpatički živčani sustav, stvara li osjećaj sitosti te utječe li na lipolizu i termogenezu. U ispitivanu kombinaciju uključen je i dijetalni kalcij koji potiče izlučivanje masnoće putem fecesa. Ispitivanju je podvrgnuto 80 ispitanika koji su bili pretili ili su imali povećanu tjelesnu težinu na period od 12 tjedana. Tijekom prvih 4 tjedna ispitivanja svi su ispitanici bili obavezni pridržavati se hipokalorijske dijete, a tijekom idućih 8 tjedana dobivali su ispitivani pripravak ili placebo. Nakon početnog smanjenja tjelesne težine kod svih ispitanika od 6,8 ± 1,9 kg prvo mjerenje učinka termogeneze na prvi dan intervencijske faze pokazalo je bolje rezultate kod verum skupine u odnosu na placebo skupinu, a tako i na kraju, nakon 8 tjedana kada se pokazalo da je taj rezultat kod ispitivane skupine i održan. Uočeno je izraženije smanjenje tjelesne težine kod ispitivane skupine. Utjecaj ispitivanog pripravka na ekskreciju masti putem fecesa, krvni tlak i puls je izostao (112). Ispitivana je kombinacija ekstrakta šparoge (*Asparagus officinalis* (L.) Fam. Asparagaceae), zelenog i crnog čaja (*Camellia sinensis*), guarane (*Paullinia cupana*), mate biljke (*Ilex paraguyenis*) i graha (*Phaseolus vulgaris*), spojenih u jednu tabletu koju su ispitanici uzimali jedan sat prije jela dva puta dnevno. Ispitanici su uzimali i drugu tabletu koja je sadržavala ekstrakte mahuna (*Phaseolus vulgaris*), garcinije (*Garcinia cambogia*) i kroma (u obliku *Chromium* kvasca), također dva puta dnevno, ali pola sata nakon obroka. Ispitanici su sudjelovali u studiji 12 tjedana te su pritom bili fizički aktivni. Ispitivana skupina smršavila je više u odnosu na placebo skupinu. Uočeno je da je ispitivana skupina imala više koristi od vježbanja u odnosu na kontrolnu skupinu. Ispitivani pripravak je statistički značajno utjecao na poboljšanje tjelesne kompozicije i na smanjenje postotka masnog tkiva u tijelu, no statistički značajna razlika nije uočena s obzirom na promjene u težini i BMI (113). Formulacija „NT“ (*Number Ten*) koji se sastoji od pet sastojka rabarbare (*Rheum rhabarbarum* (L.) Fam. Poligonaceae), đumbira (*Zingiber officinale* (Roscoe.) Fam. Zingeberaceae), kozlinca (*Astragalus membranaceus* (Moench.) Fam. Leguminoseae), crvene kadulje (S*alvia miltiorrhiza* (Bunge.) Fam.

Lamiaceae) i kurkume (*Curcuma longa* (L.) Fam. Zingiberaceae) ispitivana je u dvije studije. Prva je proučavala sigurnost i efikasnost te mješavine na ispitanicima u dobi od 18-60 godina. Sveukupno 24 zdrave žene sudjelovale su u trotjednom programu te su bile podijeljene u četiri skupine, ovisno o tome u kojem su obliku uzimale „NT“ pripravak: skupina 1. dobivala je 250 mg liofiliziranog pripravka dnevno, skupina 2. dobivala je isto toliko smrznutog pripravka dnevno, skupina 3. 500 mg liofiliziranog pripravka dnevno, a skupina 4, placebo. Rezultati pokazuju smanjenje tjelesne težine kod ispitanika koji su konzumirali „NT“ u dozi od 500 mg (u iznosu od 0,4 kg u 12 tjedana) te čak povećanje tjelesne težine kod ispitanika koji su konzumirali „NT“ u dozi od 250 mg u iznosu od 0,43 kg (liofilizirani oblik) te 0,87 kg (smrznuti oblik). Rezultati vezani za unos hrane kod pojedinih skupina ispitanika pokazuju da su ispitanici koji su konzumirali „NT“ u dozi od 250 mg unosili po 193,7 kcal manje dok su ispitanici koji su konzumirali „NT“ u dozi od 500 mg unosili 74 kcal više. Uočen je laksativni učinak „NT“-a koji je izraženiji povećanjem doze što upućuje na gastrointestinalnu toksičnost (114). Druga studija u kojoj je ispitivan isti pripravak; „NT“ proučavan je u kombinaciji s galnom kiselinom (GA – *gallic acid*) (115). Galna kiselina je fitokemikalija za koju je poznato da ima pozitivne učinke na metabolički sindrom, inzulinsku rezistenciju i na metabolizam masti (116). Cilj ispitivanja bio je utvrditi utječe li kombinacija navedenih biljnih tvari na smanjenje unosa hrane i na gubitak tjelesne težine. U studiji je sudjelovalo ukupno 105 ispitanika koji su tijekom studije bili podijeljeni su tri skupine: skupina 1. 300 mg/1,2g „NT“-GA, skupina 2. 600 mg/1,2g „NT“-GA i skupina 3. placebo. Tijekom 24 tjedna promatran je unos hrane te sigurnosni parametri. Dodatno su provedena farmakokinetička ispitivanja s 200mg/800g „NT“-GA i samo 800 g GA. Uočeno je da su koncentracije „NT“-GA tijekom 8 tjedana ispitivanja dobro tolerirane, no da pripravak nema učinka na smanjenje težine ni na smanjenje unosa hrane. Farmakokinetičko ispitivanje pokazuje da se razina galne kiseline u plazmi nije povećala iznad 10 μM, a da je tome razlog oralna apsorpcija što bi se moglo smatrati razlogom neučinkovitosti (115).

Kao što je već spomenuto, debljina utječe na brojne druge aspekte zdravlja ljudskog organizma. Zato su u ovaj rad uključene i dvije studije koje su ispitivale pripravak „NP-06-1“ na pacijentima s osteartritisom, s time da je jedna ispitivala učinke pripravka na zdravlje zglobova (117), a druga na zdravlje kardiovaskularnog sustava (118). Pripravak „NP-06-1“ je kombinacija dvije biljne vrste – kore falodendrona (*Phellodendron amurense* (Rupr.) Fam. Rutaceae) i kore slatke naranče (C*itrus sinesis*) u kapsuliranom obliku. Tijekom 8 tjedana ispitivanja pripravka na zdravlje zglobova kod pacijenata s osteartritisom kapsule su davane ispitanicima dva puta dnevno, a rezultati su bilježeni po ključu za

procjenu progresije osteoartritisa (po „Lequesne Algofunctional Indeks“ ključu) i po upalnim biomarkerima. Ispitanici su bili podijeljeni prema stupnju pretilosti (skupina ispitanika s prekomjernom tjelesnom težinom i skupina ispitanika s normalnom tjelesnom težinom). Obje skupine dale su sličan rezultat u odnosu na placebo skupinu s obzirom na LAI rezultat, te je isto tako uočeno smanjenje CRP vrijednosti. Kod obje skupine ispitanika koje su bile na ispitivanom pripravku zabilježeno je značajno smanjenje tjelesne težine u odnosu na kontrolnu skupinu. Skupina ispitanika s prekomjernom tjelesnom težinom izgubila je u prosjeku 5% tjelesne težine tijekom 8 tjedana ispitivanja. Nisu zabilježene ozbiljne štetne nuspojave te je zaključeno da pripravak „NP-06-1“ pomaže u mršavljenju (117). Utjecaj tog istog pripravka na zdravlje kardiovaskularnog sustava promatran je kod istih pacijenata. Skupina ispitanika s prekomjernom tjelesnom težinom, kao i ona s normalnom tjelesnom težinom, dale su sličan rezultat u odnosu na placebo skupinu s obzirom na vrijednosti triglicerida i LDL kolesterola koje su se smanjile dok se HDL povisio ponovno s obzirom na kontrolnu grupu. Također, obje su skupine izgubile značajnu količinu tjelesne težine u odnosu na kontrolnu s tim da je skupina ispitanika s prekomjernom tjelesnom težinom tijekom 8 tjedana ispitivanja izgubila u prosjeku 5% tjelesne težine. Tijekom trajanja ispitivanja nisu zabilježene ozbiljne štetne nuspojave. I ova je studija potvrdila da pripravak „NP-06-1“ pomaže u mršavljenju (118).

Vezano za proučavanje nuspojava mješavine pripravaka, pronađena je studija u kojoj je na zdravim ispitanicima ispitivan multikomponentni proizvod koji sadrži zeleni čaj (*Camellia sinensis*), garciniju (*Garcinia cambogia*) te (yerba) mate biljku (*Ilex* paraguariensis). Pokazao se sigurnim s obzirom na QTc interval ili bilo koje druge ECG varijable mjerene 5 sati nakon uzimanja pripravka (119). Valja spomenuti da je kao mješavina spojeva bila ispitivana i ona koja se sastojala od efedrina i kofeina, ali i drugih sastojaka, na ispitanicima tijekom 12-tjednog ispitivanja pri čemu se nastojalo čim manje utjecati na njihov uobičajeni način života. Nakon završetka ispitivanja rezultati su upućivali na značajan gubitak težine kod ispitanika koji nisu bili na placebu. Proizvod nije imao utjecaja na krvni tlak, puls, niti je zabilježen neželjeni događaj, kao niti ozbiljni štetni događaj. Napomenuto je da je izmjerena količina efedrina i kofeina upola manja od one koja je normalno korištena (97).

5. RASPRAVA

Biljni pripravci na bazi biljke roda *Hoodia* sp. čiji mehanizam djelovanja na smanjenje tjelesne težine je supresija apetita, pokazali su razmjernu netolerabilnost. U svim studijama koje su ispitivale učinak ove biljne skupine, pratio se unos hrane, stupanj želje za hranom i sama konzumacija hrane. Pronađene su dvije studije koje su ispitivale učinak pripravaka na bazi roda *Hoodia* sp. U obje studije pojavile su se nuspojave koje se povezuju s ispitivanim pripravkom (25,28). Glede učinkovitosti na smanjenje gubitka težine, jedna studija bilježi pozitivne učinke (25), a druga sugerira da nema traženih učinaka (28). Studija koja je pokazala pozitivne učinke ispitivala je pripravak *H. parviflora* ukoličini od 3 g (25) dok je ekstrakt *H. gordonii* bio neučinkovit u količini od 22 g (28). Razlog tomu može biti bolja učinkovitost sastavnica *H. parviflora* ili mogućnost da je za ekstrakciju *H. gordonii* korišteno neodgovarajuće otapalo. Ipak najvažnije je spomenuti da je studija s biljkom *H. parviflora* trajala 40 dana dok je studija s *H. gordonii* trajala 15 dana, kao i da je studija s *H. parviflora* uključivala 103 ispitanika (25) dok je studija s *H. gordonii* uključivala njih dvostruko manje (49 ispitanika) (28).

Za razliku od biljnih pripravaka na bazi vrste *Hoodia* sp., pripravci na bazi biljke *C. sinensis* ne djeluju na smanjenje težine putem regulacije apetita već stimuliraju središnji živčani sustav, povećavaju stopu metabolizma te djeluju kao diuretik (34). Mehanizmi djelovanja zelenog čaja na smanjenje tjelesne težine su i inhibicija katehol-*O*-metiltransferaze, enzima koji doprinosi degradaciji kateholamina (38) kao i regulacija metabolizma lipida. Rezultati provedenih studija ukazuju na to da zeleni čaj doprinosi smanjenju tjelesne težine, udjela masnog tkiva u tijelu te opsega struka, što je vidljivo iz rezultata studija (40,41,43). Studija od 8 tjedana u kojoj je vidljivo da je trening otpora dao (naj)bolje rezultate kada se kombinirao s konzumacijom zelenog čaja u dozi od 20 g dnevno sugerira da je promjena u razinama triglicerida, smanjenje opsega struka i smanjenje količine masti u tijelu povezana upravo s konzumacijom zelenog čaja stoga što kod ispitanica koje uz trening otpora nisu konzumirale zeleni čaj ove promjene nisu uočene (40). Slično tome, smanjenje opsega struka, tjelesne težine i BMI kod starijih ispitanika s metaboličkim sindromom bilo je povezano s konzumacijom samo 3 g zelenog čaja dnevno (41). Iako je ta količina zelenog čaja bila puno manja od one u prethodno spomenutoj studiji (40), gdje je 36 ispitanika konzumiralo po 20 g zelenog čaja dnevno, pozitivni učinci nisu izostali. Zeleni čaj je značajno utjecao na smanjenje tjelesne težine i udjela masnog tkiva i u studiji čiji je protokol zahtijevao da ispitanici u ispitivanoj skupini uz zeleni čaj umjesto običnih obroka konzumiraju zamjenu za obroke (umjesto normalnih obroka davanih kontrolnoj skupini (43)). To je mogući razlog pozitivnog ishoda ove

studije. Osim navedenih ispitivanja zelenog čaja, provedena je i studija koja je promatrala učinak oolong čaja, a koja je utvrdila da on blago smanjuje postotak masti u tijelu (regulacijom metabolizma lipida), tjelesnu težinu kao i opseg struka kod razmjerno velikog broja ispitanika. U jednoj uočeni su bolji rezultati kod osoba ženskog spola, ali u toj studiji nije bilo placebo ni kontrolne skupine pa nije moguće donijeti konačne zaključke. S obzirom na to da se od ispitanika nije zahtijevala nikakva posebna dijeta, te da je bilo zabranjeno baviti se iscrpljujućom fizičkom aktivnošću za vrijeme trajanja studije, može se zaključiti da oolong čaj pokazuje određeni potencijal u borbi protiv pretilosti koji bi trebalo podrobnije ispitati (46). To je jedina studija u kojoj je uočena ovisnost učinkovitosti pripravka o spolu ispitanika. Autori su takve rezultate objasnili povezanošću smanjenja tjelesne težine sa smanjenjem potkožnog masnog tkiva i sa smanjenjem opsega struka što bi mogla biti posljedica većeg postotka visceralnog masnog tkiva u muškaraca, dok je kod žena ona površinska izraženija (46). Rezultati koji pokazuju da zeleni čaj nema utjecaj na mršavljenje proizlaze iz studije koja je proučavala učinak zelenog čaja u kombinaciji s vitaminom E kod starijih ispitanika s prekomjernom tjelesnom težinom unatoč fizičkoj aktivnosti kojoj su bili podvrgnuti svi ispitanici (45). Smanjenje težine uočeno je kod svih ispitanika, a konzumacija zelenog čaja i vitamina E utjecala je jedino na smanjenje opsega struka, na bolju regulaciju razina inzulina i glukoze u tijelu te na smanjenje oksidativnog stresa na organizam. Iako to nije beznačajan rezultat stoga što smanjenje opsega struka upućuje na pozitivne promjene, nije poznat utjecaj vitamina E na promjenu tih parametara jer nije posebno ispitivana konzumacija samog zelenog čaja, bez vitamina E. Slično tome, u najdugotrajnijoj studiji (od svih unutar skupine „zeleni čaj“) u kojoj su ispitanici bile osobe ženskog spola koje su preboljele rak dojke nije uočen značajan gubitak tjelesne težine (42). Razlog tomu može biti činjenica da je pripravak bio dekofeiniziran, a i da je ukupna dnevna doza bila relativno niska (1500-2100 mg čaja dnevno). Isto tako, ne treba smetnuti s uma da je ispitivana skupina bila specifična (preboljeli rak dojke) te da je unatoč nedostatku statističke značajnosti pozitivan učinak uočen. Obje studije koje su dale rezultate neučinkovitosti zelenog čaja trajale su relativno dugo; 6 mjeseci (42) i 3 mjeseca (45) što je možda utjecalo na rezultat. Osim utjecaja na direktne pokazatelje pretilosti, kao što su tjelesna težina, postotak masnog tkiva i slično, rezultati vezani za biokemijske parametre, a posebno vrijednosti kolesterola u krvi jednako su značajne. To je uočljivo u studiji koja pokazuje da zeleni čaj smanjuje udio ukupnog i LDL kolesterola u tijelu (43), te u jednoj ranije spomenutoj studiji u kojoj nije uočen utjecaj na gubitak težine, ali je utvrđeno da zeleni čaj doprinosi stabilizaciji omjera HDL i LDL kolesterola i boljoj sposobnosti održavanja homeostaze glukoze

u krvi (42). Iz toga se može zaključiti da koristi konzumacije zelenog čaja tijekom 6 mjeseci nisu zanemarive. Samo u jednoj studiji nije uočeno poboljšanje biokemijskih parametara, no valja napomenuti da je studija zahtijevala konzumaciju napitka napravljenog od relativno male količine zelenog čaja (samo 3 g dnevno), a ispitanici su bili starije osobe s metaboličkim sindromom (41). Zanimljivost na koju ukazuje jedna studija vezana je za kombinaciju zelenog čaja i kofeina je ta da je uočeno kako zeleni čaj ne može značajno pomoći u fazi održavanja tjelesne težine nakon gubitka kilograma, ali i da povratak izgubljenih kilograma u fazi održavanja tjelesne težine ovisi o navici konzumacije kofeina. Izraženija navika konzumacije kofeina povećala je mogućnost povrata izgubljenih kilograma (44). Uočeno je da zeleni čaj uz dodatak inulina utječe na brzo smanjenje tjelesne težine i količine masnog tkiva, s time da učinkovitost ne opada niti nakon duljeg perioda konzumacije pripravka (47) iako se tada uočava izostanak smanjenja opsega struka.

Proučavajući rezultate studija koje su promatrale učinak ekstrakta zelenog čaja, uviđa se da zeleni čaj i u tom obliku može pomoći smanjenju tjelesne težine, no ima i onih koje su zabilježile izostanak takvog ishoda. Studije koje bilježe pozitivne rezultate (49,52) dovode do zaključka da ekstrakt zelenog čaja s obzirom na mehanizam djelovanja potpomaže mršavljenje na način da ubrzava metabolizam povećavajući potrošnju energije i oksidaciju masti kao što to pokazuje studija koja je u sastavu pripravka od zelenog čaja imala i galnu kiselinu (16). Neke od studija u kojima su svi ispitanici značajno izgubili na težini što je neminovno posljedica dizajna protokola (bilo smanjenja energetskog unosa ili pojačane fizičke aktivnosti), pokazale su da ekstrakt zelenog čaja dodatno pridonosi mršavljenju (49). To potvrđuje i studija u kojoj je ispitivana povezanost konzumacije katehina iz zelenog čaja s fizičkom aktivnošću, a u jednoj takvoj je utvrđeno da fizička aktivnost daje bolje rezultate ukoliko se kombinira s napitkom koji sadrži katehine. Gubitak tjelesne težine koji proizlazi iz pojačane fizičke aktivnosti naglašen je konzumacijom ekstrakta zelenog čaja koji utječe na smanjenje tjelesne težine, smanjenje masnog tkiva, ali određenog tipa (ukupnog, subkutanog, abdominalnog i visceralnog), te na razine serumskih triglicerida (54). Pozitivan učinak ekstrakta zelenog čaja uočen je i u dvije studije na kojima je između ostalog utvrđeno da postoje razlike među spolovima (49,52). U studiji sa 100 ispitanika koja je pokazala učinkovitost ekstrakta zelenog čaja na mršavljenje kod svih ispitanika, uočeno je da osobe muškog spola bolje reagiraju na takav pripravak u vidu izraženijeg smanjenja opsega struka (49). Slično tome, bolji rezultati vezani za mršavljenje uočeni su kod muških ispitanika u još jednoj studiji koja je pokazala statistički značajno smanjenje tjelesne težine kod muških ispitanika (52). U studiji koja je

zabilježila slabiji učinak ekstrakta zelenog čaja, ispitanicima je davan tijekom 12 tjedana u obliku raženog kruha koji je bio obogaćen tim ekstraktom. Slabiji učinak ekstrakta u toj studiji očitovao se u neučinkovitosti s obzirom na bolje održavanje tjelesne težine nakon perioda mršavljenja, ali je zato uočen bolji rezultat vezan za održavanje opsega struka (48). U tri je studije pozitivan učinak ekstrakta zelenog čaja potpuno izostao (50,51,53). Ekstrakt zelenog čaja nije dao pozitivne rezultate na smanjenje tjelesne težine kada je davan u obliku pripravka koji je sadržavao 491 mg katehina te 302 mg EGCG-a. Pripravak nije uzrokovao smanjenje tjelesne težine. Ipak, nije izazvao nuspojave, a poboljšao je biokemijske parametre. Tako je uočeno smanjenje razina LDL kolesterola i povećanje razina adiponektina te HDL kolesterola (50). Valja spomenuti da u toj studiji nisu sudjelovali ispitanici muškog spola, što se može povezati s prethodno spomenutim, da osobe ženskog spola možda slabije reagiraju na ekstrakt zelenog čaja (51). Studija fokusirana na usporedbu dviju faza dugotrajne studije, a manje na razlike između placebo i ispitivane skupine također nije dala dobre rezultate vezane za konzumaciju ekstrakta zelenog čaja. Pozitivan učinak zelenog čaja u toj studiji uočen je samo tijekom prvih mjesec dana niskokalorične dijete (u vidu povoljnog utjecaja na krvnu sliku) (51). Treća studija u kojoj nije dokazan pozitivan učinak zelenog čaja na mršavljenje, pokazala je da su pristup informacijama o zdravoj prehrani i konstantna izloženost njima znatno bitniji od uzimanja samog pripravka za mršavljenje. Upitno je međutim što sve ispitivani pripravak sadrži uz spomenuti ekstrakt zelenog čaja (s obzirom na to da je ekstrakt samo dodan u postojeći napitak) (53).

Kao i ekstrakt zelenog čaja (čiji je EGCG sastavni dio), EGCG sam smanjuje tjelesnu težinu putem povećanja oksidacije masti (56), no proučavajući rezultate studija u ovom radu, pokazao se razmjerno neučinkovitim pripravkom za smanjenje tjelesne težine, stoga što tri od pet znanstvenih radova temeljenih na provedenim kliničkim studijama nisu dali pozitivne rezultate. Najdugotrajnija studija (12 tjedana) pokazuje da on ne povećava učinak energetsko restrikcijske dijete (55). Izostanak pozitivnih rezultata može biti posljedica posebnosti ispitivane skupine (pretile osobe ženskog spola predmonepauzalne dobi) (55). Ostale studije sa sličnim ishodima trajale su jako kratko; jedna 3 dana (38), a druga samo 2 dana (56) s time da su u obje ispitivane relativno slične količine EGCG-a. Prema podacima iz potonje studije, EGCG smanjuje vrijednosti respiratornog koeficijenta, ali se ne iznose podaci o direktnom gubitku tjelesne težine (56). Stavljajući naglasak na održavanje tjelesne težine, dvije studije ispitivale su učinak EGCG-a u kombinaciji s kofeinom. U jednoj se zaključuje da visokoproteinska dijeta i konzumacija zelenog čaja jednako utječu na mogućnost održavanja tjelesne

težine kod svih ispitanika koji su prethodno bili na niskoenergetskoj dijeti (57). Iako je ova kombinacija ocijenjena kao neučinkovita, studija ispitivanja EGCG-a u kombinaciji s kofeinom (također u vidu održavanja tjelesne težine nakon perioda mršavljenja) pokazuje suprotno (58). Kofein se nameće kao učinkovit sastojak zelenog čaja, a u ovoj je studiji utvrđeno da su ispitanici na ispitivanom pripravku sa slabijom navikom konzumacije kofeina u fazi mršavljenja teže gubili kilograme, dok je održavanje tjelesne težine bilo učinkovitije u odnosu na ispitanike koji su bili naviknuti na kofein (58). Osim u kombinacijama sa zelenim čajem tj. s ekstraktom zelenog čaja, otkriveno je da kofein može biti učinkovit u kombinaciji s efedrom (121–127). Iako u jednom broju studija (121,122,125–127) nisu uočene nuspojave, zbog zabrane efedrina u dodacima prehrani takvi znanstveni članci nisu uvršteni u ovaj pregledni rad.

Nadalje, studije ispitivanja pripravaka napravljenih na bazi sastavnica biljne vrste roda *Garcinia* sp uglavnom su pratile učinak glavne bioaktivne sastavnice biljnih vrsta tog roda. S obzirom na mehanizam djelovanja HCA, takvi pripravci utječu na smanjenje težine na način da HCA regulira razine serotonina koji se povezuje s osjećajem sitosti, sposobnosti povećanja oksidacije masti i smanjenja lipogeneze. Učinak HCA na metabolizam masti vezan je za njenu sposobnost inhibicije adenozin trifosfataza-citrat liaze, katalizatora reakcije konverzije citrata do acetil-koenzima A (128). Obje studije koje su ispitivale učinak biljne vrste *G. cambogia* trajale su jednako dugo te su imale zajednički zahtjev prema ispitanicima u vidu održavanja dijete s istim restrikcijama s obzirom na energetski unos. Iako su obje studije ispitivale učinak gotovo istih količina HCA dnevno, jedna je studija potvrdila utjecaj ove biljke na smanjenje tjelesne težine (62), a druga ne (61). Studija koja bilježi pozitivne rezultate *G. cambogia* na smanjenje tjelesne težine (62) imala je manji broj ispitanika i zahtijevala konzumaciju nešto manje količine HCA u odnosu na drugu studiju (61). U studijama *G. cambogia* koje su zabilježile pozitivne rezultate (62) sudjelovale su samo osobe ženskog spola pa se učinkovitost ovog pripravka može dovesti u vezu sa spolom ispitanika. Potonja studija čiji je cilj bio ispitati utječe li pripravak na kontrolu apetita nije dala rezultate koji bi upućivali na učinkovito smanjenje apetita ili želje za hranom kao mehanizma djelovanja ove biljne vrste tj. njene aktivne sastavnice, HCA. Biljka *G. mangostana* ispitivana je kao jedna od sastavnica pripravka u kojem je osim ekstrakta kore te biljke bio i ekstrakt biljke *S. indicus.* Pripravak je dao rezultate smanjenja tjelesne težine u odnosu na kontrolnu skupinu, a uz to su pronađene povećane količine adiponektina u serumu kod ispitivane skupine (64). No kako se radilo o kombiniranom preparatu, nije moguće sa sigurnošću ustvrditi da je upravo *G. mangostana*

(odnosno HCA koja bi se trebala nalaziti u njenom ekstraktu) odgovorna za opaženi gubitak kilograma. Iako se *G. mangostana* tradicionalno ne koristi za smanjenje tjelesne težine (63) moguće je da zbog HCA u svom sastavu ipak ima određenu učinkovitost.

Biljni pripravci na bazi citrusa dali su uglavnom pozitivne rezultate vezane za mršavljenje. *In vitro* studije sugeriraju da citrusni polifenoli mogu pomoći u smanjenju i održavanju tjelesne težine na način da utječu na smanjenje diferencijacije adipocita, količine lipida u stanici i na apoptozu adipocita (poticanjem lipolitičke aktivnosti). Više studija pokazalo je da citrusni flavonoidi utječu na koncentracije protuupalnih citokina tako olakšavajući tegobe koje prate problem pretilosti (65). Također, pojačavaju termički učinak hrane te povećavaju respiratorni kvocijent (80). Inhibicija cAMP-PDE još je jedan biokemijski put kojim citrusni pripravci smanjuju tjelesnu težinu (75). Učinkovitost je dokazana u devet studija koje su ispitivale različite citrusne pripravke. One su se dosta međusobno razlikovale po tipu pripravka te količini aktivnih sastavnica, a ispitivan je narančin sok (68), grejp u različitim oblicima (74), komercijalni pripravak Synetrol (8), gorka naranča, odnosno sinefrin (78,80,81), flavonoidi gorke naranče (82,85), a jedna studija ispitivala je proizvod koji sadrži gorku naranču, zeleni čaj i ekstrakt guarane (86). Smanjenje tjelesne težine posebno je uočeno u studijama (8,74,78,81) te u studiji (85), gdje nije uočen naglašen utjecaj na smanjenje tjelesne težine, već na smanjenje BMI.

Valja spomenuti da su dobri rezultati postignuti kod ispitanika s dijagnosticiranim metaboličkim sindromom (74), u najvećoj mjeri kod skupine ispitanika koji su konzumirali polovicu grejpa uz svaki obrok (u usporedbi sa skupinama koje su konzumirale kapsule ili sok od grejpa) (74). Polifenolni citrusni pripravak koji sadrži ekstrakt crvene naranče, grejpa i Synetrol osim na smanjenje tjelesne težine, utječe i na poboljšanje metaboličkih parametara te na poboljšanje stanja mišićne mase, a pozitivne promjene uočene kod skupine ispitanika koja je konzumirala pripravak odnose se i na smanjenje vrijednosti omjera opsega struka i bokova (8). Isti pripravak pokazao je jednako dobre rezultate u studiji gdje je naglašena učinkovitost vezana za smanjenje tjelesne težine kao i na smanjenje postotka masnog tkiva što je pripisano njegovim polifenolnim sastavnicama te njihovom sinergističkom učinku, a inhibicija cAMP-PDE smatra se biokemijskim putem zaslužnim za taj učinak (75). Valja naglasiti da je spomenuti ekstrakt gorke naranče djelovao na smanjenje tjelesne težine tijekom drugog djela studije (78), a s obzirom na to da je smanjenje tjelesne težine inače najizraženije na početku procesa mršavljenja, ovaj rezultat posebno potvrđuje njegovu učinkovitost. Iako se p-sinefrin smatra glavnom aktivnom sastavnicom gorke naranče koji utječe na smanjenje tjelesne težine, uočeno je da su za efekt

mršavljenja odgovorni i drugi flavonoidi prisutni u *C. aurantium*, i to narginin sam, kao i u kombinaciji s hesperidinom (82). Sve studije u kojima je dokazan pozitivni učinak citrusnih pripravaka na smanjenje težine trajale su po 12 tjedana osim jedne studije koja je trajala dvostruko kraće (81), relativno kratke studije u trajanju od 2 tjedna (78), studije u trajanju od 6 tjedana u kojima je ispitivana mješavina polifenola gorke naranče (85) te studije u kojoj je mješavina ekstrakta gorke naranče, zelenog čaja i guarane (86) ispitanicima dana jednokratno. Vezano za smanjenje masnog tkiva u tijelu, dobre je rezultate pokazao narančin sok (obogaćen vitaminom D i Ca) (69). Budući da je to bila studija u kojoj narančin sok nije bio primarni ispitivani pripravak, već su prvenstveno praćeni utjecaji vitamina D i Ca za koje je utvrđeno da pogoduju smanjenju abdominalnog masnog tkiva, nije posve jasan utjecaj samog narančinog soka. Rezultati drugih već spomentih studija u kojima je ustanovljena učinkovitost narančinog soka (68), sugeriraju da je u ovoj studiji ispoljio sinergistički učinak naranče, vitamina D i Ca (69). Smanjenje masnog tkiva ustanovljeno je i kod pripravka Synetrol (smanjenje abdominalnog masnog tkiva kod ispitivane skupine) (8) za koji je već spomenuto da povoljno utječe i na ostale parametre koji definiraju njegovu učinkovitost kao preparata za mršavljenje. Isto tako, gubitak masnog tkiva uočen je kod pripravka koji je sadržavao gorku naranču, kofein i gospinu travu, ali uz strogu dijetu i vježbanje (81). Smanjenje abdominalnog masnog tkiva, a naročito potkožnog, ali ne i regulacija serumskih triglicerida, utvrđeni su pri konzumaciji glukozilhesperidina u kombinaciji s kofeinom (85). Osim direktnog utjecaja na smanjenje tjelesne težine i smanjenje masti u tijelu, citrusni pripravci potpomažu proces mršavljenja na način da pojačavaju termički učinak hrane te povećavaju respiratorni kvocijent. To je uočeno kod pripravka koji je sadržavao ekstrakt gorke naranče, ali s time da je utjecaj na termički učinak hrane uočen samo kod žena (80). Indirektno djelovanje citrusnih pripravka na mršavljenje uočeno je kod proizvoda koji sadrži gorku naranču, zeleni čaj i ekstrakt guarane, koji je ispitivan uz uključenu pojačanu tjelesnu aktivnost (vježbanje na pokretnoj traci). S obzirom na to da se vježbanjem aktivira simpatički sustav, a on utječe na iskorištavanje energije iz ugljikohidrata i masti praćena je promjena ukupne iskorištenosti energije. Uočeno da je proizvodnja ATP-a iz ne-esencijalnih masnih kiselina smanjena, dok je ATP proizvodnja u mirovanju iz ugljikohidrata porasla za čak 30% (86). Za razliku od uočenog pozitivnog učinka grejpa na mršavljenje u spomenutoj studiji gdje je ispitivan u obliku voćke, soka te u inkapsuliranom obliku (74), studija koja je proučavala učinak konzumacije grejpa samo u obliku voćke, u dozi od 3 polovice dnevno tijekom 6 tjedana, pokazala je da on ne utječe na smanjenje težine, ali da zato daje pozitivne rezultate na smanjenje opsega struka te razinu ukupnog i

LDL kolesterola (73). U studiji koja je ispitivala učinkovitost limunovog soka uočeno je da utječe samo na smanjenje masnih naslaga oko struka i ukupnog masnog tkiva u tijelu, dok nije uočen utjecaj na mjerene parametre povezane s pretilošću, kao što su serumski inzulin, leptin i adiponektin (71). Izostanak djelovanja citrusnih preparata zabilježen je samo kod dvije studije koje su se odnosile na ispitivanja učinka gorke naranče. Jedna je uspoređivala učinak gorke naranče i fenilefrina na mršavljenje te je pokazala da niti gorka naranča niti fenilefrin ne utječu na smanjenje težine. Ustanovljeno je da su ispitanici koji su konzumirali gorku naranču dobili na težini, a fenilefrin je pokazao neke pozitivne učinke vezane za smanjenje težine, no statistička značajnost nije postignuta (88). Druga je studija ispitivala pripravak načinjen od mješavina biljnih tvari koji je u svom sastavu imao p-sinefrin (konzumiran u dnevnoj dozi od 36 mg na dan), ali i 3-acetil-7-okso-dehidroepiandrosteron, ekstrakt biljke *C. forskohlii,* biljku yerba mate, ekstrakt guarane, piperina te lista i korijena maslačka u prahu (87). Iako je zabilježen porast bazalnog metabolizma kod tretiranih ispitanika u odnosu na kontrolnu skupinu, nije pokazano da pripravak utječe na tjelesnu težinu, količinu masnog tkiva ili količinu tkiva bez masti (87). Obje su studije trajale jednako dugo (12 tjedana), a ispitanici su u obje studije bili podvrgnuti dijeti s ograničenim unosom kalorija. S obzirom na to da niti jedna od navedenih studija u kojima je pozitivan rezultat izostao nije ispitivala samostalno jednu tvar, bilo da je to sinefrin, ili sam ekstrakt gorke naranče, ne možemo reći da gorka naranča ne utječe na proces mršavljenja.

U sve četiri studije u kojima je ispitivan utjecaj graha na mršavljenje ispitivani oblik pripravka bio je ekstrakt graha. Mehanizam djelovanja ekstrakta graha je inhibicija alfa-amilaze, enzima odgovornog za razgradnju (složenih) ugljikohidrata. Takva intervencija u sposobnost probave ugljikohidrata za posljedicu ima redukciju postprandijalne hiperglikemije te smanjenje izlučivanja inzulina kao i iskorištavanje zaliha masti u tijelu kako bi se dobila energija (100). Studije koje su ispitivale utjecaj ekstrakta graha znatno su se razlikovale u trajanju, broju ispitanika i dozi pripravka, no pozitivni rezultati studija (što je bio slučaj u tri studije), ispoljili su u vidu smanjenja tjelesne težine i to poglavito masnog tkiva kao i u smanjenju opsega struka. Uočeno je i to da još bolje rezultate daje ukoliko se konzumira s obrokom sastavljenim većinskim djelom od ugljikohidrata (103). Tri su studije ispitivale isti pripravak; komercijalno dostupan „Phase 2“ blokator ugljikohidrata (24,102,103), a jedna je studija ispitivala pripravak IQP-PV-101 (101). Sve su studije imale propisani režim prehrane. Pozitivan je rezultat bio ishod tri studije: (24,101,103). Odnosio se uglavnom na smanjenje količine masnog tkiva, smanjenje BMI i opsega struka, bokova i/ili bedara. Samo je jedna studija u kojoj je ekstrakt graha pokazao

neučinkovitost u vidu smanjenja kilograma te smanjenja vrijednosti triglicerida (nije postignuta statistička značajnost) (102). Ovakav rezultat moguća je posljedica činjenice da je za razliku od prethodnih promatrala jako pretile ispitanike (s BMI između 30 i 43 kg m^{-2}), no s obzirom na to da je trajala relativno dugo (8 tjedana) te da je ispitivana doza ekstrakta bila relativno visoka (3 g dnevno), ostaje nejasno daje li ovaj, jedini negativni rezultat, naslutiti da ekstrakt bijelog graha ne može utjecati na mršavljenje kod tako pretilih ljudi. Zaključeno je da je ovaj proizvod potencijalno dobar za smanjenje tjelesne težine, ali dodatne studije trebaju biti provedene kako bi se dokazao njegov pozitivan učinak (102).

Mehanizmi koji se smatraju odgovornim za utjecaj paprike na mršavljenje jesu povećanje oksidacije lipida, inhibicija adipogeneze, aktivacija smeđeg adipoznog tkiva, indukcija termogeneze, supresija apetita, povećanje osjećaja sitosti te regulacija funkcije gastrointestinalnog trakta (129). Biljni pripravci na bazi paprike ispitivani su u dvije studije, no one se međusobno znatno razlikuju s obzirom na sastav pripravka. Jedna je ispitivala kapsinoide (106), a druga kapsaicin kao sastavni dio mješovitog biljnog pripravka (107). Zaključeno je da postoji određen pozitivni učinak i u jednom i u drugom ispitivanju, pogotovo u pogledu smanjenja masnog tkiva. Tako je u studiji koja je ispitivala pripravak od sorte slatke paprike CH-19 u dozi od 6 mg kapsinoida dnevno ustanovljeno smanjenje abdominalnog masnog tkiva povećavanjem stope oksidacije masti, a tu promjenu prati i smanjenje tjelesne težine, iako nije utvrđeno smanjenje ukupnog adipoznog tkiva kao ni ispitivana potrošnja energije (106). Utjecaj na smanjenje masnog tkiva u tijelu uočen je i kod pripravka s kapsaicinom ispitivanog u studiji od 4 tjedna. Unatoč tome, nije uočena značajna razlika u tjelesnoj težini, BMI i unosu energije (107). S obzirom da je spomenuti pripravak sadržavao i krom, koji pri dugotrajnoj izloženosti može poboljšati inzulinsku osjetljivost i utjecati na funkciju beta stanica (130) moguće je da su rezultati studije pozitivni zahvaljujući upravo kromu, a ne kapsaicinu. Zato je rezultat studije u kojoj su kapsinoidi ispitivani kao samostalni pripravak (106) vjerodostojniji s obzirom na rezultate koji su vjerojatno direktna posljedica djelovanja kapsinoida te se može zaključiti da paprika u obliku ekstrakta, i to kapsinoida može utjecati na smanjenje masnog tkiva u tijelu.

Ispitivanja mješavina biljnih vrsta, biljnih ekstrakata i njihovih aktivnih sastavnica pokazala su prevladavajuće pozitivan učinak na mršavljenje. Osam od deset studija u kojima su ispitivani takvi mješoviti pripravci pokazale su učinkovitost procesa mršavljenja. U nekima od njih je zaključeno je da pripravak doprinosi mršavljenju zbog uočenog svojstva povećanja oksidacije masti, manjeg osjećaja iscrpljenosti i snažnijeg osjećaja sitosti kao što je to slučaj studije u kojoj je pripravak ispitivan u

kombinaciji s fizičkom aktivnosti (108). Indirektna povezanost još jednog pripravka poznatog kao YGD uočena je tijekom kontroliranog praćenja u vidu poboljšanja želučanog pražnjenja, smanjenja vremena potrebnog za percepciju osjećaja sitosti, ali i značajnog smanjenja težine (109). Nešto izravniji utjecaj na smanjenje tjelesne težine i smanjenje opsega struka uočen je i kod pripravka IQP-GC-101 koji je ispitivan uz održavanje dijete s energetskim deficitom od 500 kcal dnevno (110). Smanjenje tjelesne težine uočeno je i kao rezultat konzumacije još jednog pripravka mješavine biljnih tvari, a koji je sastavljen od tirozina, kapsaicina, katehina i kofeina uz dodatak Ca koji je trebao doprinijeti ekskreciji masti putem fecesa, no očekivani učinak nije primijećen. Zaključeno je da ispitivana kombinacija bioaktivnih sastojaka potiče mršavljenje na način da pojačava termogenezu i da utječe na održavanje tjelesne težine nakon mršavljenja tijekom hipokalorijske dijete (112). Prevencija debljine, kao i smanjenje tjelesne težine duljim održavanjem sitosti te suprimirajućim učinkom na glad moguća je pomoću zanimljive kombinacije kapsaicina, ekstrakta slatke paprike i zelenog čaja, sastavnica prethodno spomenutih kao onih koji i samostalno djeluju na proces mršavljenja. Utjecaj na smanjenje unosa energije potvrđen je u studiji koja je osim ove kombinacije ispitivala i učinak zasebno kapsaicina te zelenog čaja pri čemu je utvrđeno da i jedan i drugi utječu na pojačan osjećaj sitosti i supresiju gladi. Unatoč tome što je utvrđen i učinak kapsaicina, smatra se da uloga kapsaicina u ovoj studiji nije značajna te da se pozitivan rezultat pripravka može pripisati uglavnom djelovanju zelenog čaja i CH-19 paprike (106). Pozivan utjecaj na mršavljenje dao je i pripravak NP-06-1 ispitivan u dvije slične studije koji pomaže u mršavljenju na način da smanjuje CRP vrijednosti, značajno smanjuje tjelesnu težinu (117) te utječe na smanjenje razina ukupnih triglicerida i LDL kolesterola kao i na povećanje HDL kolesterola. (118). Za neke je studije utvrđeno da sama konzumacija nema značajnog utjecaja na mršavljenje, već samo povećava korisnost fizičke aktivnosti. To je slučaj pripravka ispitivanog u studiji čiji rezultati ukazuju na relativnu učinkovitost vezanu za smanjenje postotka masnog tkiva u tijelu, promjene u tjelesnoj težini i smanjenje BMI (iako bez statističke značajnosti) (113). Nasuprot tome, dvije su studije pokazale neučinkovitost (obje su ispitivale isti pripravak) (114,115). Razlika između te dvije studije je ta da je pripravku u potonjoj bila dodana galna kiselina. Iako je doza pripravka od 500 mg dala pozitivne rezultate vezano za mršavljenje, neobičnost rezultata proizlazi iz činjenice da je doza od 250 mg pokazala izostanak učinka. Zanimljivo je da su ispitanici koji su konzumirali duplo manju dozu pripravka uz to i unosili manje energije, ali svejedno pokazali lošije rezultate. S obzirom na to da rabarbara ima laksativni učinak, smanjenje tjelesne težine kod ispitanika koji su konzumirali veću dozu

pripravka može biti posljedica njenog djelovanja. Obrnuto proporcionalni rezultati s obzirom na dozu i smanjenje težine trebaju biti ispitani s obzirom na navedeno, tj. uključujući ispitivanje vezano za utjecaj laksativnog učinka. Zaključeno je da „NT“ kao dodatak prehrani u ovoj dozi za mršavljenje nije dobar budući da pokazuje gastrointestinalnu toksičnost (114). Kao što je već spomenuto, taj isti pripravak je u drugoj studiji ispitivan zajedno s galičnom kiselinom, a rezultati su pokazali da nema utjecaja na smanjenje tjelesne težine i smanjenje unosa hrane (121). Farmakokinetičko ispitivanje nameće sumnju da se GA razina u plazmi nije povećala iznad 10 μM, a da je tome razlog oralna apsorpcija, što bi se moglo smatrati razlogom neučinkovitosti. Detaljnije usporedbe navedenih studija nisu moguće zbog prevelikih različitosti među njima, a koje su ponajprije vezane sastav ispitivanog pripravka (ali i različitosti protokola vezanih za trajanje studije, broj uključenih ispitanika, dozu pripravka te ostalo).

6. ZAKLJUČAK

Biljni pripravci na bazi biljke roda *Hoodia* sp. pokazali su razmjernu netolerabilnost. No, bez obzira na rezultate, zbog uočenih nuspojava zaključuje se da pripravak nije dobar izbor za korištenje u ispitivanim dozama u svrhu smanjenja tjelesne težine. Proučavajući rezultate studija koje su promatrale učinak zelenog čaja, uviđa se da može pomoći u smanjenju tjelesne težine i smanjenju masnog tkiva u tijelu, no ima i onih koje su zabilježile izostanak takvog ishoda. Studije koje bilježe pozitivne rezultate daju zaključiti da ekstrakt zelenog čaja potpomaže mršavljenje na način da ubrzava metabolizam povećavajući potrošnju energije i oksidaciju masti. Pokazano je da može utjecati na metabolizam lipida, ali i da rezultat ovisi o spolu ispitanika te o navici konzumacije kofeina. Studije koje su ispitivale učinak EGCG-a koji u svom sastavu nema kofein pokazuju smanjenu učinkovitost pa se stoga da zaključiti da kofein uvelike doprinosi pozitivnom učinku zelenog čaja na mršavljenje. Biljni pripravci na bazi citrusa dali su uglavnom pozitivne rezultate vezane za mršavljenje. Studije u kojima je ispitivan grah bazirale su se na praćenju učinka njegovog ekstrakta, a rezultati pokazuju da on u većini njih daje pozitivan učinak na mršavljenje. Samo jedna studija, od njih četiri, nije pokazala učinkovitost, i to u vidu smanjenja kilograma te smanjenja vrijednosti triglicerida. Paprika i njezine aktivne tvari (kapsaicin i kapsinoidi) ispitivani su u samo u dvije studije koje se međusobno razlikuju s obzirom na sastav pripravka. Zaključeno je da postoji određen pozitivni učinak i u jednom i u drugom ispitivanju, i to pogotovo na smanjenje masnog tkiva. Za kraj, ispitivani su i brojni mješoviti pripravci za mršavljenje. Pokazalo se da imaju prevladavajuće pozitivan učinak na mršavljenje, no zbog velike raznolikosti u njihovom sastavu i dozama, nije moguće napraviti konkretnu usporedbu svih studija pojedinačno. Biljni pripravci za mršavljenje pokazali su značajno djelovanje, međutim potrebne su dodatne dobro dizajnirane studije koje određuju njihovu efikasnost, sigurnost i primjenu.

7. LITERATURA

1. WHO obesity facts [Internet]. Available from: http://www.who.int/features/factfiles/obesity/facts/en/

2. WHO media center [Internet]. Available from: http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/

3. WHO data [Internet]. Available from: http://www.who.int/topics/obesity/en/

4. Inzulinska rezustencija [Internet]. Available from: http://www.biochemia-medica.com/content/molekularni-mehanizmi-inzulinske-rezistencije-pretilosti-i-metabolickog-sindroma

5. pubmed health metabolic sindrome [Internet]. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMHT0024493/

6. Kolesterol NCBI [Internet]. Available from: https://www.nhlbi.nih.gov/health/health-topics/topics/hbc,

7. Metelko Ž, Crkvenčić N. Sindrom metaboličke inzulinske rezistencije i metabolizam ugljikohidrata. Medicus. 2004;Vol.13(2_Diabetes mellitus):41–9.

8. 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.

9. Aroor AR, DeMarco VG. Oxidative Stress and Obesity: The Chicken or the Egg? Diabetes. 2014 Jul 1;63(7):2216–8.

10. EURO WHO data [Internet]. Available from: http://www.euro.who.int/en/health-topics/noncommunicable-diseases/obesity/data-and-statistics

11. pharmaceutical journal obesity [Internet]. Available from: http://www.pharmaceutical-journal.com/learning/learning-article/obesity-current-and-emerging-drug-treatments/20068647.article

12. Hu FB. Measurements of Adiposity and Body Composition. In: Hu F, editor. Obesity Epidemiology [Internet]. Oxford University Press; 2008 [cited 2017 Mar 1]. p. 53–83. Available from: http://www.oxfordscholarship.com/view/10.1093/acprof:oso/9780195312911.001.0001/acprof-9780195312911-chapter-5

13. Gotfredsen A, Jensen J, Borg J, Christiansen C. Measurement of lean body mass and total body fat using dual photon absorptiometry. Metabolism. 1986 Jan;35(1):88–93.

14. Yudkin JS, Stehouwer CDA, Emeis JJ, Coppack SW. C-Reactive Protein in Healthy Subjects: Associations With Obesity, Insulin Resistance, and Endothelial Dysfunction : A Potential Role for Cytokines Originating From Adipose Tissue? Arterioscler Thromb Vasc Biol. 1999 Apr 1;19(4):972–8.

15. Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. J Clin Invest. 2003 Jun 15;111(12):1805–12.

16. Auvichayapat P, Prapochanung M, Tunkamnerdthai O, Sripanidkulchai B, Auvichayapat N, Thinkhamrop B, et al. Effectiveness of green tea on weight reduction in obese Thais: A randomized, controlled trial. Physiol Behav. 2008 Feb;93(3):486–91.

17. Magera MJ. Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry Method for the Determination of Vanillylmandelic Acid in Urine. Clin Chem. 2003 May 1;49(5):825–6.

18. Rath R, Veselková A, Vidláková M, Masek J. Excretion of vanilmandelic acid by obese women. Preliminary report. Am J Clin Nutr. 1967 May;20(5):457–61.

19. Sun N-N, Wu T-Y, Chau C-F. Natural Dietary and Herbal Products in Anti-Obesity Treatment. Molecules. 2016 Oct 11;21(10):1351.

20. Berdanier CD, Dwyer JT, Feldman EB. Handbook of nutrition and food. Boca Raton: CRC/Taylor & Francis; 2008.

21. Münzberg H, Björnholm M, Bates SH, Myers MG. Leptin receptor action and mechanisms of leptin resistance. Cell Mol Life Sci. 2005 Mar;62(6):642–52.

22. Maes HH, Neale MC, Eaves LJ. Genetic and environmental factors in relative body weight and human adiposity. Behav Genet. 1997 Jul;27(4):325–51.

23. Heydari M, Freund J, Boutcher SH. The Effect of High-Intensity Intermittent Exercise on Body Composition of Overweight Young Males. J Obes. 2012;2012:1–8.

24. 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.

25. Landor M, Benami A, Segev N, Loberant B. Efficacy and Acceptance of a Commercial *Hoodia parviflora* Product for Support of Appetite and Weight Control in a Consumer Trial. J Med Food. 2015 Feb;18(2):250–8.

26. Madgula VLM, Avula B, Pawar RS, Shukla YJ, Khan IA, Walker LA, et al. In vitro metabolic stability and intestinal transport of P57AS3 (P57) from Hoodia gordonii and its interaction with drug metabolizing enzymes. Planta Med. 2008 Aug;74(10):1269–75.

27. Smith C, Krygsman A. Hoodia gordonii: to eat, or not to eat. J Ethnopharmacol. 2014 Sep 11;155(2):987–91.

28. Blom WA, Abrahamse SL, Bradford R, Duchateau GS, Theis W, Orsi A, et al. Effects of 15-d repeated consumption of Hoodia gordonii purified extract on safety, ad libitum energy intake, and body weight in healthy, overweight women: a randomized controlled trial. Am J Clin Nutr. 2011 Nov 1;94(5):1171–81.

29. Chacko SM, Thambi PT, Kuttan R, Nishigaki I. Beneficial effects of green tea: A literature review. Chin Med. 2010;5(1):13.

30. Yuan J-M. Cancer prevention by green tea: evidence from epidemiologic studies. Am J Clin Nutr. 2013 Dec 1;98(6):1676S–1681S.

31. Cabrera C, Artacho R, Giménez R. Beneficial effects of green tea--a review. J Am Coll Nutr. 2006 Apr;25(2):79–99.

32. Pu-erh tea [Internet]. Available from: http://www.webmd.com/vitamins-supplements/ingredientmono-1169-pu-erh%20tea.aspx?activeingredientid=1169&activeingredientname=pu-erh%20tea

33. Graham HN. Green tea composition, consumption, and polyphenol chemistry. Prev Med. 1992 May;21(3):334–50.

34. Higdon JV, Frei B. Coffee and Health: A Review of Recent Human Research. Crit Rev Food Sci Nutr. 2006 Mar;46(2):101–23.

35. Wolde T. Effects of caffeine on health and nutrition: A Review. Food Sci Qual Manag. 2014;30:7.

36. Franco R, Oñatibia-Astibia A, Martínez-Pinilla E. Health Benefits of Methylxanthines in Cacao and Chocolate. Nutrients. 2013 Oct 18;5(10):4159–73.

37. Gates S, Miners JO. Cytochrome P450 isoform selectivity in human hepatic theobromine metabolism: Hepatic theobromine metabolism. Br J Clin Pharmacol. 2001 Dec 24;47(3):299–305.

38. Lonac MC, Richards JC, Schweder MM, Johnson TK, Bell C. Influence of Short-Term Consumption of the Caffeine-Free, Epigallocatechin-3-Gallate Supplement, Teavigo, on Resting Metabolism and the Thermic Effect of Feeding. Obesity. 2011 Feb;19(2):298–304.

39. Johnson R, Bryant S, Huntley AL. Green tea and green tea catechin extracts: An overview of the clinical evidence. Maturitas. 2012 Dec;73(4):280–7.

40. Cardoso GA, Salgado JM, Cesar M de C, Donado-Pestana CM. The Effects of Green Tea Consumption and Resistance Training on Body Composition and Resting Metabolic Rate in Overweight or Obese Women. J Med Food. 2013 Feb;16(2):120–7.

41. Vieira Senger AE, Schwanke CHA, Gomes I, Valle Gottlieb MG. Effect of green tea (Camellia sinensis) consumption on the components of metabolic syndrome in elderly. J Nutr Health Aging. 2012 Nov;16(9):738–42.

42. Stendell-Hollis NR, Thomson CA, Thompson PA, Bea JW, Cussler EC, Hakim IA. Green tea improves metabolic biomarkers, not weight or body composition: a pilot study in overweight breast cancer survivors: Green tea and metabolic biomarkers. J Hum Nutr Diet. 2010 Dec;23(6):590–600.

43. Tsai C-H, Chiu W-C, Yang N-C, Ouyang C-M, Yen Y-H. A novel green tea meal replacement formula for weight loss among obese individuals: a randomized controlled clinical trial. Int J Food Sci Nutr. 2009 Jan;60(sup6):151–9.

44. Kovacs EMR, Lejeune MPGM, Nijs I, Westerterp-Plantenga MS. Effects of green tea on weight maintenance after body-weight loss. Br J Nutr. 2004 Mar;91(03):431.

45. Narotzki B, Reznick AZ, Navot-Mintzer D, Dagan B, Levy Y. Green Tea and Vitamin E Enhance Exercise-Induced Benefits in Body Composition, Glucose Homeostasis, and Antioxidant Status in Elderly Men and Women. J Am Coll Nutr. 2013 Feb;32(1):31–40.

46. He R, Chen L, Lin B, Matsui Y, Yao X, Kurihara H. Beneficial effects of oolong tea consumption on diet-induced overweight and obese subjects. Chin J Integr Med. 2009 Feb;15(1):34–41.

47. Yang H-Y, Yang S-C, Chao JC-J, Chen J-R. Beneficial effects of catechin-rich green tea and inulin on the body composition of overweight adults. Br J Nutr. 2012 Mar;107(05):749–54.

48. Bajerska J, Mildner-Szkudlarz S, Walkowiak J. Effects of Rye Bread Enriched with Green Tea Extract on Weight Maintenance and the Characteristics of Metabolic Syndrome Following Weight Loss: A Pilot Study. J Med Food. 2015 Jun;18(6):698–705.

49. Di Pierro F, Menghi AB, Barreca A, Lucarelli M, Calandrelli A. Greenselect Phytosome as an adjunct to a low-calorie diet for treatment of obesity: a clinical trial. Altern Med Rev J Clin Ther. 2009 Jun;14(2):154–60.

50. 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. Clin Nutr. 2008 Jun;27(3):363–70.

51. Diepvens K, Kovacs E, Vogels N, Westerterpplantenga M. Metabolic effects of green tea and of phases of weight loss. Physiol Behav. 2006 Jan 30;87(1):185–91.

52. Yang T-Y, Chou JI, Ueng K-C, Chou M-Y, Yang J-J, Lin-Shiau S-Y, et al. Weight Reduction Effect of Puerh Tea in Male Patients with Metabolic Syndrome: PUERH TEA, WEIGHT REDUCTION, METABOLIC SYNDROME. Phytother Res. 2014 Jul;28(7):1096–101.

53. Haddock CK, Poston WSC, LaGrotte C, Klotz AA, Oliver TL, Vander Veur SS, et al. Findings from an online behavioural weight management programme provided with or without a fortified diet beverage. Br J Nutr. 2014 Jan;111(02):372–9.

54. Maki KC, Reeves MS, Farmer M, Yasunaga K, Matsuo N, Katsuragi Y, et al. Green Tea Catechin Consumption Enhances Exercise-Induced Abdominal Fat Loss in Overweight and Obese Adults. J Nutr. 2008 Dec 23;139(2):264–70.

55. Mielgo-Ayuso J, Barrenechea L, Alcorta P, Larrarte E, Margareto J, Labayen I. Effects of dietary supplementation with epigallocatechin-3-gallate on weight loss, energy homeostasis, cardiometabolic risk factors and liver function in obese women: randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial. Br J Nutr. 2014 Apr;111(07):1263–71.

56. Boschmann M, Thielecke F. The effects of epigallocatechin-3-gallate on thermogenesis and fat oxidation in obese men: a pilot study. J Am Coll Nutr. 2007 Aug;26(4):389S–395S.

57. Hursel R, Westerterp-Plantenga MS. Green tea catechin plus caffeine supplementation to a high-protein diet has no additional effect on body weight maintenance after weight loss. Am J Clin Nutr. 2009 Jan 28;89(3):822–30.

58. Westerterp-Plantenga MS, Lejeune MPGM, Kovacs EMR. Body Weight Loss and Weight Maintenance in Relation to Habitual Caffeine Intake and Green Tea Supplementation. Obes Res. 2005 Jul;13(7):1195–204.

59. Morelo Dal Bosco S. El Efecto De La Garcinia Cambogia Como Coadyuvante En El Proceso De. Nutr Hosp. 2015 Dec 1;(6):2400–2408.

60. Chuah LO, Yeap SK, Ho WY, Beh BK, Alitheen NB. *In Vitro* and *In Vivo* Toxicity of *Garcinia* or Hydroxycitric Acid: A Review. Evid Based Complement Alternat Med. 2012;2012:1–12.

61. Heymsfield SB, Allison DB, Vasselli JR, Pietrobelli A, Greenfield D, Nunez C. Garcinia cambogia (hydroxycitric acid) as a potential antiobesity agent: a randomized controlled trial. JAMA. 1998 Nov 11;280(18):1596–600.

62. Mattes RD, Bormann L. Effects of (-)-hydroxycitric acid on appetitive variables. Physiol Behav. 2000 Oct 1;71(1–2):87–94.

63. Pedraza-Chaverri J, Cárdenas-Rodríguez N, Orozco-Ibarra M, Pérez-Rojas JM. Medicinal properties of mangosteen (Garcinia mangostana). Food Chem Toxicol. 2008 Oct;46(10):3227–39.

64. Stern JS, Peerson J, Mishra AT, Sadasiva Rao MV, Rajeswari KP. Efficacy and tolerability of a novel herbal formulation for weight management. Obesity. 2013 May;21(5):921–7.

65. González-Molina E, Domínguez-Perles R, Moreno DA, García-Viguera C. Natural bioactive compounds of Citrus limon for food and health. J Pharm Biomed Anal. 2010 Jan;51(2):327–45.

66. S. cinensis introduction [Internet]. Available from: http://eol.org/pages/582206/details

67. Favela-Hernández J, González-Santiago O, Ramírez-Cabrera M, Esquivel-Ferriño P, Camacho-Corona M. Chemistry and Pharmacology of Citrus sinensis. Molecules. 2016 Feb 22;21(2):247.

68. Cardile V, Graziano ACE, Venditti A. Clinical evaluation of Moro (*Citrus sinensis* (L.) Osbeck) orange juice supplementation for the weight management. Nat Prod Res. 2015 Dec 2;29(23):2256–60.

69. Rosenblum JL, Castro VM, Moore CE, Kaplan LM. Calcium and vitamin D supplementation is associated with decreased abdominal visceral adipose tissue in overweight and obese adults. Am J Clin Nutr. 2012 Jan 1;95(1):101–8.

70. Citrus limon [Internet]. Available from: http://eol.org/pages/582200/overview

71. Kim MJ, Hwang JH, Ko HJ, Na HB, Kim JH. Lemon detox diet reduced body fat, insulin resistance, and serum hs-CRP level without hematological changes in overweight Korean women. Nutr Res N Y N. 2015 May;35(5):409–20.

72. Gamboa-Gómez C, Salgado LM, González-Gallardo A, Ramos-Gómez M, Loarca-Piña G, Reynoso-Camacho R. Consumption of Ocimum sanctum L. and Citrus paradisi infusions modulates lipid metabolism and insulin resistance in obese rats. Food Funct. 2014;5(5):927.

73. Dow CA, Going SB, Chow H-HS, Patil BS, Thomson CA. The effects of daily consumption of grapefruit on body weight, lipids, and blood pressure in healthy, overweight adults. Metabolism. 2012 Jul;61(7):1026–35.

74. Fujioka K, Greenway F, Sheard J, Ying Y. The effects of grapefruit on weight and insulin resistance: relationship to the metabolic syndrome. J Med Food. 2006;9(1):49–54.

75. 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 Oct;15(10):783–92.

76. Khan IA, Ehab AA. Orange (bitter and sweet). In: Encyclopedia of Common Natural Ingredients: Used in Food, Drugs and Cosmetics. 3rd ed. Hoboken, NJ, USA: John Wiley & Sons, Inc.,; 2010. p. 477–82.

77. Fleming T, editor. PDR for Herbal Medicines. Second Edition edition. Montvale, NJ: Medical Economics Company; 2000. 858 p.

78. Preuss HG, DiFerdinando D, Bagchi M, Bagchi D. Citrus aurantium as a thermogenic, weight-reduction replacement for ephedra: an overview. J Med. 2002;33(1–4):247–64.

79. Bent S, Padula A, Neuhaus J. Safety and efficacy of citrus aurantium for weight loss. Am J Cardiol. 2004 Nov;94(10):1359–61.

80. Gougeon R, Harrigan K, Tremblay J-F, Hedrei P, Lamarche M, Morais JA. Increase in the Thermic Effect of Food in Women by Adrenergic Amines Extracted from Citrus Aurantium. Obes Res. 2005 Jul;13(7):1187–94.

81. Colker CM, Kaiman DS, Torina GC, Perlis T, Street C. Effects of Citrus aurantium extract, caffeine, and St. John's Wort on body fat loss, lipid levels, and mood states in overweight healthy adults. Curr Ther Res. 1999 Mar;60(3):145–53.

82. Stohs SJ, Preuss HG, Keith SC, Keith PL, Miller H, Kaats GR. Effects of p-synephrine alone and in combination with selected bioflavonoids on resting metabolism, blood pressure, heart rate and self-reported mood changes. Int J Med Sci. 2011 Apr 28;8(4):295–301.

83. Miwa Y, Mitsuzumi H, Sunayama T, Yamada M, Okada K, Kubota M, et al. Glucosyl hesperidin lowers serum triglyceride level in hypertriglyceridemic subjects through the improvement of very low-density lipoprotein metabolic abnormality. J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo). 2005 Dec;51(6):460–70.

84. Miwa Y, Yamada M, Sunayama T, Mitsuzumi H, Tsuzaki Y, Chaen H, et al. Effects of glucosyl hesperidin on serum lipids in hyperlipidemic subjects: preferential reduction in elevated serum triglyceride level. J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo). 2004 Jun;50(3):211–8.

85. Ohara T, Muroyama K, Yamamoto Y, Murosaki S. Oral intake of a combination of glucosyl hesperidin and caffeine elicits an anti-obesity effect in healthy, moderately obese subjects: a randomized double-blind placebo-controlled trial. Nutr J [Internet]. 2016 Jan 19 [cited 2016 Nov 22];15. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4717600/

86. Sale C, Harris RC, Delves S, Corbett J. Metabolic and physiological effects of ingesting extracts of bitter orange, green tea and guarana at rest and during treadmill walking in overweight males. Int J Obes. 2006 May;30(5):764–73.

87. Zenk JL, Leikam SA, Kassen LJ, Kuskowski MA. Effect of lean system 7 on metabolic rate and body composition. Nutrition. 2005 Feb;21(2):179–85.

88. Greenway F, de Jonge-Levitan L, Martin C, Roberts A, Grundy I, Parker C. Dietary herbal supplements with phenylephrine for weight loss. J Med Food. 2006;9(4):572–8.

89. 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 Apr;80(4):541–5.

90. Firenzuoli F, Gori L, Galapai C. Adverse reaction to an adrenergic herbal extract (Citrus aurantium). Phytomedicine Int J Phytother Phytopharm. 2005 Mar;12(3):247–8.

91. Nykamp DL. Possible Association of Acute Lateral-Wall Myocardial Infarction and Bitter Orange Supplement. Ann Pharmacother. 2004 Mar 16;38(5):812–6.

92. 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 Apr;81(4):545–8.

93. Burke J, Seda G, Allen D, Knee TS. A case of severe exercise-induced rhabdomyolysis associated with a weight-loss dietary supplement. Mil Med. 2007 Jun;172(6):656–8.

94. Bui LT, Nguyen DT, Ambrose PJ. Blood pressure and heart rate effects following a single dose of bitter orange. Ann Pharmacother. 2006 Jan;40(1):53–7.

95. Haller CA, Benowitz NL, Jacob P. Hemodynamic effects of ephedra-free weight-loss supplements in humans. Am J Med. 2005 Sep;118(9):998–1003.

96. Westanmo A. Chapter 15: Citrus aurantium. In: Tracy TS, Kingston RL Eds Herbal products: Toxicology and clinical pharmacology,. 2nd ed. Totowa: Humana Press; 2007. p. 233–44.

97. Rossato LG, Costa VM, Limberger RP, Bastos M de L, Remião F. Synephrine: from trace concentrations to massive consumption in weight-loss. Food Chem Toxicol Int J Publ Br Ind Biol Res Assoc. 2011 Jan;49(1):8–16.

98. Williamson E, Driver S, Baxter K, editors. Stockley's Herbal Medicines Interactions. 1 edition. London ; Chicago: Pharmaceutical Press; 2009. 400 p.

99. Stohs SJ. Synephrine: from trace concentrations to massive consumption in weight-loss. Food Chem Toxicol Int J Publ Br Ind Biol Res Assoc. 2011 Jun;49(6):1472-1473; author reply 1474-1475.

100. Onakpoya I, Aldaas S, Terry R, Ernst E. The efficacy of Phaseolus vulgaris as a weight-loss supplement: a systematic review and meta-analysis of randomised clinical trials. Br J Nutr. 2011 Jul;106(02):196–202.

101. 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: IQP-PV-101 in Weight Management. Obesity. 2014 Mar;22(3):645–51.

102. Udani J, Hardy M, Madsen DC. Blocking carbohydrate absorption and weight loss: a clinical trial using Phase 2 brand proprietary fractionated white bean extract. Altern Med Rev J Clin Ther. 2004 Mar;9(1):63–9.

103. Udani J, Singh BB. Blocking carbohydrate absorption and weight loss: a clinical trial using a proprietary fractionated white bean extract. Altern Ther Health Med. 2007 Aug;13(4):32–7.

104. Capsicum annuum characteristics [Internet]. Available from: http://eol.org/pages/581098/details

105. Naegele RP, Mitchell J, Hausbeck MK. Genetic Diversity, Population Structure, and Heritability of Fruit Traits in Capsicum annuum. Aravanopoulos FA, editor. PLOS ONE. 2016 Jul 14;11(7):e0156969.

106. Snitker S, Fujishima Y, Shen H, Ott S, Pi-Sunyer X, Furuhata Y, et al. Effects of novel capsinoid treatment on fatness and energy metabolism in humans: possible pharmacogenetic implications. Am J Clin Nutr. 2009 Jan;89(1):45–50.

107. Hoeger WW, Harris C, Long EM, Hopkins DR. Four-week supplementation with a natural dietary compound produces favorable changes in body composition. Adv Ther. 1998 Oct;15(5):305–14.

108. Alkhatib A, Seijo M, Larumbe E, Naclerio F. Acute effectiveness of a “fat-loss” product on substrate utilization, perception of hunger, mood state and rate of perceived exertion at rest and during exercise. J Int Soc Sports Nutr. 2015;12:44.

109. Andersen T, Fogh J. Weight loss and delayed gastric emptying following a South American herbal preparation in overweight patients. J Hum Nutr Diet Off J Br Diet Assoc. 2001 Jun;14(3):243–50.

110. Chong P-W, Beah Z-M, Grube B, Riede L. IQP-GC-101 Reduces Body Weight and Body Fat Mass: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study: IQP-GC-101 IN BODY WEIGHT AND BODY FAT MASS REDUCTION. Phytother Res. 2014 Oct;28(10):1520–6.

111. Reinbach HC, Smeets A, Martinussen T, Møller P, Westerterp-Plantenga MS. Effects of capsaicin, green tea and CH-19 sweet pepper on appetite and energy intake in humans in negative and positive energy balance. Clin Nutr. 2009 Jun;28(3):260–5.

112. Belza A, Frandsen E, Kondrup J. Body fat loss achieved by stimulation of thermogenesis by a combination of bioactive food ingredients: a placebo-controlled, double-blind 8-week intervention in obese subjects. Int J Obes. 2007 Jan;31(1):121–30.

113. Opala T, Rzymski 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 Aug 30;11(8):343–50.

114. Greenway FL, Liu Z, Martin CK, Kai-yuan W, Nofziger J, Rood JC, et al. Safety and efficacy of NT, an herbal supplement, in treating human obesity. Int J Obes 2005. 2006 Dec;30(12):1737–41.

115. Roberts AT, Martin CK, Liu Z, Amen RJ, Woltering EA, Rood JC, et al. The safety and efficacy of a dietary herbal supplement and gallic acid for weight loss. J Med Food. 2007 Mar;10(1):184–8.

116. Doan KV, Ko CM, Kinyua AW, Yang DJ, Choi Y-H, Oh IY, et al. Gallic Acid Regulates Body Weight and Glucose Homeostasis Through AMPK Activation. Endocrinology. 2015 Jan;156(1):157–68.

117. Oben J, Enonchong E, Kothari S, Chambliss W, Garrison R, Dolnick D. Phellodendron and Citrus extracts benefit joint health in osteoarthritis patients: a pilot, double-blind, placebo-controlled study. Nutr J [Internet]. 2009 Dec [cited 2016 Jul 30];8(1). Available from: http://nutritionj.biomedcentral.com/articles/10.1186/1475-2891-8-38

118. Oben J, Enonchong E, Kothari S, Chambliss W, Garrison R, Dolnick D. Phellodendron and Citrus extracts benefit cardiovascular health in osteoarthritis patients: a double-blind, placebo-controlled pilot study. Nutr J. 2008;7:16.

119. Min B, McBride BF, Kardas MJ, Ismali A, Sinha V, Kluger J, et al. Electrocardiographic effects of an Ephedra-Free, multicomponent weight-loss supplement in healthy volunteers. Pharmacotherapy. 2005 May;25(5):654–9.

120. Coffey CS, Steiner D, Baker BA, Allison DB. A randomized double-blind placebo-controlled clinical trial of a product containing ephedrine, caffeine, and other ingredients from herbal sources for treatment of overweight and obesity in the absence of lifestyle treatment. Int J Obes Relat Metab Disord J Int Assoc Study Obes. 2004 Nov;28(11):1411–9.

121. Hallas J, Bjerrum L, Støvring H, Andersen M. Use of a prescribed ephedrine/caffeine combination and the risk of serious cardiovascular events: a registry-based case-crossover study. Am J Epidemiol. 2008 Oct 15;168(8):966–73.

122. Hackman RM, Havel PJ, Schwartz HJ, Rutledge JC, Watnik MR, Noceti EM, et al. Multinutrient supplement containing ephedra and caffeine causes weight loss and improves metabolic risk factors in obese women: a randomized controlled trial. Int J Obes 2005. 2006 Oct;30(10):1545–56.

123. Vukovich MD, Schoorman R, Heilman C, Jacob P, Benowitz NL. Caffeine-herbal ephedra combination increases resting energy expenditure, heart rate and blood pressure. Clin Exp Pharmacol Physiol. 2005 Feb;32(1–2):47–53.

124. McBride BF, Karapanos AK, Krudysz A, Kluger J, Coleman CI, White CM. Electrocardiographic and hemodynamic effects of a multicomponent dietary supplement containing ephedra and caffeine: a randomized controlled trial. JAMA. 2004 Jan 14;291(2):216–21.

125. Kalman D, Incledon T, Gaunaurd I, Schwartz H, Krieger D. An acute clinical trial evaluating the cardiovascular effects of an herbal ephedra-caffeine weight loss product in healthy overweight adults. Int J Obes Relat Metab Disord J Int Assoc Study Obes. 2002 Oct;26(10):1363–6.

126. Boozer CN, Daly PA, Homel P, Solomon JL, Blanchard D, Nasser JA, et al. Herbal ephedra/caffeine for weight loss: a 6-month randomized safety and efficacy trial. Int J Obes Relat Metab Disord J Int Assoc Study Obes. 2002 May;26(5):593–604.

127. Greenway FL, De Jonge L, Blanchard D, Frisard M, Smith SR. Effect of a dietary herbal supplement containing caffeine and ephedra on weight, metabolic rate, and body composition. Obes Res. 2004 Jul;12(7):1152–7.

128. Semwal RB, Semwal DK, Vermaak I, Viljoen A. A comprehensive scientific overview of Garcinia cambogia. Fitoterapia. 2015 Apr;102:134–48.

129. Zheng J, Zheng S, Feng Q, Zhang Q, Xiao X. Dietary capsaicin and its anti-obesity potency: from mechanism to clinical implications. Biosci Rep. 2017 Jun 30;37(3):BSR20170286.

130. Tuzcu A, Bahcec? M, Dursun M, Parmaks?z Y, Ertem M, Dalg?c A, et al. Can long-term exposure to chromium improve insulin sensitivity in chromium mine workers? J Trace Elem Exp Med. 2004;17(1):55–63.