

»FAT BURNERS« – ČUDEŽNA PREHRANSKA DOPOLNILA ZA IZGOREVANJE MAŠČOB: OD MITOV DO RESNICE

»FAT BURNERS« – MIRACULOUS WEIGHT-LOSS DIETARY SUPPLEMENTS: FROM MYTH TO REALITY

AVTOR / AUTHOR:

izr. prof. dr. Žiga Jakopin, mag. farm.

*Katedra za farmacevtsko kemijo,
Fakulteta za farmacijo, Univerza v Ljubljani,
Aškerčeva 7, SI-1000 Ljubljana*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: ziga.jakopin@ffa.uni-lj.si

1 UVOD

Delež odraslih ljudi s prekomerno telesno maso ali debelostjo v ZDA znaša že 70%, v Evropi pa približno 50% po-

POVZETEK

V prosti prodaji je na voljo veliko število prehranskih dopolnil za izgorevanje maščob, tako imenovanih »fat burners«, ki so namenjena zmanjšanju telesne mase oziroma akumulacije maščob, preko stimulacije lipolize oziroma inhibicije lipogeneze. Kljub temu da znanstveni dokazi kažejo na to, da nekatera prehranska dopolnila dejansko povečajo presnovo maščob, pa uporabnost tovrstnih pripravkov ostaja kontroverzna. V preglednem članku smo se osredotočili predvsem na organske spojine naravnega izvora, ki se najbolj pogosto pojavljajo v izdelkih, dostopnih splošni javnosti, na pregled njihovih predpostavljenih molekularnih mehanizmov delovanja in na pregled kliničnih študij učinkovitosti. Ker za prehranska dopolnila proizvajalci radi zatrjujejo, da so večinoma naravnega izvora in zato netoksična, smo osvetlili tudi vidik varne uporabe teh prehranskih dopolnil.

KLJUČNE BESEDE:

prehranska dopolnila, »fat burners«, učinkovitost, varnost

ABSTRACT

There are a number of dietary supplements, termed fat burners, freely available on the market which are intended to promote weight loss and reduce fat accumulation either via stimulation of lipolysis or the inhibition of lipogenesis. Although a large body of scientific evidence shows that these supplements can increase fat metabolism, their usefulness remains controversial. In this review we focused primarily on the organic compounds of natural origin which are often contained in fat burners available to the general public, their molecular mechanisms of action and the available clinical studies. Finally, we will also shed some light on the aspect of safety, since fat burners are usually claimed to be of natural origin and therefore non-toxic.

KEY WORDS:

dietary supplements, fat burners, effectiveness, safety

pulacije (1). Debelost je kompleksna metabolična in vedenjska motnja, ki poruši fiziološko regulacijo telesne mase. Zaradi nevarnosti, ki jih to stanje prinaša in vseh z debe-



ALI STE VEDELI?

- Prehranska dopolnila za izgorevanje maščob so široko dostopna splošni populaciji, saj se lahko tržijo in prodajajo brez znanstveno dokazane klinične učinkovitosti.
- Na povečanje presnove maščob dokazano vplivata le kofein in ekstrakt zelenega čaja, medtem ko za ostale pripravke naravnega izvora tega ne moremo potrditi.
- Tudi prehranska dopolnila s samimi naravnimi sestavinami lahko škodujejo zdravju.
- Prehranska dopolnila velikokrat vsebujejo tudi ne-deklarirane in prepovedane primesi.

lostjo povezanih komorbidnosti, v primeru, da sprememba življenjskega stila ni prinesla rezultatov, nekatere primere obravnavajo s farmakološkim pristopom, operativnim pristopom ali z uporabo prehranskih dopolnil. Vnos hranil in presnova sta deloma uravnani v hipotalamusu, med številne signalne poti, ki sodelujejo v uravnavanju mase, pa sodijo: os leptin-melanokortin, adrenergični, kanabinoidni, dopaminergični, opioidni sistemi in sistem glukagonu podobnega peptida 1 (GLP-1). V Evropi imamo za obvladovanje oziroma zmanjševanje telesne mase trenutno na voljo le tri odobrene učinkovine: *orlistat* (reverzibilni zaviralec želodčnih in pankreasnih lipaz), *naltrekson/bupropion* (kombinacija antagonist opioidnih receptorjev in zaviralca privzema kateholaminov) in *liraglutid* (analog GLP-1), medtem ko so v ZDA poleg teh odobrene še *fentermin* (simpatomitični amfetamin), *fentermin/topiramet* (kombinacija simpatomimetika in antiepileptika) in *lorkaserin* (agonist receptorjev 5-HT_{2C}) (1, 2). Farmakološki pristop se že od nekdaj spopada s problematiko varnosti zdravilnih učinkovin, kljub temu, da so le-te bile odobrene, torej spoznane za varne, kakovostne in učinkovite. Sibutramin (zaviralec privzema noradrenalina in serotonina) in fenfluramin (agonist receptorjev 5-HT_{2C} in 5-HT_{2B}) so umaknili s trga zaradi kardiovaskularnih zapletov (3, 4), dovoljenje za promet pa so odvzeli tudi rimonabantu (antagonist kanabinoidnih receptorjev CB1) zaradi povezav z depresijo in samomorilnostjo (1, 2). Problematiko varnosti pa še dodatno poglobi dejstvo, da ljudje v upanju po hitri izgubi telesne mase pogosto posegajo tudi po neprimernih in nevarnih snoveh, kot so nikotin, odvajala, diuretiki in nedovoljenih snoveh kot so amfetamini, kokain in 2,4-dinitrofenol ter prehranskih dopolnilih za zmanjševanje telesne mase, tako imenovanih »fat burners«, kjer so pravila ohlapna oziroma jih sploh ni. Uporaba slednjih v zadnjem času močno pridobiva na popularnosti, saj

se oglašujejo kot preprosta, učinkovita, varna in hitra metoda za znižanje telesne mase. Glavna motivacija za kupovanje teh produktov je sicer lahko povezana z željo po izboljšanju zdravja, a se ljudje o jemanju tovrstnih prehranskih dopolnil večinoma ne posvetujejo z osebnim zdravnikom in je bolj verjetno posledica iskanja najlažje možne rešitve in (pre)lahke dostopnosti. Zato podatek, da se v ZDA letno za njih potroši 37 milijard dolarjev, sploh ne preseneča (5). Produkti za zmanjševanje telesne mase sicer predstavljajo najhitreje rastoči segment industrije prehranskih dopolnil, ki se letno poveča za 10-20% (6).

2 DEFINICIJA »FAT BURNER«-JEV, ZAKONODAJA, PROBLEMATIKA

Poimenovanje »fat burner« se sicer uporablja za prehranska dopolnila, za katera se trdi, da povečajo presnovo maščob ali povečajo porabo energije, zmanjšajo obseg absorpcije maščob, olajšajo izgubo mase, povečajo oksidacijo maščob med naporom ali na kakršen koli način povzročijo dolgoročne adaptacije, ki stimulirajo presnovo maščob (7). Ta dopolnila pogosto vsebujejo številne sestavine, vsako z lastnim/drugačnim mehanizmom delovanja, ki jim pripisujejo aditivne učinke (8). Prodajajo se kot neke vrste »panacea«, oglaševanje takšnih pripravkov pa pogosto vključuje slike posameznikov »prej in potem«, ki promovirajo nerealne rezultate. Ocena klinične učinkovitosti prehranskih dopolnil je sila zahteven proces, saj se regulacija teh produktov vrši drugače kot za klasična zdravila. Ne glede na to so prehranska dopolnila široko dostopna splošni populaciji kot OTC produkti, saj se lahko tržijo in prodajajo brez znanstveno dokazane klinične učinkovitosti, hkrati pa jih ljudje dojemajo kot popolnoma naravne in zato bolj varne kot zdravila na recept. Dejansko za večino dopolnil za zmanjšanje telesne mase niso dokazali, niti da so učinkovita niti varna, saj jih povezujejo s številnimi neželenimi dogodki. Dodaten problem predstavlja dejstvo, da vsak tak izdelek v povprečju vsebuje vsaj deset različnih sestavin, ki lahko med seboj interagirajo. To pomeni, da četudi so za posamezno sestavino morda dokazali varnost, to ne pomeni, da bo varen tudi končni produkt.

Pri vseh teh izdelkih, ki so dandanes dostopni tudi na spletu, pa je potrebno vedeti, da obstajajo velike razlike v zakonodaji med posameznimi državami. V Evropski uniji se zakonodaja razlikuje od države do države. Vsaka država članica namreč lahko sama produkte razvrsti v kategorijo

zdravil, prehranskih dopolnil ali mejnih produktov. V ZDA pa se prehranska dopolnila od 1994 obravnavajo kot hrana in ne kot zdravila, zaradi česar je zakonodaja bolj ohlapna, saj proizvajalci niso dolžni predložiti podatkov o kakovosti, varnosti in učinkovitosti. Prav tako niso dolžni obvestiti ali registrirati svojega produkta pri ameriški Agenciji za hrano in zdravila (Food and Drug Administration; FDA), kaj šele, da bi ga morali dati odobriti pred začetkom prodaje. Šele leta 2011 so malce zaostri zakonodajo, ki daje večjo moč FDA, da lahko ustrezno ukrepajo, ko je to potrebno. Kako pa je poskrbljeno za obveščanje javnosti? V Evropski uniji se kakršnekoli neželene učinke, o katerih uporabniki poročajo, posreduje v Sistem hitrega obveščanja o oporečnih živilih in krmi (Rapid Alert System for Food and Feed; RASFF), v Ameriki pa se zanašajo na podatkovno bazo Medwatch, ki pa je zelo vprašljiva in nepopolna (9).

3 TIPIČNI PREDSTAVNIKI »FAT BURNER«-JEV NARAVNEGA IZVORA (SPOJINE, EKSTRAKTI, ZMESI), MEHANIZEM DELOVANJA IN UČINKOVITOST

Danes je v prosti prodaji veliko število prehranskih dopolnil, ki so namenjena zmanjšanju telesne mase oziroma akumulacije maščob, preko stimulacije lipolize oziroma inhibicije lipogeneze (10). Kljub temu da znanstveni dokazi kažejo na to, da nekatera prehranska dopolnila dejansko povečajo presnovo maščob, pa uporabnost tovrstnih pripravkov ostaja kontroverzna. Za prehranska dopolnila proizvajalci prav tako na splošno trdijo, da so večinoma naravnega izvora in zato netoksična. Ta logika pa je hitro postavljena na laž, če vemo, da je v ZDA približno 23.000 obiskov intenzivnih oddelkov neposredna posledica jemanja prehranskih dopolnil, od teh kar v četrtini primerov gre za izdelke namenjene izgubi telesne mase (11). Osredotočili smo se predvsem na organske spojine naravnega izvora, ki se najbolj pogosto pojavljajo v izdelkih, dostopnih splošni javnosti, na pregled njihovih predpostavljenih molekularnih mehanizmov delovanja (Preglednica 1) in na pregled dostopnih študij učinkovitosti.

Od anorganskih spojin je omembe vreden le krom, element v sledovih, ki deluje posredno preko povečanja delovanja insulina, ki nato vpliva na presnovo ogljikovih hidratov in maščob. Na trgu prehranskih dopolnil se krom pogosto pojavlja v obliki kromovega pikolinata. Študija Evansa in

sodelavcev je bila edina, ki je dokazala učinkovitost kromovega pikolinata (12), vse nadaljnje, tehnično bolj dovršene študije pa tega učinka niso potrdile (13, 14), zaradi česar lahko z veliko gotovostjo ovržemo trditev, da kromovi pripravki delujejo. Povezali so ga tudi s številnimi primeri rabdomiolize in ledvične odpovedi, zaradi česar je potrebno biti še dodatno previden pri kakršnem koli uživanju le-tega (6).

3.1 KOFEIN

Kofein oziroma 1,3,7-trimetilksantin sodi med alkaloidne in je pomembna sestavina številnih priljubljenih pijač, kot so kava, čaj in kola, ki vsebujejo med 40-150 mg kofeina na skodelico. (7). Veliko zanimanja so vzbudile raziskave v 70-ih, ko so odkrili, da zaužitje kofeina pred vadbo poveča presnovo maščob (7).

Mehanizem delovanja: Kofein sicer deluje preko več različnih mehanizmov, a zagotovo je eden izmed pomembnejših inhibicija encima fosfodiesteraze tipa 4 (11, 15). To ima za posledico povišano celično koncentracijo cAMP, kar vodi v aktivacijo protein kinaze A (PKA) in s tem simpatičnega živčnega sistema (16). Simpatični živčni sistem regulira nivo bazalne presnove, ki je ključna komponenta dnevne porabe energije. Če pride do povišanja koncentracije noradrenalina, to pomeni tudi višjo aktivnost in večjo porabo energije. Aktivacija PKA pa stimulira delovanje na hormon občutljive lipaze (HSL) (16) in poveča izražanje razklopnih proteinov (uncoupling proteins; UCP), kar vodi v povečano tvorbo toplote zaradi slabega sklapanja mitohondrijske oksidacije (17). Na ta način kofein poveča koncentracijo (nor)adrenalina v obtoku, ki preko delovanja na β -adrenoceptorje poveča porabo energije in oksidacijo maščob, in sicer sprosti maščobne kisline iz adipoznih in intramuskularnih skladišč ter tako olajša njihovo dostopnost za oksidacijo in stimulira lipolizo. Poleg zaviranja fosfodiesteraze pa kofein stimulira tudi razne substratne cikle, kot naprimer Corijev in trigliceridni cikel, hkrati pa antagonizira inhibitorne učinke adenosina na lipolizo (18, 19). Kot druge možne mehanizme delovanja se navaja zaviranje diferenciacije adipocitov in zaviranje ekspresije CCAAT/ojačevalc-vezočih proteinov tipa alfa (C/EBP α) in peroksisom proliferator aktivirajočih receptorjev tipa gama (PPAR γ), kar posledično vodi v zaviranje lipogeneze (20).

Rezultati kratkoročnih humanih *in vivo* študij so pokazali termogeni učinek kofeina, ki je vodil v višjo bazalno aktivnost presnove, dolgoročne študije pa tega niso potrdile, kar je verjetno posledica razvoja tolerance (17). Skupni rezultati *in vivo* študij kažejo na to, da kofein pri odmerkih večjih od 200 mg sicer lahko poveča porabo energije in



Preglednica 1. Predpostavljeni mehanizmi delovanja spojin naravnega izvora

Table 1. Presumed mechanisms of action of compounds of natural origin

Spojina/Rastlinski izvleček	Predpostavljen mehanizem delovanja
Kofein	Zaviranje fosfodiesteraze → povečanje [cAMP] → lipoliza s HSL, ↑izražanje UCP Stimulacija simpatičnega živčnega sistema (SŽ) Antagonizem adenozijskih receptorjev
EGCG/ekstrakt zelenega čaja	Zaviranje COMT → povečanje koncentracije kateholaminov in s tem aktivnosti SŽ (preko cAMP in PKA) → lipoliza s HSL Dolgoročni učinki – vpliv na izražanje PPAR γ in PGC-1 α → povečano izražanje genov za β -oksidacijo maščob
L-Karnitin	Pretvorba maščobnih kislin do acilkarnitina in prenos v mitohondrijski matriks; olajšan privzem maščobnih kislin v mišice in povečana β -oksidacija
Kapsaicin	Agonizem na TRPV1 → povečano izločanje kateholaminov → ↑aktivnost SŽ
Taurin	Aktivacija PPAR α → ↑aktivnost CPT-I in izboljššan privzem maščobnih kislin v mišice → povečana β -oksidacija
Konjugirane linolne kisline	Aktivacija PPAR α → ↑aktivnost CPT-I in izboljššan privzem maščobnih kislin v mišice → povečana β -oksidacija
Fukoksantin	Povečano izražanje UCP1 → ↑poraba energije Zaviranje PPAR γ in C/EBP α → ↑izražanje genov za oksidacijo maščob in ↓diferenciacija adipocitov Zmanjšano izražanje acetil-CoA karboksilaze → ↓ koncentracije malonil CoA Zmanjšano izražanje sintaze maščobnih kislin → ↓ sinteza dolgoveržnih maščobnih kislin
Forskolin	povečanje [cAMP] → povečana aktivnost SŽ → lipoliza s HSL
Izvleček <i>Garcinia cambogia</i>	Zaviranje ATP citrat liaze → ↓ koncentracije malonil CoA → ↑aktivnost CPT-I in izboljššan privzem maščobnih kislin v mišice → β -oksidacija
Glukomanan	Absorpcija vode v GIT → tvorba gela → povečanje občutka sitosti in ↓ absorpcije proteinov in maščob iz GIT
Ginseng	Aktivacija AMPK → zaviranje PPAR γ → ↑izražanje genov za oksidacijo maščob in ↓diferenciacija adipocitov
Ma Huang (<i>Ephedra sinica major</i>)	Efedrin in ostali simpatomimetični amini → ↑aktivnost SŽ
Izvleček <i>Citrus aurantium</i>	Sinefrin kot simpatomimetik → ↑aktivnost SŽ
»Raspberry« keton	Zmanjšano izražanje genov in transkripcijskih faktorjev, vključenih v proces adipogeneze (PPAR γ , C/EBP α , acetil-CoA karboksilaza, sintaza maščobnih kislin, stearoil-CoA desaturaza 1) Povečano izražanje genov, ki sodelujejo v oksidaciji maščobnih kislin (HSL, CPT, trigliceridna lipaza)

ima potencial za povečanje presnove maščob, vendar učinek ni dovolj močan, da bi sam vodil v zmanjšanje mase na daljši rok, še sploh pri velikih potrošnikih kofeina (7, 21).

3.2 EKSTRAKT ZELENEGA ČAJA

Zeleni čaj se pridobiva iz minimalno oksidiranih procesiranih listov *Camellia sinensis*. Vsebnost polifenolov v zelenem čaju, gre predvsem za flavonole, flavone in flavan-3-ole,

znaša do 35% suhe mase listov, pri čemer flavan-3-oli oziroma katehini predstavljajo 60-80% vseh polifenolov. Epigalokatehin-3-galat (EGCG) velja za najbolj biološko aktivno komponento ekstrakta zelenega čaja, predstavlja pa tudi 50-80% skupne vsebnosti katehinov (11).

Mehanizem delovanja: V zadnjih letih so raziskave učinkov EGCG vzbudile veliko zanimanja. Kot možen mehanizem delovanja se pogosto navaja inhibicija encima kateholne O-metil transferaze (COMT), kar posledično vodi do povišanih koncentracij kateholaminov in s tem stimulacijo simpatičnega živčevja ter povečano porabo energije (22, 23). Tega mehanizma *in vivo* še niso potrdili in glede na to, da je večina katehinov v obtoku v konjugirani obliki, je malo verjeten, saj glukuronidirane oblike izgubijo sposobnost inhibicije COMT (24). Preko inhibicije COMT EGCG poveča koncentracijo (nor)adrenalina v obtoku, ki preko delovanje na beta-adrenoceptorje, poveča porabo energije in oksidacijo maščob (25). Noradrenalin pa seveda stimulira tudi lipolizo v perifernih tkivih (maščevje, jetra in skeletne mišice), s čimer sprosti maščobne kisline v obtok (26). *In vitro* študije so sicer razkrile, da EGCG znižuje akumulacijo maščobe v adipocitih, kot tudi poveča koncentracije glicerola in prostih maščobnih kislin preko delovanja na hormon občutljive lipaze (27). Dolgoročni učinki pa so verjetno posledica preko s PPAR γ posredovane povečane ekspresije genov za encime, ki presnavljajo maščobe in zmanjšane ekspresije adipogenih genov v jetrih (24), hkrati pa poveča tudi nivo fosforilacije z AMP-aktivirane protein kinaze (AMPK α) in acetil-CoA karboksilaze (11, 28). Z *in vivo* študijo na miših so dognali, da EGCG zmanjša akumulacijo maščob, kar je posledica povečane β -oksidacije v jetrih in povečane ekspresije acil-CoA oksidaze in srednjeveržne acil CoA dehidrogenaze. S podobno študijo so dognali, da EGCG poveča tudi ekspresijo karnitin palmitoiltransferaze I (CPT-I), UCP2 in različnih lipaz (29, 30). *In vivo* peroralne študije na miših pa so v večini pokazale povečano oksidacijo maščob v celem telesu in povišano aktivnost AMPK α v jetrih in skeletnih mišicah (31).

Večina kliničnih študij, tako kratkoročnih kot dolgoročnih, je pokazala pozitivne učinke EGCG na presnovo maščob (32, 33). Dvoumni rezultati študij pa so sicer lahko posledica razlik v načrtu študije, velikosti vzorca, variacij v meritvah, etničnega izvora preiskovancev in tolerance zaradi dnevnega vnosa kofeina.

3.3 L-KARNITIN

L-Karnitin je endogena snov, ki se sintetizira v jetrih in ledvicah, ima pomembno vlogo v fizioloških celičnih procesih,

in je večinoma shranjena v skeletnih mišicah, sicer pa tudi normalno prisotna v plazmi zdravih ljudi. Osrednja vloga L-karnitina v presnovi maščob je olajšanje prenosa dolgoveržnih maščobnih kislin iz citosola v mitohondrijski matriks (7, 11). Ta proces se začne s pretvorbo maščobnih kislin do acil-CoA, ki ga CPT-I nadalje pretvori do acilkarnitina, le-ta pa se nato transportira preko mitohondrijske membrane s karnitin-acilkarnitin translokazo. V matriksu se acilkarnitin s CPT-II pretvori nazaj do ustreznih acil-CoA, ki vstopijo v proces β -oksidacije (34, 35). Brez karnitina večina prehranskih lipidov ne more služiti kot vir energije. Karnitin prav tako vzdržuje razmerje mitohondrijskih acetil-CoA/CoASH, ki regulira presnovo ogljikovih hidratov (36). **Mehanizem delovanja:** Z *in vitro* študijami so dognali, da karnitin zavira diferenciacijo adipocitov (37), z *in vivo* študijo na miših pa so dognali, da karnitin zniža telesno maso preko povečane lipolize kot posledica povečanega izražanja CPT-I (38).

Iz dosedanjih študij na ljudeh pa preprosto še niso dobili dovolj dokazov, ki bi upravičili uživanje karnitina z namenom povečanja oksidacije maščob oziroma znižanja mase, kljub temu, da se je tudi pri uživanju večgramskih količin izkazal kot varen.

3.4 KAPSAICIN

Mehanizem delovanja: Kapsacin je glavna pekoča sestavina čilija, za katero se domneva, da poveča oksidacijo maščob predvsem preko vezave na vaniloidni TRPV1 receptor, ki je izražen v številnih nevronih, in s tem privede do povečanega izločanja adrenalina iz nadledvičnih žlez (25). Kapsaicin tako povzroči povečano lipolizo preko β -adrenergične stimulacije, hkrati pa so z *in vitro* študijami dognali, da zavira tudi lipogenezo preko zmanjšanega izražanja nekaterih proteinov (PPAR γ , C/EBP α , leptin) (39). Povečano lipolizo so potrdili tudi s študijo na ljudeh, saj je zaužitje kapsaicina v miligramskih količinah privedlo do povečane porabe energije in povečane oksidacije maščob (25, 40).

3.5 TAURIN

Mehanizem delovanja: Taurin je aminokislina, ki je normalno prisotna v telesu. S študijo na podganah so pokazali, da uživanje taurina poveča jetrno oksidacijo maščobnih kislin (41), povzroči pa tudi povečano ekspresijo PPAR γ in posledično povečano oksidacijo lipidov preko povečane aktivnosti CPT-I (42). Te učinke so potrdili tudi z nedavno študijo na ljudeh. Predpostavili so, da do tega pride preko aktivacije adenilat ciklaze, povečane koncentracije cAMP in posledične povečane lipolize in oksidacije maščob (43).

3.6 KONJUGIRANA LINOLNA KISLINA

Konjugirane linolne kisline (CLA) so skupina pozicijskih in geometričnih izomerov omega-6 esencialne maščobne kisline, linolne kisline. *Cis-9,trans-11* je glavna oblika, ki se nahaja v hrani, medtem ko prehranska dopolnila vsebujejo enake količine *cis-9,trans-11* in *trans-10,cis-12* oblike. Tudi za CLA trdijo, da lahko zmanjša vnos energije, lipogenezo in poveča porabo energije, lipolizo in oksidacijo maščob (7). Izmed obeh izomerov so na podlagi preliminarnih rezultatov predpostavili, da ima *trans-10,cis-12* oblika večjo biološko aktivnost (7).

Mehanizem delovanja: Študije na glodalcih so razkrile, da je oksidacija maščob povezana s povečano aktivnostjo CPT in povečano lipolizo v rjavem maščobnem tkivu, skeletnih mišicah in jetrih (44, 45, 46). Kot enega izmed možnih mehanizmov delovanja pa so predlagali tudi vpliv na povečano ekspresijo razklopnega proteina UCP2. Na osnovi opravljenih študij (47, 48) sicer ne moremo potegniti konkretnega zaključka, vseeno pa je viden trend, da CLA ima potencial za zmanjšanje telesne maščobe, a pri ljudeh nima takšnega vpliva na zmanjšanje telesne mase kot pri glodalcih in je pri dolgotrajnem uživanju potencialno hepatotoksičen (49).

3.7 FUKOKSANTIN

Fukoksantin je karotenoid, izoliran iz morske trave *Undaria pinnatifida*. Študije na živalih so pokazale, da dolgoročno uživanje fukoksantina lahko povzroči zmanjšanje mase.

Mehanizem delovanja: Kot mehanizem delovanja navajajo bodisi povečano izražanje UCP-1, kar bi povečalo porabo energije, ali pa zaviranje glicerol-3-fosfat dehidrogenaze oziroma zmanjšano izražanje PPAR γ in C/EBP α , s čimer bi zavirali diferenciacijo adipocitov in akumulacijo lipidov (50, 51). Prav tako zniža izražanje acetyl-CoA karboksilaze, s čimer povzroči znižanje koncentracije malonil-CoA, in sinteze maščobnih kislin, kar vodi v zmanjšano produkcijo dolgoveržnih maščobnih kislin (5).

Pred kratkim objavljena dolgoročna ruska študija na ljudeh je razkrila, da uživanje fukoksantina poveča porabo energije in zmanjša odstotek telesne in jetrne maščobe (52). Te sicer spodbudne rezultate je potrebno jemati z rezervo, saj je vsaj eden izmed avtorjev te študije zaposlen v podjetju, ki si lasti patent za fukoksantin. Pa tudi z eno drugo dvojno slepo klinično študijo teh učinkov niso dokazali (5), kar nas vodi do zaključka, da fukoksantin po vsej verjetnosti ni učinkovit.

3.8 FORSKOLIN

Mehanizem delovanja: Forskolin je spojina, izolirana iz rastline *Coleus forskohlii*, ki se velikokrat uporablja v celičnih

študijah, saj povzroči dvig koncentracije cAMP (53). V primeru, da bi to povzročil tudi *in vivo*, bi lahko vplival tudi na presnovo maščob, saj cAMP aktivira HSL in s tem sprosti maščobne kisline iz maščobnega tkiva. Študija na podganah je pokazala, da forskolin poveča lipolizo v adipoznem tkivu (54). Podobne rezultate je dala tudi dvojno slepa klinična študija na ljudeh, ki so 12 tednov uživali forskolin, saj je le-ta povzročil občutno zmanjšanje telesne maščobe in telesne mase (55). Kljub temu, da rezultati izgledajo obetavni, je potrebnih še nekaj študij, da lahko z večjo gotovostjo potrdijo te učinke.

3.9 HIDROKSICITRONSKA KISLINA (GARCINIA CAMBOGIA)

Izvelčki rastline *Garcinia cambogia* se pogosto pojavljajo v paleti rastlinskih prehranskih dopolnil za obvladovanje debelosti. Kot glavna učinkovina tega izvlečka se izpostavlja hidroksicitronska kislina (HCA) (56).

Mehanizem delovanja: HCA zavira encim ATP-citrat liazo, kar posledično vodi do znižane koncentracije malonil CoA in povečane oksidacije maščob. Malonil CoA ne služi le kot substrat za lipogenezo temveč tudi alosterično zavira encim CPT-I, s čimer zavira oksidacijo maščob. Z *in vitro* študijami so dokazali, da HCA zmanjša diferenciacijo adipocitov (57). Potrditev pa so dobili tudi v *in vivo* študijah, saj so odkrili zmanjšan obseg maščevja preko zaviranja lipogeneze in povečane oksidacije maščob (58). Rezultati randomiziranih kliničnih testov so dvoumni, pri čemer pa so v večini primerov prišli do zaključkov, da HCA ni učinkovito sredstvo za zmanjševanje telesne mase. Ugotovili so celo, da ima HCA hude neželene učinke, ki se izkazujejo predvsem kot hepatotoksičnost, zaradi česar so jo pri FDA leta 2009 prepovedali.

3.10 GLUKOMANAN

Glukomanan je polisaharid, sestavljen iz monomerov D-manoze in D-glukoze povezanih z β -1,4 glikozidnimi vezmi, ki so ga izolirali iz korenike rastline *Amorphophallus konjac* (59).

Mehanizem delovanja: Ker ga amilaze zaradi prej omenjene vezi ne morejo razgraditi, nespremenjen prehaja gastrointestinalni trakt. Kot vse vlaknine tudi glukomanan dobro absorbira vodo v gastrointestinalnem traktu, pri čemer tvori gel, ki preko induciranja signalov gastrične in cefalične faze povzroči občutek sitosti, hkrati pa tudi zavira absorpcijo proteinov in lipidov, kar se predpostavlja kot mehanizem delovanja (59). Upočasnjena absorpcija hrane zmanjša postprandialno izločanje insulina, hitrejši prehod hrane do terminalnega ileuma pa sproži signale sitosti in dvig holecistokinina (59).

Sistematični pregledi in meta-analize objavljenih študij so sice podali nasprotujoče si rezultate, pri čemer pa večina študij ni pokazala učinka na znižanje mase (60, 61). Iz stališča varnosti je glukomanan sicer varna substanca, ki se jo dobro tolerira tudi pri višjih dozah (2-4 g/dan), edino nevarnost pa predstavlja, če se glukomanan prehitro sprosti iz kapsule, kar lahko povzroči obstrukcijo dihalnih poti (59). Evropska agencija za varnost hrane (EFSA) je leta 2010 za glukomanan navkljub dvoumnim rezultatom študij dovolila navajanje zdravstvene trditve, da uživanje le-tega zmanjša telesno maso (62).

3.11 GINSENG

Ginseng, korenina *Panax ginseng*, se v tradicionalni medicini uporablja že vrsto let za marsikatero indikacijo. Njegove glavne komponente predstavljajo ginsenzoidi, ki se v gastrointestinalnem traktu sicer hidrolizirajo do aglikonov.

Mehanizem delovanja: V *in vitro* študijah na adipocitih so pokazali, da ginsenzoida Rh2 in Rh3 učinkovito zavirata njihovo diferenciacijo preko zaviranja PPAR γ , ginsenzoid Rh2 pa je povečal tudi aktivacijo AMPK, CPT-I in UCP-2, kar posledično vodi do olajšane oksidacije maščob (63). Vpliv ginsenga na povečanje lipolize in zaviranje lipogeneze so potrdili tudi s študijami na živalih (11).

3.12 MA HUANG (EPHEDRA SINICA MAJOR)

Ma huang je prehransko dopolnilo, ki vsebuje efedra alkaloide (efedrin in pseudoefedrin), in se v tradicionalni kitajski medicini uporablja že tisoče let. V ZDA so to in ostala dopolnila, ki vsebujejo efedra alkaloide, prepovedali leta 2004, kljub temu pa ostajajo široko dostopna na spletu. Adrenergični učinki lahko privedejo do akutnega miokardnega infarkta, hipertenzije in srčnih aritmij. Ma huang pa so povezali tudi s hepatitisom in odpovedjo jeter (64). Na tem mestu je potrebno omeniti tudi prepovedani pripravek ECA, sestavljen iz efedrina, kofeina in acetilsalicilne kisline. Omenjeni pripravek je bil do prepovedi, še zlasti med bodibilderji, zelo popularno in učinkovito sredstvo za zmanjšanje telesne mase, ki je delovalo na osnovi sinergističnih stimulatornih učinkov sestavin na simpatični živčni sistem.

3.13 IZVLEČEK CITRUS AURANTIUM (»BITTER ORANGE«)

Mehanizem delovanja: Izvleček sevilske pomaranče oziroma *Citrus aurantium* se že dolgo uporablja v tradicionalni kitajski medicini. Vsebuje številne alkaloide, med drugimi sinefrin, simpatomimetik, ki preko aktivacije β 3- in α -adre-

nergičnih receptorjev stimulira lipolizo in poveča oksidativno presnovo maščob (5). Trenutno proizvajalci ta izvleček radi uporabijo kot nadomestek efedra alkaloidov.

Nekatere študije so dokazale, da izdelki, ki vsebujejo ta izvleček, privedejo do zmanjšanja telesne mase, a se to težko pripiše le eni komponenti (65), druge pa tega učinka niso dokazale (66). V manjšem eksperimentu so uspeli dokazati, da sinefrin kratkoročno sicer poveča bazalni nivo presnove, a so za potrditev vseeno potrebne daljše študije (67). Izvleček pa vsebuje tudi nekatere flavonoide (hesperidin, naringin), ki prav tako lahko prispevajo h končnem učinku. Kljub temu, da so z nekaj študijami na ljudeh potrdili varnost sinefrina (68, 69), pa vendarle gre za simpatomimetični amin, ki lahko povzroči negativne učinke na kardiovaskularni sistem (hipertenzija, tahikardija). O potencialni nevarnosti tega izvlečka pričajo številna poročila o neželenih učinkih, ki so se pojavila v zadnjih letih (70).

3.14 4-(4-HIDROKSIFENIL)-2-BUTANON (»RASPBERRY« KETON)

»Raspberry« keton je fenolna spojina, ki malinam daje značilen vonj, v prehrabeni industriji pa se jo uporablja tudi kot ojačevalec okusa (71).

Mehanizem delovanja: Z *in vitro* študijo na adipocitih so ugotovili, da poveča oksidacijo maščobnih kislin, zavre akumulacijo lipidov in poveča izločanje adiponektina (72). Na molekularnem nivoju so odkrili, da povzroči zmanjšano izražanje transkripcijskih faktorjev in genov, vključenih v proces adipogeneze (PPAR γ , C/EBP α , acetyl-CoA karboksilaza, sintaza maščobnih kislin, stearyl-CoA desaturaza 1), in povečano izražanje genov, ki sodelujejo v oksidaciji maščobnih kislin (HSL, CPT, trigliceridna lipaza) (73). Kljub tem ugotovitvam pa zaenkrat še ni bilo objavljene klinične študije, ki bi preverila dejansko učinkovitost tega ketona.

4 HEPATOTOKSIČNOST SPOJIN NARAVNEGA IZVORA, KI SE POJAVLJAJO V PREHRANSKIH DOPOLNILIH ZA IZGOREVANJE MAŠČOB

Večina izdelkov se sicer oglašuje kot takšna s popolnoma naravnimi in neškodljivimi sestavinami, a v resnici so za številne naravne sestavine odkrili, da so hepatotoksične in lahko vodijo do hepatitisa ali celo odpovedi jeter (74, 75). Na Havajih so leta 2013 več primerov hepatitisa in odpovedi

jeter povezali z uživanjem pripravka, ki je vseboval aegelin (76). Do podobnih neželenih dogodkov je prišlo tudi pri pripravkih z usninsko kislino. Slednja je produkt lišajev iz rodu *Usnea*, ki jo vsebujejo številni »fat burnerji«, kot mehanizem delovanja so predpostavili razklop oksidativne fosforilacije, medtem ko so hepatotoksični učinki idiosinkratski (77). Krishna in sodelavci so opisali primer mladega para bodibilderjev, ki sta uživala »fat burnerje«, zaradi česar je prišlo do odpovedi jeter (78). Kot povzročitelja hepatotoksičnosti so prepoznali usninsko kislino, verjetno pa je k hepatotoksičnosti doprinesel tudi guggulsteron, smola iz rastline *Commiphora mukul*, za katero je znano, da lahko povzroči hepatitis (79). V tem pogledu ni sicer nič manj nevaren niti ekstrakt zelenega čaja, ki sta ga oba izdelka prav tako vsebovala, in za katerega so prav tako v številnih primerih odkrili, da lahko povzroči akutno odpoved jeter (64, 80). Pri tem pa je vseeno potrebno dodati, da so bili omenjeni izvlečki pripravljene z ekstrakcijo z organskimi topili, zaradi česar so bile v ekstraktih lahko prisotne primesi, kot so pesticidi. Mehanizem hepatotoksičnosti je sicer verjetno kombinacija s katehini inducirane tvorbe reaktivnih kisikovih zvrsti, ki vplivajo na mitohondrijski membranski potencial (77, 81). Iz vseh teh podatkov lahko zaključimo, da tudi izdelki s popolnoma naravnimi sestavinami in izvlečki niso povsem varni, o tem pa pričajo številne publikacije in nekateri zloglasni primeri prodajnih uspešnic, kot sta Herbalife (82) in Hydroxycut (83), pri uporabi katerih je v številnih primerih prišlo od blagih poškodb pa do odpovedi jeter. Hydroxycut je takrat vseboval izvleček *Garcinia cambogia*,

za katerega so pred kratkim nedvoumno dokazali, da ima izrazite hepatotoksične učinke (84).

5 POGOSTE PRIMESI SINTEZNEGA IZVORA – MEHANIZEM DELOVANJA IN VARNOST

V ospredje pa vedno bolj prihaja pomembna problematika, ki se tiče prehranskih dopolnil, in sicer dodajanje raznih primesi. Običajno gre za dodatke nedovoljenih snovi, v glavnem zaviralcev apetita sibutramina in njegovih aktivnih metabolitov ter fenfluramina in rimonabanta, kot tudi različnih starih in novih psihostimulansov (dietilpropion, *N*, α -dietilfeniletilamin (*N*, α -DEPEA), β -metilfenetilamin, 1,3-dimetilamilamin (DMAA) in klenbuterol). Kot primesi pa uporabljajo tudi odvajala, diuretike ali celo živalsko ščitnično tkivo. Splet je zelo olajšal preprodajo produktov s primesmi prepovedanih substanc. Uživanje takšnih produktov pa žal ima lahko hude posledice, od zastrupitve do smrti (Tabela 2) (85).

2,4-Dinitrofenol (DNP) je substanca, ki povzroči razklop mitohondrijske oksidativne fosforilacije, kar vodi v povečano presnovo maščob in izgubo mase. Hkrati pa privede tudi do nabiranja piruvata in laktata ter naraščanja temperature, kar ima lahko za posledico hipertermijo, tahikardijo, tahipnejo in srčni zastoj, zato je prepovedan že od leta 1938 (85). DNP ima zelo nizek terapevtski indeks in je izjemno

Preglednica 2. Toksični učinki primesi sinteznega izvora

Table 2. Toxic effects of synthetic adulterants

Primesi sinteznega izvora	Toksični učinki
2,4-dinitrofenol	Hipertermija, katarakte, tahikardija, srčni zastoj
Sibutramin in aktivni metaboliti	Manični/panični napadi, psihoze, miokardni infarkt, cerebrovaskularni zapleti
Fenfluramin in <i>N</i> -nitrozofenfluramin)	Poškodbe srčnih zaklopk, primarna pulmonalna hipertenzija
Simpatomimetiki (dietilpropion oz. amfepranon, <i>N</i> , α -DEPEA, β -MPA, DMAA, klenbuterol)	Srčne aritmije, palpitacije, tremor, anksioznost, panika, hipertenzija
Odvajala (antrakinoni, fenolftalein)	Hipoglikemija, poškodbe debelega črevesa
Diuretiki (furosemid, hidroklorotiazid, spironolakton)	Motnje v elektrolitskem ravnovesju
Ščitnično tkivo/hormoni	Ščitnična nevihta/križa, tirotoksična periodična paraliza; srčne aritmije, palpitacije, tremor, anksioznost, panika, hipertenzija

nevaren pri prekomernem odmerjanju. To nizkocenovno snov so ponovno zaznali v več produktih namenjenih predvsem bodibilderjem, ki so dostopni na spletu (86). Pretirani adrenergični učinki simpatomimetikov lahko privedejo do akutnega miokardnega infarkta, hipertenzije in srčnih aritmij. Laksativi in diuretiki lahko privedejo do motenj v elektrolitih, ponavadi gre za hipokalemijo. Ščitnični hormoni preko delovanja na hipotalamus ali preko perifernih učinkov povečajo bazalno presnovo, kar vodi v izgubo telesne mase. Uporaba eksogenih ščitničnih hormonov pa lahko vodi do ščitnične nevihte in tirotoksične periodične paralize (87, 88). Dodaten problem predstavlja zavajanje uporabnikov z nedoslednim označevanjem posameznih sestavin (9, 89). Simpatomimetik DMAA se velikokrat pojavlja med sestavinami pod raznimi psevdonimi (metilheksanamin, geranamin ali olje geranije) pri čemer gre za klasičen primer zavajanja, še sploh pri uporabi imena geranamin, saj olje geranije dokazano ne vsebuje te substance, temveč se le-ta doda naknadno (90).

6 ZAKLJUČEK

(Pre)lahka dostopnost javnosti do potencialno škodljivih »fat burner«-jev bodisi dostopnih kot pripravkov OTC ali pripravkov, kupljenih preko spleta, in hkratno pomanjkanje regulative, sta alarmantna, saj prihaja do globalne epidemije teh izdelkov. Na podlagi objavljenih podatkov lahko zaključimo, da na povečanje presnove maščob dokazano vplivata le kofein in ekstrakt zelenega čaja, medtem ko za ostale pripravke naravnega izvora tega ne moremo potrditi. Vseeno pa je njun učinek na presnovo maščob pri ljudeh na splošno majhen, in še to le pri skupinah, ki ne sodijo med visoke potrošnike kofeina. Za vse ostale sestavine, čeprav so nekatere kot na primer CLA, forskolin in glukomanan pokazale potencial, pa enostavno primanjkuje verodostojnih študij, ki bi lahko ta potencial potrdile. Tovrstna prehranska dopolnila predstavljajo dinamičen trg, ki bo po vsej verjetnosti le še rasel v smislu odkrivanja novih snovi, čemur pa znanstveno podpiranje njihove varnosti in učinkovitosti preprosto ne zmore slediti. Iz vidika varnosti so izmed vseh preučeni učinkovin/izvlečkov še najbolj varni kofein, ekstrakt zelenega čaja in glukomanan, čeprav tudi pretirano uživanje kofeina in ekstrakta zelenega čaja ne ostane nujno brez posledic. Žal noben pripravek nima bistvenega učinka na izgubo mase, še sploh na dolgi rok.

Morda se z uporabo teh prehranskih dopolnil lahko izgubi kakšen kilograma ali dva, za ostalo pa je potrebno poskrbeti z zdravim prehranjevanjem in na splošno zdravim načinom življenja.

7 LITERATURA

1. Fujioka K. *Current and emerging medications for overweight or obesity in people with comorbidities.* *Diabetes Obes Metab* 2015; 17: 1021–1035.
2. Arch JRS. *Horizons in the pharmacotherapy of obesity.* *Curr Obes Rep* 2015; 4: 451–459.
3. Connolly HM, Cray JL, McGoon MD et al. *Valvular heart disease associated with fenfluramine-phentermine.* *N Engl J Med* 1997; 337: 581–588.
4. James WPT, Caterson ID, Coutinho W et al. *Effect of sibutramine on cardiovascular outcomes in overweight and obese subjects.* *N Engl J Med* 2010; 363: 905–917.
5. Ríos-Hoyo A, Gutiérrez-Salmeán G. *New dietary supplements for obesity: what we currently know.* *Curr Obes Rep* 2016; 5: 262–270.
6. Rogovik AL, Goldman RD. *Should weight-loss supplements be used for pediatric obesity?* *Can Fam Phys* 2009; 55: 257–259.
7. Jeukendrup AE, Randell R. *Fat burners: nutrition supplements that increase fat metabolism.* *Obes Rev* 2011; 12: 841–851.
8. Sharpe PA, Granner ML, Conway JM et al. *Availability of weight-loss supplements: Results of an audit of retail outlets in a southeastern city.* *J Am Diet Assoc* 2006; 106: 2045–2051.
9. da Justa Neves DB, Caldas ED. *Dietary supplements: international legal framework and adulteration profiles, and characteristics of products on the Brazilian clandestine market.* *Regulat Tox Pharm* 2015; 73: 93–104.
10. Kim J, Park J, Lim K. *Nutrition supplements to stimulate lipolysis: a review in relation to endurance exercise capacity.* *J Nutr Sci Vitaminol* 2016; 62: 141–161.
11. Geller A, Shebab N, Weidle N et al. *Emergency visits for adverse events related to dietary supplements.* *N Engl J Med* 2015; 373: 1531–1540.
12. Evans GW. *The effect of chromium picolinate on insulin controlled parameters in humans.* *Int J Biosoc Med Res* 1989; 11: 163–180.
13. Clancy SP, Clarkson PM, DeCheke ME et al. *Effects of chromium picolinate supplementation on body composition, strength, and urinary chromium loss in football players.* *Int J Sport Nutr* 1994; 4: 142–153.
14. Lukaski HC, Siders WA, Penland JG. *Chromium picolinate supplementation in women: effects on body weight, composition, and iron status.* *Nutrition* 2007; 23: 187–195.
15. Acheson KJ, Zahorska-Markiewicz B, Pittet P et al. *Caffeine and coffee: their influence on metabolic rate and substrate utilization in normal weight and obese individuals.* *Am J Clin Nutr* 1980; 33: 989–997.
16. Greenberg AS, Shen WJ, Muliro K et al. *Stimulation of lipolysis and hormone-sensitive lipase via the extracellular signal-regulated kinase pathway.* *J Biol Chem* 2001; 30: 45456–45461.



17. Westertep-Plantenga MS. Green tea catechins, caffeine and body-weight regulation. *Physiol Behav* 2010; 100: 42–46.
18. Westertep-Plantenga MS, Lejeune MP, Kovacs EM. Body weight loss and weight maintenance in relation to habitual caffeine intake and green tea supplementation. *Obes Res* 2005; 13: 1195–1204.
19. Graham TE, Batttram DS, Dela F et al. Does caffeine alter muscle carbohydrate and fat metabolism during exercise? *Appl Physiol Nutr Metab* 2008; 33: 1311–1318.
20. Kim AR, Yoon BK, Park H et al. Caffeine inhibits adipogenesis through modulation of mitotic clonal expansion and the AKT/GSK3 pathway in 3T3-L1 adipocytes. *BMB Rep* 2016; 49: 111–115.
21. Astrup A, Toubro S, Cannon S et al. Caffeine: a double-blind, placebo-controlled study of its thermogenic, metabolic, and cardiovascular effects in healthy volunteers. *Am J Clin Nutr* 1990; 51: 759–767.
22. Borchardt RT, Huber JA Catechol O-methyltransferase. 5. Structure-activity relationships for inhibition by flavonoids. *J Med Chem* 1975; 18: 120–122.
23. Chen D, Wang CY, Lambert JD et al. Inhibition of human liver catechol-O-methyltransferase by tea catechins and their metabolites: structure-activity relationship and molecular-modeling studies. *Br J Pharmacol* 2005; 69: 1523–1531.
24. Hodgson AB, Randell RK, Jeukendrup AE. The effect of green tea extract on fat oxidation at rest and during exercise: Evidence of efficacy and proposed mechanisms. *Adv Nutr* 2013; 4: 129–140.
25. Westertep-Plantenga M, Diepvens K, Joosen AM et al. Metabolic effects of spices, teas, and caffeine. *Physiol Behav* 2006; 30: 85–91.
26. Rains TM, Agarwal S, Maki KC. Antiobesity effects of green tea catechins: a mechanistic review. *J Nutr Biochem* 2011; 22: 1–7.
27. Chen S, Osaki N, Shimotoyodome A. Green tea catechins enhance norepinephrine-induced lipolysis via a protein kinase A-dependent pathway in adipocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 2015; 461: 1–7.
28. Sakurai N, Mochizuki K, Kameji H et al. (–)-epigallocatechin gallate enhances the expression of genes related to insulin sensitivity and adipocyte differentiation in 3T3-L1 adipocytes at an early stage of differentiation. *Nutrition* 2009; 25: 1047–1056.
29. Lee MS, Kim CT, Kim Y. Green tea (–)-epigallocatechin-3-gallate reduces body weight with regulation of multiple genes expression in adipose tissue of diet-induced obese mice. *Am Nutr Metab* 2009; 54: 151–157.
30. Chen N, Bezzina R, Hinch E et al. Green tea, black tea and epigallocatechin modify body composition, improve glucose tolerance, and differentially alter metabolic gene expression in rats fed a high-fat diet. *Nutr Res* 2009; 29: 784–793.
31. Murase T, Misawa K, Haramizu S et al. Catechin-induced activation of the LKB/AMP-activated protein kinase A-dependent pathway. *Biochem Pharmacol* 2009; 1: 78–84.
32. Hursel R, Viechtbauer W, Dulloo AG et al. The effects of catechin rich teas and caffeine on energy expenditure and fat oxidation: a meta-analysis. *Obes Rev* 2011; 12: e573–e581.
33. Hursel R, Viechtbauer W, Westertep-Plantenga MS. The effects of green tea on weight loss and weight maintenance: a meta-analysis. *Int J Obes* 2009; 33: 956–961.
34. Bremer J. Carnitine – metabolism and functions. *Physiol Rev* 1983; 63: 1420–1479.
35. Fritz IB, Marquis NR. The role of acylcarnitine esters and carnitin palmitoyltransferase in the transport of fatty acyl groups across mitochondrial membranes. *Proc Nat Acad Sci USA* 1965; 54: 1226–1233.
36. Constantin-Teodosiu D, Carlin JI, Cederblad G et al. Acetyl group accumulation and pyruvate dehydrogenase activity in human muscle during incremental exercise. *Acta Physiol Scand* 1991; 143: 367–372.
37. Cha YS, Eun JS, Oh SH. Carnitine profiles during differentiation and effects of carnitine on differentiation of 3T3-L1 cells. *J Med Food* 2003; 6: 163–167.
38. Cha YS. Effects of L-carnitine on obesity, diabetes, and as an ergogenic aid. *Asia Pac J Clin Nutr* 2008; 17: 306–308.
39. Hsu CL, Yen GC. Effects of capsaicine on induction of apoptosis and inhibition of adipogenesis in 3T3-L1 cells. *J Agric Food Chem* 2007; 75: 1730–1736.
40. Yoshioka M, Lim K, Kikuzato S et al. Effects of red-pepper diet on the energy metabolism in men. *J Nutr Sci Vitaminol* 1995; 41: 647–656.
41. Fukuda N, Yoshitama A, Sugita S et al. Dietary taurine reduces hepatic secretion of cholestery ester and enhances fatty acid oxidation in rats fed a high-cholesterol diet. *J Nutr Sci Vitaminol* 2011; 57: 144–149.
42. Bonfleur ML, Borck PC, Ribeiro RA et al. Improvement in the expression of hepatic genes involved in fatty acid metabolism in obese rats supplemented with taurine. *Life Sci* 2015; 15: 15–21.
43. Rutherford JA, Spriet LL, Stellingwerff T. The effect of acute taurine ingestion on endurance performance and metabolism in well-trained cyclists. *Int J Sport Nutr Exerc Metab* 2010; 20: 322–329.
44. Park Y, Albright KJ, Liu W et al. Effect of conjugated linoleic acid on body composition in mice. *Lipids* 1997; 32: 853–858.
45. Rahman SM, Wang Y, Yotsumoto H et al. Effects of conjugated linoleic acid on serum leptin concentration, body-fat accumulation, and beta-oxidation of fatty acid in OLETF rats. *Nutrition* 2001; 17: 385–390.
46. West DB, Blohm FY, Truett AA et al. Conjugated linoleic acid persistently increases total energy expenditure in AKR/J mice without increasing uncoupling protein gene expression. *J Nutr* 2000; 130: 2471–2477.
47. Malpuech-Brugère C, Verboeket WP, Mensink RP et al. Effects of two conjugate linoleic acid isomers on body fat mass in overweight humans. *Obes Res* 2004; 12: 591–598.
48. Gaullier JM, Halse J, Hoivik HO et al. Six months supplementation with conjugated linoleic acid induces regional-specific fat mass decreases in overweight and obese. *Br J Nutr* 2007; 97: 550–560.
49. Larsen TM, Toubro S, Astrup A. Efficacy and safety of dietary supplements containing CLA for the treatment of obesity: evidence from animal and human studies. *J Lipid Res* 2003; 44: 2234–2241.
50. Maeda H, Hosokawa M, Sashima T et al. Fucoxanthin from edible seaweed, *Undaria pinnatifida*, shows antiobesity effect through UCP1 expression in white adipose tissues. *Biochem Biophys Res Commun* 2005; 332: 392–397.
51. Maeda H, Hosokawa M, Sashima T et al. Fucoxanthin and its metabolite, fucoxanthinol, suppress adipocyte differentiation in 3T3-L1 cells. *Int J Mol Med* 2006; 18: 147–152.
52. Abidov M, Ramazanov Z, Seifulla R et al. The effects of Xanthigen in the weight management of obese premenopausal women with non-alcoholic fatty liver disease and normal liver fat. *Diabetes Obes Metab* 2010; 12: 72–81.
53. Insel PA, Ostrom RS. Forskolin as a tool for examining adenylyl cyclase expression, regulation, and G protein signaling. *Cell Mol Neurobiol* 2003; 23: 305–314.
54. Litosch I, Hudson TH, Mills I et al. Forskolin as an activator of cyclic AMP accumulation and lipolysis in rat adipocytes. *Mol Pharmacol* 1982; 22: 109–115.

55. Godard MP, Johnson BA, Richmond SR. Body composition and hormonal adaptations associated with forskolin consumption in overweight and obese men. *Obes Res* 2005; 13: 1335–1343.
56. Chuah LO, Ho WJ, Beh BK et al. Updates on antiobesity effects of garcinia origin (–)-HCA. *Evid Based Complement Altern Med* 2013; 2013: 1–17.
57. Kim MS, Kim JK, Kwon DJ et al. Anti-adipogenic effects of Garcinia extract on the lipid droplet accumulation and the expression of transcription factor. *Biofactors* 2004; 22: 193–196.
58. Kim YJ, Kim KY, Kim MS et al. A mixture of the aqueous extract of Garcinia cambogia, soy peptide and L-carnitine reduces the accumulation of visceral fat mass in rats rendered obese by a high fat diet. *Genes Nutr* 2008; 2: 353–358.
59. Keithley JK, Swanson B. Glucomannan and obesity: a critical review. *Altern Ther Health Med* 2005; 11: 30–34.
60. Keithley JK, Swanson B, Mikolaitis SL et al. Safety and efficacy of glucomannan for weight loss in overweight and moderately obese adults. *J Obes* 2013; 2013, 610908, doi: 10.1155/2013/610908.
61. Onakpoya I, Posadzki P, Ernst E. The efficacy of glucomannan supplementation in overweight and obesity: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *J Am Col Nutr* 2014; 33: 70–78.
62. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to konjac mannan (glucomannan) and reduction of body weight (ID 854, 1556, 3725), reduction of post-prandial glycaemic responses (ID 1559), maintenance of normal blood glucose concentrations (ID 835, 3724), maintenance of normal (fasting) blood concentrations of triglycerides (ID 3217), maintenance of normal blood cholesterol concentrations (ID 3100, 3217), maintenance of normal bowel function (ID 834, 1557, 3901) and decreasing potentially pathogenic intestinal microorganisms (ID 1558) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006. *EFSA J* 2010; 8:1798.
63. Hwang JT, Kim SH, Lee MS et al. Anti-obesity effects of ginsenoside Rh2 are associated with the activation of AMPK signaling pathway in 3T3-L1 adipocyte. *Biochem Biophys Res Commun* 2007; 28: 1002–1008.
64. Bunchorntavakul C, Reddy KR. Review article: Herbal and dietary supplement hepatotoxicity. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 37: 3–17.
65. Kalman DS, Colker CM, Shi QH et al. Effects of a weight-loss aid in healthy overweight adults. *Curr Ther Res* 2000; 61: 199–205.
66. Bent S, Padula A, Neuhaus J. Safety and efficacy of Citrus aurantium for weight loss. *Am J Cardiol* 2004; 94: 1359–1361.
67. Stohs SJ, Preuss HG, Shara M. A review of the human clinical studies involving Citrus aurantium (bitter orange) extract and its primary protoalkaloid p-synephrine. *Int J Med Sci* 2012; 9: 527–538.
68. Kaats GR, Miller H, Preuss HG et al. A 60day double-blind, placebo-controlled safety study involving Citrus aurantium (bitter orange) extract. *Food Chem Toxicol* 2013; 55: 358–362.
69. Shara M, Stohs SJ, Mukattash TL. Cardiovascular Safety of Oral p-Synephrine (Bitter Orange) in Healthy Subjects: A Randomized Placebo-Controlled Cross-over Clinical Trial. *Phytother Res* 2016; 30: 842–847.
70. Stohs SJ. Assessment of the adverse event reports associated with Citrus aurantium (bitter orange) from April 2004 to October 2009. *J Funct Foods* 2010; 2: 235–238.
71. Bredsdorff L, Wedeby EB, Nikolov NG et al. Raspberry ketone in food supplements – high intake, few toxicity data – a cause for safety concern? *Regul Toxicol* 2015; 73: 196–200.
72. Park KS. Raspberry ketone increases both lipolysis and fatty acid oxidation in 3T3-L1 adipocytes. *Planta Med* 2010; 76: 1654–1658.
73. Park KS. Raspberry ketone, a naturally occurring phenolic compound, inhibits adipogenic and lipogenic gene expression in 3T3-L1 adipocytes. *Pharm Biol* 2015; 53: 870–875.
74. Zheng EX, Navarro VJ. Liver injury from herbal, dietary, and weight loss supplements: a review. *J Clin Translat Hepatol* 2015; 3: 93–98.
75. Chitturi S, Farrell GC. Hepatotoxic slimming aids and other herbal hepatotoxins. *J Gastroenterol Hepatol* 2008; 23: 366–373.
76. Johnston DI, Chang A, Viray M et al. Hepatotoxicity associated with the dietary supplement OxyELITE Pro™ – Hawaii, 2013. *Drug Test Analysis* 2016; 8: 319–327.
77. Han D, Matsumaru K, Rettori D et al. Usnic acid-induced necrosis of cultured mouse hepatocytes. Inhibition of mitochondrial function and oxidative stress. *Biochem Pharmacol* 2004; 67: 439–451.
78. Krishna YR, Mittal V, Grewal P et al. Acute liver failure caused by »fat burners« and dietary supplements. A case report and literature review. *Can J Gastroenterol* 2011; 25: 157–160.
79. Grieco A, Miele L, Pompili M et al. Acute hepatitis caused by a natural lipid-lowering product: when »alternative« medicine is no »alternative« at all. *J Hepatol* 2009; 50: 1273–1277.
80. Mazzanti G, Menniti-Ippolito F, Moro PA et al. Hepatotoxicity from green tea: a review of the literature and two unpublished cases. *Eur J Clin Pharmacol* 2009; 65: 331–341.
81. Schmidt M, Schmitz HJ, Baumgart A et al. Toxicity of green tea extracts and their constituents in rat hepatocytes in primary culture. *Food Chem Toxicol* 2005; 43: 307–314.
82. Schoepfer AM, Engel A, Fattinger K et al. Herbal does not mean innocuous. Ten cases of severe hepatotoxicity associated with dietary supplements from Herbalife products. *J Hepatol* 2007; 47: 521–526.
83. Fong TL, Klontz KC, Canas-Coto A et al. Hepatotoxicity due to hydroxycut: a case series. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 1561–1566.
84. Lunsford KE, Bodzin AS, Reino DC et al. Dangerous dietary supplements: Garcinia cambogia-associated hepatic failure requiring transplantation. *World J Gastroenterol* 2016; 22: 10071–10076.
85. Yen M, Ewald MB. Toxicity of weight loss agents. *J Med Toxicol* 2012; 8: 145–152.
86. Grundlingh J, Dargan PI, El-Zanfaly M et al. 2,4-Dinitrophenol (DNP): a weight loss agent with significant acute toxicity and risk of death. *J Med Toxicol* 2011; 7: 205–212.
87. Chen YC, Fang JT, Chang CT et al. Thyrotoxic periodic paralysis in a patient abusing thyroxine for weight reduction. *Ren Fail* 2001; 23: 139–142.
88. Hartung B, Schott M, Daldrop T et al. Lethal thyroid storm after uncontrolled intake of liothyronine in order to lose weight. *Int J Legal Med* 2010; 124: 637–640.
89. Tang MHY, Chen SPL, Ng SW et al. Case series on a diversity of illicit weight-reducing agents: from the well known to the unexpected. *Br J Clin Pharm* 2011; 71: 250–253.
90. Lisi A, Hasick N, Kazlauskas R et al. Studies of methylhexanamine in supplements and geranium oil. *Drug Test Analysis* 2011; 3: 873–876.

