

Mogućnost primene biljnih droga i sastojaka biljaka za regulaciju povećane telesne mase

Nada Kovačević*, Tatjana Kundaković

Univerzitet u Beogradu – Farmaceutski fakultet, Katedra za farmakognoziju, Vojvode Stepe 450, Beograd

Kratak sadržaj

U tretmanu gojaznosti, najvažniji cilj je smanjiti unos hranljivih materija i/ili povećati potrošnju energije. Postoje različiti načini kako se to može postići: smanjenje apetita, uzimanje manje količine hrane ili hrane sa manjom nutritivnom (energetskom) vrednošću. Takođe, moguće je i smanjiti apsorpciju hranljivih sastojaka iz digestivnog trakta.

Hrana sa više dijetnih vlakana (povrće, voće), ili proizvodi sa derivatima celuloze, pektinom, biljnim sluzima ili gumama (agensi koji povećavaju zapreminu) mogu da utiču na zapreminu hrane koja se uzima tokom obroka. To se događa zbog osobine ovih sastojaka da bubre u želucu i crevima i daju osećaj sitosti. S druge strane, veći deo ovih materija se sastoji iz nesvarljivih ugljenih hidrata, što utiče na volumen i skraćuje vreme zadržavanja sadržaja u crevima. Sredstva za povećanje zapremine imaju mali efekat na transport u tankom crevu, ali utiču na transport u kolonu. Pored toga, polisaharidi iz biljaka se mogu delimično rastvoriti u vodi i formirati viskozan rastvor, koji će obložiti intestinalnu sluznicu i smanjiti resorpciju hranljivih sastojaka iz hrane. Dalje, za regulaciju telesne mase, mogu biti korišćeni stimulatívni laksansi (biljne droge sa antranoidima). Koriste se same ili sa drugim biljnim drogama koje poboljšavaju varenje, ali i sa diureticima. Veliki broj biljnih čajeva, instant čajeva ili kapsula sa ovakvom kombinacijom sastojaka može se naći na tržištu. Upotreba ovakvih proizvoda, u kombinaciji sa niskokaloričnom ishranom, može biti efikasna, ali nekontrolisana i duga primena donosi određene opasnosti (npr. disbalans elektrolita).

Neki prirodni proizvodi i preparati se mogu koristiti za ubrzavanje metaboličkih procesa, naročito metabolizma lipida (povećavaju termogenezu). U poslednje vreme, proizvodi sa kofeinom, efedrinom, bromelainom, lecitinom ili karnitinom, veoma su popularni kao dodatak tretmanu za regulaciju telesne mase. Nova istraživanja pokazuju

da neka prirodna jedinjenja (*cis* izomer gugalsterona) mogu ispoljiti efekat na mršavljenje inhibicijom diferencijacije preadipocita, indukujući apoptozu, kao i ubrzavajući lipolizu razvijenih adipocita.

Određeni biljni proizvodi umanjuju apetit (droge sa taninima, velike količine gorkih materija...) tako što deluju na sluznicu želuca. U poslednje vreme, međutim, mnogo više se govori o supstancama prirodnog porekla koje mogu da smanje apetit centralnim delovanjem i utiču na osećaj sitosti i gladi. Neke od tih supstanci se mogu naći u nekim cvetovima i plodovima (hidroksilimunska kiselina, *p*-sinefrin) ili u nekim masnim uljima (pinolenska kiselina iz semena *Pinus koraiensis*) i mogu se bezbedno koristiti u tačno određenim dozama. Neka druga jedinjenja su veoma moćna sredstva za supresiju apetita tako što deluju na hipotalamus (steroidni glukozidi iz *Hoodia sp.*) sa nedovoljnom potvrdom o bezbednosti primene u tretmanima za gubitak mase koje planira sam korisnik.

Ključne reči: gojaznost, sastojci biljaka, uticaj na varenje i resorpciju, uticaj na metaboličke procese, smanjenje apetita.

* Kovačević N., Tel. +381113951399; Fax. +381113972840;
E-mail. nada.kovacevic@pharmacy.bg.ac.rs.

Uvod

Različiti su pristupi definisanju gojaznosti: da li je to povećanje telesne mase ili samo povećanje masnog tkiva ili nepravilan raspored masnog tkiva, ili je to „varijacija *body mass index*-a (BMI) ili masnog tkiva između pojedinaca?“. Da li je bolje reći da je svaka gojaznost bolest ili to nije dobro? U svakom slučaju, činjenica je da gojaznost u svetu poprima razmere epidemije, skoro podjednako u razvijenim i u srednje razvijenim zemljama. Smatra se da preko 1,7 milijardi ljudi u svetu ima problem prekomerne mase. U SAD 71% odraslog stanovništva pripada kategoriji „prekomerna telesna masa“. Uzroci su svakako različiti: genetska predispozicija, neadekvatna hrana i ishrana, smanjena fizička aktivnost, novi stil rada i života ili metabolički problemi. Posledice su, takođe, brojne pošto je gojaznost prepoznata kao faktor rizika za: kardiovaskularna oboljenja (povišen krvni pritisak, povišen nivo lipida i holesterola u krvi, aterosklerotične promene), dijabetes tipa II, inflamatorna oboljenja, osteoartritis, disfunkciju respiratornog sistema, apneu tokom

spavanja, a sve više se povezuje i sa pojavom određenih vrsta karcinoma (1,2,3).

Klasični pristup je da se poremećaji telesne mase javljaju u blažem obliku (estetski problemi), srednje izraženom obliku (uticaj na fiziološke procese, rizik za pojedina oboljenja) i izraženom obliku što se smatra oboljenjem.

Ako sagledavamo ulogu prirodnih proizvoda u regulaciji povišene telesne mase, sigurno je da oni mogu biti korišćeni samo kada je telesna masa blago povećana, odnosno mogu se koristiti preventivno, da ne dođe do značajnih poremećaja.

Nikako ne mogu biti korišćeni samostalno kod izraženih problema i kada je potreban medikamentozni tretman. Ne mogu se koristiti za lečenje patološke gojaznosti. Tada mogu biti dodatak osnovnoj terapiji, ali samo na osnovu preporuke i uz kontrolu lekara i nutricioniste koji su zaduženi za pacijenta.

Ono što je posebno zadovoljavajuće, jesu novija saznanja da čak i blago smanjenje povećane telesne mase (5-10% od početne mase) značajno utiče na opšte zdravlje organizma. Postepeni i blaži efekti ostvareni su kroz dugotrajni tretman i treba da budu realni ciljevi u programima mršavljenja. Dugotrajno i postepeno smanjenje povišene telesne mase ima i neke loše efekte: nezadovoljstvo pojedinca, izostanak suštinske promene ishrane, pre svega, ali i promene stila života i rada. Ipak, strateški posmatrano, upravo ovakav pristup je i najvažniji i za prevenciju i saniranje blažih oblika gojaznosti. Upravo za ovakav pristup tretmanu gojaznosti (dugotrajan i postepen) najviše se i koriste prirodni proizvodi, najčešće kategorisani kao dijetetski suplementi (po našem pravilniku kao dodaci ishrani).

S druge strane, dugotrajna primena određenih proizvoda donosi i veliku odgovornost proizvođača i regulatornih tela da procene i obezbede njihovu potpunu bezbednost. To se odnosi i na suštinska razmatranja mehanizma delovanja određenih supstanci i potencijalne rizike koje dugotrajna primena može doneti kroz blage, ali dugotrajne neželjene reakcije. Ovakve procene i obavljaju naučni timovi EFSA (Evropske agencije za bezbednost hrane; European Food Safety Authority) (4). Njihova je procena i odluka koji proizvodi i ekstrakti se mogu primenjivati u definisanim dozama, tokom određenog perioda. Konkretni proizvod koji se nađe na tržištu uvek treba da sadrži podatke o kontraindikacijama, neželjenim reakcijama i interakcijama aktivnih sastojaka sa drugim namirnicama ili lekovima; ovakvi efekti često nisu povezani sa njihovom količinom u jednoj dozi, pogotovo kada se radi o dugoj izloženosti (ili bar nema dovoljno dokaza, pa se smatra da je bolje navesti sve potencijane opasnosti i rizike). Uloga proizvođača je da poštuje zaključke naučnih i regulatornih timova i da u svakom trenutku obezbedi potpune informacije o proizvodu, ali pre svega, da u svakom trenutku obezbedi

proizvode definisanog i stalnog kvaliteta. Problemi koji se javljaju i neželjene reakcije su, veoma često, posledica onečišćenja sirovine i poluproizvoda (rezidue pesticida, teški metali), nedovoljno kvalitetnog i standardizovanog proizvodnog procesa i sl. Ovde, svakako, ne treba spominjati namerno dodavanje sintetskih supstanci prirodnim proizvodima (bez njihovog deklarisanja) u cilju poboljšanja efikasnosti samog proizvoda, pošto takve radnje pripadaju domenu krivičnog dela.

Ono što farmaceuti u apotekama, koji su svakodnevno u kontaktu sa osobama koje žele da pristupe tretmanu gojaznosti, treba da obezbede jeste: razumevanje da se problem može rešiti samo kompleksnim pristupom, pre svega primenom određenog režima ishrane i primenom odgovarajuće fizičke aktivnosti. Primena biljnih proizvoda može samo upotpuniti ovaj program i dovesti do postepenih efekata smanjenja telesne mase. Takođe, farmaceuti treba da znaju da su proizvodi namenjeni za primenu kod zdravih, odraslih gojaznih osoba, u preporučenim dozama i na preporučeni način; deca mlađa od 12 godina ne treba da koriste ove proizvode bez odgovarajućeg stručnog nadzora. Primena kod bolesnih osoba, hroničnih bolesnika, značajno povećava rizik od pojave neželjenih reakcija i interakcija sa lekovima koje redovno koriste, što može da bude veoma opasno.

U tretmanu gojaznosti, najvažniji cilj je smanjiti unos hranljivih materija i/ili povećati potrošnju kalorija. Smanjeni unos hranljivih materija može se postići: smanjenjem apetita, uzimanjem manje količine hrane ili hrane sa manjom nutritivnom (energetskom) vrednošću. Takođe, moguće je i smanjiti resorpciju hranljivih sastojaka iz digestivnog trakta. Postoje određeni prirodni proizvodi koji svoje efekte na povišenu telesnu masu ostvaruju upravo na ovaj način. Druga grupa proizvoda je bazirana na sirovinama i sastojcima iz prirode koji utiču na metaboličke procese i povećavaju količinu oslobođene energije. Trećoj grupi pripadaju jedinjenja i prirodne sirovine koje ih sadrže, a koje imaju uticaj na supresiju gladi. O njima će u nastavku i biti najviše govora.

Uticaj na varenje i resorpciju

Hrana sa više dijetnih vlakana (povrće, voće) ili proizvodi sa derivatima celuloze, pektinom, biljnim sluzima ili gumama (agensi koji povećavaju zapreminu) mogu da utiču na zapreminu hrane koja se uzima tokom obroka. To se događa zbog osobine ovih sastojaka da bubre u želucu i crevima i daju osećaj sitosti.

Takođe, određeni deo ovih materija sastoji se iz nesvarljivih ugljenih hidrata, što utiče na volumen i skraćuje vreme zadržavanja sadržaja u crevima. Sredstva za povećanje zapremine imaju mali efekat na transport u tankom

crevu, ali utiču na transport u debelom crevu mehaničkim pritiskom na zid creva i pojačavanjem peristaltike. Ubrzano pasažiranje hrane kroz creva i brzo izbacivanje iz organizma, umanjuje mogućnost iskorišćenja i resorpcije hranljivih materija. Slično deluju i zapremski laksansi, a iste materije se koriste i za ove namene. Razlikuju se samo doze koje se primenjuju kod prevencije gojaznosti i kod akutnih opstipacija. Inače, prema EFSA, namirnice koje su deklarirane kao „bogat izvor vlakana” sadrže 6 g vlakana/100 g. Krupa pšenice, *Triticum aestivum*, Poaceae se obrađuje i odvaja od ovojnica (mekinje). Mekinje predstavljaju „izvor dijetnih vlakana” (3 g vlakana/100 g zrna ili 1,5 g vlakana/100 kcal). Hleb pripremljen od celog zrna pšenice prosečno sadrži 6,7 g vlakana/100 g (4).

Prosečna preporučena doza dijetnih vlakana je 25-30 g na dan; žene srednjih godina treba da konzumiraju 25 g vlakana na dan, a muškarci oko 38 g. Proizvodi na bazi dijetnih vlakana uzimaju se pre obroka sa dosta tečnosti (najmanje 30 ml vode na 1 g vlakana). Preventivno, preporučuje se primena 2 g vlakana da dan. Najvažnija neželjena reakcija prilikom primene ovih materija predstavlja mogućnost formiranja gasova u debelom crevu (bakterijska razgradnja vlakana). Može doći i do pojave podrigivanja i nadutosti tokom prve 2-3 nedelje primene vlakana. Na ove neprijatnosti treba upozoriti korisnike. Ovi simptomi nestaju kada se intestinalna flora stabilizuje (4,5,6,7,8).

Kao najvažniji primer nesvarljivih prirodnih vlakana animalnog porekla, treba spomenuti hitozan. Hitozan (deacetelovani derivati hitina) se dobija od ljuštura rakova (škampi i kraba). Pozitivno elektronsko naelektrisanje hitozana omogućava vezivanje lipida preko njihovog dela koji nosi negativno naelektrisanje. Dolazi do formiranja hitozan-lipidnog gela. Onemogućeno je varenje i resorpcija masnih materija, već se one izbacuju iz organizma fecesom. Potvrđeno je da vitamin C poboljšava sposobnost hitozana da umrežuje lipide.

Polisaharidi biljaka se mogu delimično rastvoriti u vodi i formirati viskozni rastvor, koji oblaže intestinalnu sluzokožu i smanjuje resorpciju hranljivih sastojaka iz hrane. Najvažniji primer za ovakvu primenu je guar galaktomanan (*Cyamopsis tetragonolobus*) koji se primenjuje po 5 g pojedinačne doze i 15 g dnevne doze (9). Više nego ostali polisaharidi, guar galaktomanan može uticati na resorpciju, glukoze na primer, ali i lekova iz digestivnog trakta.

Za regulaciju telesne mase, mogu biti korišćeni stimulatívni laksansi (najčešće biljne droge sa antranoidima). Koriste se same droge, ekstrakti ili koncentrovani, prečišćeni ekstrakti. Bez obzira na to koja droga se koristi, poznato je da terapijska doza antranoida koja se koristi kod akutne opstipacije, iznosi (10)15-30 mg. Proizvodi koji se koriste za tretman gojaznosti treba da sadrže manje od 10 mg antranoida u dnevnoj dozi i da se ne koriste duže od 10-

14 dana. Njihova primena može dovesti do „lenjosti creva” i gubitka prirodnog refleksa defekacije. Potencijalno može dovesti do disbalansa elektrolita, pa o tome treba upozoriti korisnike (10,11,12,13,14,15,16).

Biljne sirovine laksantnog delovanja se, često, kombinuju sa drugim biljnim drogama koje poboljšavaju varenje (list nane i matičnjaka, cvet kamilice, plodovi kima i korijandera), ali i sa diureticima (list breze, herba sitnice, cvet lipa ...). Obično se ovakve kombinacije pojavljuju na tržištu u obliku „čajeva za mršavljenje”, a sve više i kao mešavina ekstrakata u doziranim farmaceutskim oblicima. Upotreba ovakvih proizvoda, u kombinaciji sa niskokaloričnom ishranom i redukcionim dijetama, može biti efikasna, ali nekontrolisana i duga primena donosi određene opasnosti (npr: disbalans elektrolita). Primena ovakvih kombinacija je kontraindikovana kod bolesnika sa kardiovaskularnim poremećajima, naročito ako primenjuju antiaritmike i kardiotonike.

Uticaj na metaboličke procese i termogenezu

Poslednjih decenija tretmani gojaznosti redovno obuhvataju i primenu proizvoda koji utiču na metaboličke procese, pre svega na metabolizam masti. Novija istraživanja ukazuju na nova prirodna jedinjenja koja utiču na adipocite. Tako, potvrđeno je da ksantohumol, flavonoid iz šišarica hmelja *Humulus lupulus*, u kombinaciji sa honokiolom, lignanom iz magnolije, *Magnolia officinalis*, značajno utiču na apoptozu adipocita (17). Steroid iz *Commiphora mukul*, *cis* izomer gugalsterona, sprečava prevođenje preadipocita u adipocite, intenzivira apoptozu i lipolizu zrelih adipocita (18). Ipak, proizvodi za mršavljenje, uglavnom, sadrže poznate supstance pojedinačne ili u kombinaciji: lecitin, karnitin, bromelain, purinski alkaloid – kofein. Efedrin, kao veoma potentna supstanca ne može se naći u suplementima, ni kao pojedinačna supstanca, ni kao ekstrakt herbe efedre, *Ephedra sinica*, a pogotovo ne u kombinaciji sa kofeinom (kofein 600 mg; efedrin 60 mg na dan), iako su upravo ovakve kombinacije dovodile do veoma dobrih rezultata redukcije telesne mase (19).

Oralna primena efedrina, ekstrakata i biljnih droga koje ga sadrže značajno umanjuje pasażiranje hrane, naročito iz želuca, što dovodi do smanjenog osećaja gladi. Efedrin poboljšava lipolizu (utiče na oslobađanje norepinefrina iz simpatičkih nervnih završetaka), inhibira lipogenezu, reguliše termogenezu. l-Efedrin je stimulator β_3 -adrenergičkih receptora u smeđem adipoznom tkivu, zatim dovodi do povećane akumulacije cAMP i aktivnosti protein kinaze A što za posledicu ima pojačanu lipolizu. d-Efedrin je stimulator β_3 -adrenergičkih receptora u belom adipoznom tkivu, što za posledicu ima smanjeno preuzimanje glukoze. Ovakvo delovanje efedrina se može koristiti

samo pod stručnim nadzorom; preparati iz grupe dijetetskih suplemenata na bazi *Ephedrae herba* su zabranjeni od strane FDA, zbog nedovoljno pouzdanog doziranja i potencijanih neželjenih reakcija (FDA Acts to Seize Ephedra-Containing Dietary Supplements; www.fda.gov), bilo u obliku monokomponentnih proizvoda ili u kombinaciji sa kofeinom ili ekstraktima kofeinskih droga.

Ekstrakti zelenog čaja - kofein

Eksperimentalno je potvrđeno i publikovano u velikom broju radova da kofein utiče na termogenezu, lipolizu i oksidaciju masti (npr. 20,21). Kofein je antagonist adenoзина. Reguliše aktivnost lipoproteinske lipaze u visceralnim adipocitima i intenzivira lipolizu. U kurama mršavljenja koristi se i do 600 mg kofeina na dan. Kofein se može koristiti kao čista supstanca ili kao sastojak biljnih droga i njihovih ekstrakata. Najčešće se radi o zelenom čaju i listu zelenog čaja, ali danas su popularni i proizvodi na bazi zelene kafe ili guarane.

Ako govorimo o zelenom čaju, pored purinskih derivata i neki drugi sastojci (polifenoli; *epi-galokatehin-3-galat* - EGCG), imaju pozitivan efekat na regulaciju povećane telesne mase. Međutim, nekoliko slučajeva hepatotoksičnosti u Španiji i Francuskoj su uslovile kompletnu reviziju svih preparata zelenog čaja od strane naučnog komiteta EFSA.

Najčešće se koristi zeleni čaj, nefermentisani mladi list *Camellia sinensis* (syn. *Camellia thea*, *Thea sinensis*, *Thea viridis*; Theaceae). Takođe, koriste se i suvi ekstrakti zelenog čaja, pripremljeni od vodenog infuza ili etanolno-vodenog ekstrakta (koncentrovani da sadrže 40-50% suvog ostatka). Komercijalni preparati imaju značajan sadržaj polifenola (60-80%) sa dominantnim EGCG.

Za tretman povećane telesne mase, koristi se najmanje 150 mg kofeina, 115-270 mg EGCG i 375 mg katehina (dnevna doza odgovara 1 - 3 šolje čaja). Detaljnom analizom svih dostupnih podataka, došlo se do zaključka da preparate na bazi ekstrakata zelenog čaja, treba uzimati posle obroka; hepatotoksičnost je bila povezana sa primenom na „prazan želudac”. Granice bezbednog unosa su definisane kao 40 to 50 mg EGCG/kg/na dan kada se primenjuju tokom 13 nedelja. Svi vodeni ekstrakti pripremljeni na tradicionalni način pripreme čaja, kao i suvi ekstrakti dobijeni od njih bezbedni su za primenu (nivo A). Ostali ekstrakti se mogu koristiti, ali treba nastaviti sa monitoringom neželjenih reakcija i drugim ispitivanjima (nivo B) (4, 20,21).

Garsinija - hidroksilimunska kiselina

Hidroksilimunska kiselina je derivat limunske kiseline. Uobičajeni je sastojak nekih tropskih biljaka (garsinija, *Garcinia cambogia*; hibiskus, *Hibiscus sabdariffa*) (22). Ispitivanja na eksperimentalnim životinjama, kao i neki laboratorijski testovi ukazuju da ova supstanca, potencijalno, može uticati na metabolizam lipida (23). Neki autori smatraju da hidroksilimunska kiselina kompetitivno inhibira ekstramitohondrijalni enzim adenozin trifosfat-citrat(pro-3S)-liazu, koji, kako se pretpostavlja, ima značajnu ulogu u inhibiciji „*de novo*” lipogeneze. Ovakva saznanja su i bila osnova da se ova prirodna supstanca nađe u brojnim proizvodima, uglavnom iz kategorije dijetetskih suplemenata, koji se koriste za regulaciju povećane telesne mase. Detaljnije kliničke studije, međutim, nisu potvrdile ovakve efekte, ni na gubitak telesne mase, kao ni na redukciju depoa masti (24). Na osnovu drugih istraživanja *in vitro*, utvrđeno je da (2S,3R) - hidroksilimunska kiselina ima svojstvo inhibitora pankreasne alfa-amilaze i crevne alfa-glukozidaze, što može značajno uticati, pre svega na varenje, a kasnije i na metabolizam ugljenih hidrata (22).

Kao sastojak biljnih dodataka ishrani najčešće se koristi ekstrakt pulpe ploda garsinije (5-6:1; standardizovan na 60% kalcijumove soli hidroksilimunske kiseline). Doze nisu definisane. U kliničkim studijama su korišćene doze ekstrakta od 1500-4667 mg/dnevno (25-78 mg/kg/dnevno), što odgovara oko 900 do 2800 mg/dnevno (15-47 mg/kg/dnevno) hidroksilimunske kiseline.

Primena ovih proizvoda je kontraindikovana kod osoba sa poznatom preosetljivošću na biljke i sastojke biljaka. Proizvodi koji sadrže ove ekstrakte treba da imaju upozorenje da potencijalno mogu štetno delovati na jetru i da osobe sa hroničnim oboljenjima jetre ne treba da ih koriste. Takođe, u nekim testovima na eksperimentalnim životinjama uočena je pojava atrofije testisa (25).

Neželjene reakcije koje prate primenu proizvoda koji sadrže hidroksilimunsku kiselinu su: glavobolja, vrtoglavica, suvoća usta i gastrointestinalne tegobe, kao što su mučnina i dijareja (24). Bezbednost primene još uvek nije utvrđena, pa se ne preporučuje u toku trudnoće i laktacije, kao ni hroničnim bolesnicima bez nadzora lekara.

Supresija osećaja gladi

Od davnina je poznato da prekomerna primena izrazito gorkih ili oporih sredstava može dovesti do smanjenja ili prestanka gastrične sekrecije i gubitka apetita. Ovakvi efekti se ostvaruju direktnim delovanjem sastojaka na sluzokožu

želuca. Smanjenje osećaja gladi se može postići drugačijim mehanizmom: npr. delovanjem na hipotalamus, oslobađanjem hormona holecistokinina.

Neke supstance, kao što su efedrin, kofein, hidroksilimunska kiselina pored uticaja na metabolizam lipida, ostvaruju uticaj i na supresiju osećaja gladi. Njihovi efekti na regulaciju telesne mase i raspored masnog tkiva su rezultat objedinjenih aktivnosti.

5-Hidroksitriptofan jeste prirodni prekursor serotonina. Smatra se da može delovati na migrenu, depresiju, pa i suprimirati osećaj gladi. Zbog ozbiljnih neželjenih reakcija, njegova primena u dodacima ishrani nije prepoznata kao bezbedna.

Hoodia gordonii

Hoodia gordonii (Apocynaceae) je sukulentna biljka koja raste u Južnoj Africi. Tradicionalno se koristi za supresiju apetita. Zbog ovakve tradicionalne primene, proizvođači su počeli da je dodaju proizvodima za regulisanje telesne mase. Ovakvi efekti su povezani sa supstancom P57AS3 (P57) identifikovanom kao oksipregnanski, steroidni glukozid. Nema dovoljno validnih informacija o njegovom delovanju na čoveka. U eksperimentima na životinjama je potvrđeno da deluje na nivou hipotalamusa, ali i da dovodi do supresije гастриčne sekrecije. Ne zna se puno o intestinalnom transportu ove supstance, njenoj stabilnosti, interakcijama sa enzimima i drugim lekovima. Poznato je da se lako metaboliše u jetri. Na osnovu dostupnih podataka, a i zbog prijave neželjenih reakcija tokom ispitivanja, zaključeno je da nema dovoljno podataka koji bi podržali primenu ove biljke i supstance u bezbednim programima za regulaciju telesne mase (FDA) (26,27).

Gorka narandža - *para* – sinefrin

Perikarp nezrelih plodova gorke narandže, *Citrus aurantium* ssp. *aurantium* (syn. *C. aurantium* ssp. *amara*, Rutaceae) sadrži feniletilaminske alkaloidne. Kao značajniji se izdvaja *para*-sinefrin (*p*-sinefrin) u količini 0,25-0,35%. Biljka sadrži samo (-)-*p*-sinefrin izomer, a (+)-*p*-sinefrin enantiomer se pojavljuje tek tokom procesa prerade (zbog visoke temperature i dugog procesa zagrevanja). Takođe, neki autori tvrde da gorka narandža sadrži i *meta*-sinefrin (*m*-sinefrin), ali u značajno manjoj količini (tragovi). *m*-Sinefrin ili neo-sinefrin su sinonimi za sintetsku supstancu fenilefrin (INN). Ovakvi podaci su važni za kontrolu proizvoda na tržištu jer prisustvo značajnije količine *meta* izomera treba da bude detaljnije proverena zbog verovatnog dodavanja sintetske komponente.

Inače, kao sastojak dodataka ishrani koristi se osušeni perikarp nezrelih i zrelih plodova ili celi nezreli plodovi. Obično se priprema alkoholno-vodeni ekstrakt koji je, najčešće, standardizovan na 6% *p*-sinefrina.

U tradicionalnoj medicini evropskih zemalja, najčešće su se koristili tinktura i tečni ekstrakt osušenog perikarpa narandže, ređe vodeni infuz. Ovi preparati su se, uglavnom, koristili za stimulaciju apetita i kod dispepsije za bolje varenje hrane. Preporučena dnevna doza iznosi 4-6 g perikarpa, 2-3 g tinkture i 1-2 g ekstrakta.

U odnosu na tradicionalnu primenu, danas se dodaci ishrani koji sadrže ekstrakte perikarpa gorke narandže koriste upravo za suprotne indikacije; za supresiju apetita radi regulisanja povišene telesne mase. Kao i drugi biogeni amini, po intenzitetu značajno slabije, *p*-sinefrin deluje kao agonist alfa- i beta-adrenergičnih receptora. Utiče na fizičku snagu i povećava mišićnu masu. Uticajem na beta-receptore u hipotalamusu dovodi do supresije apetita.

Proizvodi za regulisanje telesne mase, najčešće, sadrže 100-200 mg ekstrakta, što predstavlja 6-40 mg *p*-sinefrina po dozi.

Brojne studije i procene bezbednosti primene *p*-sinefrina rađene su proteklih decenija. Status sirovine i ekstrakata je različit u različitim zemljama, a često i nedosledan u različitim aktima iste zemlje. Činjenica je da, kao i svi biogeni amini, sinefrin može da utiče na kardiovaskularni sistem (povišeni pritisak, ubrzan rad srca), naročito kod hroničnih bolesnika. Takođe je činjenica da 30 mg sinefrina (koliko sadrži 500 mg ekstrakta) sadrži 1-2 l ceđenog soka od narandže; 0,1-0,4 l ceđene mandarine; 8-12 g suvog perikarpa koji se tradicionalno koristi.

EFSA je, posle detaljnih razmatranja, dala preporuku da proizvodi za regulisanje telesne mase u dnevnoj dozi mogu da sadrže do 20 mg *p*-sinefrina. Takođe, praćenje i ispitivanje bezbednosti primene treba da bude nastavljeno (nivo bezbednosti B). Ovi proizvodi su namenjeni zdravim, gojaznim osobama. Hronični bolesnici ne treba da ih koriste, a ako i pored upozorenja to žele treba ih upozoriti da budu u kontaktu sa lekarom. Kontraindikovana je i primena kod osoba preosetljivih na biljke i sastojke biljaka.

Nije preporučeno kombinovati ekstrakte perikarpa gorke narandže sa biljnim ekstraktima koji sadrže purinske derivate i/ili ekstrakte *Ephedrae herba* (4, 19).

Pinjole - pinolenska kiselina

Pinjole se koriste u ishrani evropskih i azijskih naroda još od paleolita. Dodaju se mesu, ribi i jelima od povrća. U Italiji su osnovna komponenta pesto sosa. Ljuska mora da bude uklonjena da bi se seme koristilo u ishrani. Pinjole

su, u stvari, semena šišarki određenih vrsta borova. Sadrže smešu različitih proteina, dijetna vlakna i lipide; sadrže i vitamin B1. Lipidi su sačinjeni uglavnom od nezasićenih masnih kiselina (92%). Sastav masnih kiselina je sledeći: linolenska kiselina 49%, oleinska 23,8%, pinolenska 17,1%, palmitinska 6,3%, stearinska 2,5%. Pinolenska kiselina je masna kiselina (C18:3-5,9,12) sa dvostrukim vezama *cis* konfiguracije (29). U ishrani se koristi seme raznih vrsta borova, ali je pinolenskom kiselinom najbogatije seme koreanskog bora (*Pinus koraiensis*, Pinaceae) (29). U Evropi se koristi seme vrste *Pinus pinea* i od azijskih vrsta se razlikuje po dužini, kao i po obliku (azijski liči na seme kukuruza).

Izolovano masno ulje pinjola karakteriše se blagom aromom koja je slična aromi oraha. Smatra se da ovo ulje smanjuje osećaj gladi i pokazuje antioksidantnu aktivnost. Kliničke studije u Rusiji i Kini pokazale su da smanjuje oksidativno oštećenje koje dovodi do peptičkog ulkusa i gastritisa.

Uticaj na osećaj gladi povezan je sa prisustvom pinolenske kiseline (30). Ovakav efekat je uzrokovan uticajem pinolenske kiseline na stimulaciju oslobađanja holecistokinina, hormona koji suprimira apetit, ali i uticajem na glukagon-slični peptid (GLP-1). Primena ulja semena bora smanjuje apetit za 60%, a ovaj efekat traje oko 4 sata (31). Takođe, potvrđeno je da ovo ulje utiče na nivo holesterola u krvi; smanjuje LDL što ima dodatno povoljno delovanje na zdravlje.

Zaključak

Farmaceuti u apotekama treba da ukažu da problem prekomerne telesne mase može biti rešen samo kompleksnim pristupom, pre svega primenom određenog režima ishrane i primenom odgovarajuće fizičke aktivnosti. Primena biljnih proizvoda može samo upotpuniti ovaj program i dovesti do postepenih efekata smanjenja telesne mase.

Pojedini sastojci biljaka, a time i biljne droge i ekstrakti biljnih droga koje ih sadrže mogu uticati na smanjenje rizika i prevenciju, ali i na redukciju povećane telesne mase. Mehanizmi na osnovu kojih se ovakvi efekti postižu su: uticaj na varenje hrane i resorpciju hranljivih sastojaka (dijetna vlakna, sluzi, laktansi), uticaj na metaboličke procese i termogenezu (purinski alkaloidi, hidroksilimunska kiselina), kao i supresija osećaja gladi (5-hidroksitriptofan, p-sinefrin; pinolenska kiselina). Pored čajeva za mršavljenje, na tržištu se nalazi veliki broj različitih proizvoda, dodataka ishrani, koji sadrže nabrojana izolovana jedinjenja, a češće su to manje ili više kompleksne smeše ekstrakata biljnih droga.

Ovakvi proizvodi se ne mogu koristiti samostalno kod izražene gojaznosti i kada je potreban medikamentozni tretman. Tada mogu biti dodatak osnovnoj terapiji, ali samo na osnovu preporuke i uz kontrolu lekara i nutricioniste koji su zaduženi za pacijenta.

Farmaceuti treba da znaju da su proizvodi za regulisanje telesne mase namenjeni za primenu kod zdravih, odraslih gojaznih osoba, u preporučenim dozama i na preporučeni način. Deca mlađa od 12 godina ne treba da koriste ove proizvode bez odgovarajućeg stručnog nadzora.

Primena kod bolesnih osoba, hroničnih bolesnika, značajno povećava rizik od pojave neželjenih reakcija i interakcija sa lekovima koje redovno koriste, što može da bude potencijalno opasno.

Literatura:

1. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Moore PK. Farmakologija (V izdanje): Data Status, Beograd, 2004.
2. Allison DB, Downey M, Atkinson RL, Billington CJ, Bray GA, Eckel RH et al. Obesity as a Disease: A White Paper on Evidence and Arguments Commissioned by Council of The Obesity Society TOS Obesity as a Disease Writing Group. *Obesity* 2008; 16: 1161–1177.
3. Fujioka K. Management of Obesity as a Chronic Disease: Nonpharmacologic, Pharmacologic and Surgical Options. *Obes Res* 2002;10: 116S–123S.
4. Advice on the EFSA guidance document for the safety assessment of botanicals and botanical preparations intended for use as food supplements, based on real case studies. ESCO working group on botanicals and botanical preparation, European Food Safety Authority (EFSA), Parma, Italy. *EFSA Journal* 2009; 7(9): 280.
5. Community herbal monograph on *Plantago ovata* Forssk., semen. Doc. Ref. EMEA/HMPC/340861/2005.
6. Community herbal monograph on *Plantago afra* L. et *Plantago indica* L., semen. Doc. Ref. EMEA/HMPC/340865/2005.
7. Community herbal monograph on *Plantago ovata* Forssk., seminis tegumentum. Doc. Ref. EMEA/HMPC/340857/2005.

8. Community herbal monograph on *Linum usitatissimum* L., semen. Doc. Ref. EMEA/HMPC/340849/2005.
9. PDR for Herbal Medicines, 4th ed. Montvale: Thomson Medical Economics, 2007.
10. Schultz V, Hansel R, Blumenthal M, Tyler V. Rational Phytotherapy: A Reference Guide for Physicians and Pharmacists, Springer, Berlin-Heidelberg, 2004.
11. Community herbal monograph on *Cassia senna* L. and *Cassia angustifolia* Vahl., folium. Doc. Ref. EMEA/HMPC/51869/2006 *Corr.*
12. Community herbal monograph on *Cassia senna* L., fructus and *Cassia angustifolia* Vahl., fructus. Doc. Ref. EMEA/HMPC/51871/2006 *Corr.*
13. Community herbal monograph on *Aloe barbadensis* Miller and on *Aloe* (various species, mainly *Aloe ferox* miller and its hybrids). Doc. Ref. EMEA/HMPC/76310/2006 *Corr.*
14. Community herbal monograph on *Rhamnus frangula* L., cortex. Doc. Ref. EMEA/HMPC/76307/2006 *Corr.*
15. Community herbal monograph on *Rheum palmatum* L. and *Rheum officinale* Bailon, radix. Doc. Ref. EMEA/HMPC/189624/2007 *Corr.*
16. Community herbal monograph on *Rhamnus purshianus* D.C., cortex. Doc. Ref. EMEA/HMPC/513579/2006 *Corr.*
17. Yang JYY, Della-Fera MA, Rayalam S, Baile CA. Enhanced Effects of Xanthohumol Plus Honokiol on Apoptosis in 3T3-L1 Adipocytes, *Obesity* 2008; 16: 1232–1238.
18. Yang JYY, Della-Fera MA, Baile CA. Guggulsterone Inhibits Adipocyte Differentiation and Induces Apoptosis in 3T3-L1 Cells, *Obesity* 2008; 16: 16–22.
19. 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; 12: 1152-1157.
20. 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; 13: 1195–1204.
21. Demétrius PA, Bartchewsky W, Dos Santos TW, Oliveira KA, Funck A, Pedrazzoli J *et al.* Antiobesity Effects of *yerba maté* Extract (*Ilex paraguariensis*) in High-fat Diet-induced Obese Mice. *Obesity* 2009; 17: 2127–2133.
22. Yamada T, Hida H, Yamada Y. Chemistry, physiological properties, and microbial production of hydroxycitric acid. *Appl Microbiol Biotechnol* 2007; 75: 977–82.
23. Shara M, Ohia SE, Yasmin T. Dose- and time-dependent effects of a novel (-)-hydroxycitric acid extract on body weight, hepatic and testicular lipid peroxidation, DNA fragmentation and histopathological data over a period of 90 days. *Mol Cell Biochem* 2003; 254: 339–346.

24. 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; 280: 1596–1600.
25. Saito M, Ueno M, Ogino S, Kubo K, Nagata J, Takeuchi M. High dose of *Garcinia cambogia* is effective in suppressing fat accumulation in developing male Zucker obese rats, but highly toxic to the testis. *Food Chem Toxicol* 2005; 43: 411–419.
26. MacLean DB, Luo LG. Increased ATP content/production in the hypothalamus may be a signal for energy-sensing of satiety: studies of the anorectic mechanism of a plant steroidal glycoside. *Brain Research* 2004; 1020: 1–11.
27. Madgula VL, Avula B, Pawar RS. *In vitro* metabolic stability and intestinal transport of P57AS3 (P57) from *Hoodia gordonii* and its interaction with drug metabolizing enzymes. *Planta Med* 2008; 74: 1269–1275.
28. Deineka VI, Deineka LA. Triglyceride Composition of *Pinus sibirica* Oil. *Chem Nat Com* 2003; 39: 171-173.
29. Jin-Wo L, Kwang-Won L, Seog-Won L, In-Hwan K, Chul R. Selective increase in pinolenic acid (all-cis-5,9,12-18:3) in Korean pine nut oil by crystallization and its effect on LDL-receptor activity. *Lipids* 2004; 39: 383–387.
30. Gavalas E. Pine Nuts Curb Appetite. Supplement News Blog. Retrieved on 2007-10-06.
31. American Physiological Society. Pine Nut Oil Boosts Appetite Suppressors Up To 60 Percent For 4 Hours. *Science Daily* 2006.

Herbal drugs and herbal substances for regulation of the body weight

Nada Kovačević, Tatjana Kundaković

University of Belgrade – Faculty of Pharmacy, Department of Pharmacognosy, Vojvode Stepe 450, Belgrade

Summary

In the treatment of obesity the main goal is reduction of nutritive intake obtained by diet. To reach that, different approaches can be made: reduction or suppression of appetite, using smaller portions of food or food with lower nutritive (energetic) value. Besides, absorption of nutriment from intestine, after digestion, can be reduced.

Food with more dietary fibers (vegetable, fruits), or products based on derivatives of cellulose, pectin, herbal mucilage or gum (bulk-forming agents) can influence the quantity of food which is taken during a meal. That happens because of their capability to swell up in the stomach and in the intestine and to give feelings of fullness. On the other side, great parts of those products are composed of indigestible carbohydrates; they influence the stool weight and shorten the transit time of the feces. Bulk materials have a little effect on the transport in the small intestine, but they affect colonic transit. Besides, herbal polysaccharides can be partly dissolved in water and give a viscous solution, which can cover the intestine mucosa and reduce the absorption of nutritive constituents from food. Further, for regulation of body weight, stimulant laxatives can be used (anthranoid-containing drugs). They can be used alone or in combination with drugs for better digestion, as well as with diuretics. A lot of herbal teas with this combination of constituents can be found on the market. Use of these teas in combination with low-calories diet, without the professional control, can be danger.

Some natural substances and preparations can be used to improve metabolic processes, especially metabolism of lipids (increasing thermogenesis). Recently, products based on caffeine, ephedrine, bromelain, lecithin or carnitine, are very popular as an addition to the body weight regulation treatment. New research revealed that some natural substances (*cis* isomer of guggulsterone) may exert antiobesity effects by inhibiting differentiation of preadipocytes, and by inducing apoptosis, as well promoting lipolysis of mature adipocytes.

Some herbal products are able to reduce appetite (tannin drugs, large quantity of bitters...) by the affect on gastric mucosa. But more discussed are natural substances with possibility to suppress appetite and influence the feeling of satiety and hunger. Some of those substances can be found in some flowers and fruits (hydroxycitric acid; *p*-synephrine) or in some fatty oils (pinolenic acid C18:3-5,9,12 from the seeds of *Pinus koraiensis*) and can be use safely in defined doses. Some others are very powerful appetite suppressant by affection on hypothalamus (Hoodia's steroidal glycosides) without enough proof for safety application in the self design body weight lost treatment.

Key words: obesity, herbal constituents, influence on digestion and resorption, improve of metabolic processes, appetite spression.
