

**Testsúlycsökkentés elősegítésére használt növények  
hatásosságának és  
kockázatainak értékelése**

Doktori értekezés tézisei

**Koncz Dorottya**

Farmakognóziai Intézet  
Szegedi Tudományegyetem

Szeged

2023



**Szegedi Tudományegyetem**  
**Gyógyszerésztudományok Doktori Iskola**  
Tanszékvezető: Prof. Judit Hohmann DSc  
**Farmakognózia Doktori Program**  
Programvezető: Prof. Hohmann Judit DSc  
**Farmakognóziai Intézet**  
Témavezetők:  
Prof. Csupor Dezső DSc  
Dr. Tóth Barbara PhD

## **Testsúlycsökkentés elősegítésére használt növények hatásosságának és kockázatainak értékelése**

Doktori értekezés tézisei

**Koncz Dorottya**

### **Komplex vizsga bizottság**

Elnök: **Prof. Hohmann Judit DSc**  
Farmakognóziai Intézet, Szegedi Tudományegyetem,  
Tagok: **Prof. Csóka Ildikó PhD**  
Gyógyszertechnológiai és Gyógyszerfelügyeleti Intézet, Szegedi  
Tudományegyetem  
**Dr. Janicsák Gábor PhD**, Hungaropharma PLC

### **Bíráló bizottság**

Elnök: **Prof. Csóka Ildikó PhD**, Gyógyszertechnológiai és  
Gyógyszerfelügyeleti Intézet, Szegedi Tudományegyetem  
Opponensek: **Dr. Kovács Anita PhD**  
Gyógyszertechnológiai és Gyógyszerfelügyeleti Intézet, Szegedi  
Tudományegyetem  
**Dr. Lugasi Andrea PhD**  
Vendéglátás Tanszék, Budapesti Gazdasági Egyetem  
Titkár: **Dr. Benkő Ria PhD**  
Klinikai Gyógyszerészeti Intézet, Szegedi Tudományegyetem  
Tagok: **Dr. Szakonyi Gerda PhD**  
Gyógyszeranalitikai Intézet, Szegedi Tudományegyetem

Szeged  
2023

## 1 BEVEZETÉS

Az elhízás és a túlsúly mára egy globális, több millió embert érintő egészségügyi probléma, amely jelentősen növeli a különböző társbetegségek kockázatát és végsősoron a mortalitást. Éppen ezért, a fogyás elősegítéséhez és az elhízás megelőzéséhez kiemelkedően fontos olyan módszerek fejlesztése és alkalmazása, amelyek biztonságosak és hatékonyak. A testösszetétel nemkívánatos változásainak visszafordításához a leghatékonyabb, de legnehezebben kivitelezhető módszer az életmódváltogatás. A túlsúllyal küzdők többsége gyors, hatékony és biztonságos megoldásra vágyik, a jelenleg rendelkezésre álló csekély számú gyógyszeres terápia azonban sok esetben nem képes ezt hosszú távon negatív mellékhatások nélkül kezelni. Az elmúlt évtizedekben, számos fogyókúra indikációban felhasznált gyógyszerhatóanyag forgalomba hozatali engedélyét visszavonták, azok kockázatos mellékhatás-profilja miatt. Jelenleg csak néhány hatóanyagot forgalmazznak fogyókúra célokra, és ezek csak olyan indokolt esetekben alkalmazhatók, mint például súlyos elhízás (BMI testtömegindex  $\geq 30$ ) és/vagy túlsúly mellett egyidejűleg fennálló anyagcserezavarok.

A fenti okok vezetnek ahhoz, hogy elhízott betegek jelentős része az azonnal elérhető, bár megkérdőjelezhető hatásosságú és biztonságosságú alternatív fogyókúra termékekhez fordul. Számos kutatás igazolta már, hogy a fogyókúra célokra forgalmazott étrend-kiegészítők gyakran tartalmaznak tiltott szimpatomimetikus gyógyszereket, amelyeket az egyes gyártók, az eredmény növelése érdekében rejtenek el az illegális termékekben. Egy másik gyakori módja a hatékonyság növelésének, ha egy összetevőt a megengedett felső határ felett használnak. Nem meglepő tehát, hogy a testsúlycsökkentő termékek tényleges összetétele sokszor eltér a címkén szereplőtől. Az étrend-kiegészítők szabályozásának hibái miatt ezek a termékek akár szennyezettek is lehetnek (pl. nehézfémekkel, mikroorganizmusokkal, növényvédő szerekkel stb.). Az étrend-kiegészítőkben használt növényi összetevők biztonságossága az esetek nagy részében nem kellőképp alátámasztott, sőt, bizonyos esetekben a veszélyeiket igazolják a humán vizsgálatok.

A hamisítási trendek ismerete és nyomon követése az alapköve a megfelelő minőségellenőrzésnek, emiatt az Európai Unió Élelmiszer- és Takarmánybiztonsági Riasztási Rendszere (Rapid Alert System for Food and Feed: RASFF) kulcsfontosságú. A RASFF rendszerben rögzített minőségi problémák lehetővé teszik a jelenlegi hamisítási tendenciák feltérképezését, minőségi problémák tipizálását és a fogyókúra kiegészítőkben előforduló főbb hamisító anyagok összegyűjtését.

## 2 CÉLKITŰZÉSEK

Jelen munka célja volt

- az Európai Unió Élelmiszer- és Takarmánybiztonsági Riasztási Rendszerének (RASFF) szisztémás áttekintése: a súlycsökkentési céllal előállított étrend-kiegészítőkkel kapcsolatos hamisítási tendenciák feltérképezése,
- az elemzett bejelentések alapján, megtalálni a leggyakrabban előforduló hatóanyagokat az illegális étrend-kiegészítők piacán,
- felhívni a figyelmet a hamisításokból eredő legkurrensebb közbiztonsági kockázatokra, és kezdeményezni a lehetséges megoldások szorgalmazását,
- összegezni az elérhető és visszavont gyógyszer hatóanyagokat az Európai Unióban,
- összegyűjteni a legnépszerűbb növényi hatóanyagokat és mérlegelni a velük kapcsolatos előnyöket és kockázatokat,
- a korábban betiltott efedrin és az azt felváltó, egyre népszerűbb szinefrin összehasonlítása és szisztémás áttekintése, és
- a szinefrin esetleges biztonságos felhasználásának tudományos bizonyítékokkal történő alátámasztása egy metaanalízisben.

## **3 ESZKÖZÖK ÉS MÓDSZEREK**

### **3.1 RASFF bejelentések elemzése**

Szisztémás áttekintésünkben retrospektíven foglaltuk össze azokat a bejelentéseket, amelyeket a RASFF rendszerben 1988 és 2019 között súlycsökkentési célra alkalmazható „diétás élelmiszerek, étrend-kiegészítők, dúsított élelmiszerek” minőségi problémáival kapcsolatosan rögzítettek. Az RASFF portál adatbázisából kiszűrt bejelentéseket négy fő kategóriára bontottuk és ezek később külön-külön elemeztük. Az „A” kategória nem engedélyezett összetevők jelenlétét foglalta magába; a „B” kategória szennyező anyagok jelenlétét fedezte. A „C” kategória mennyiségi eltérést jelölt (túl magas vagy alacsony hatóanyag tartalom); a „D” kategória egyéb problémákat (pl. téves címkézést). A kategóriákat és további alkategóriákat a rendszerben felbukkanó bejelentések egyenként történő áttekintése során alkottuk Microsoft Excel segítségével. Ezek alapján előtt összegyűjtöttük és strukturáltuk a fogyókúra célokra szánt étrend-kiegészítőkkel kapcsolatos bejelentéseket 2020. január 1-ig bezárólag. Az egyes bejelentések egyedi adatait is figyelembe vettük a végső elemzésben [dátum, termék, termék kategória, bejelentés típusa, származás (bejelentő ország), érintett országok, bejelentés tárgya, biztonsági intézkedések, aktuális állapot a piacon és kockázati értékelés].

### **3.2 Metaanalízis és szisztémás áttekintés**

#### **Irodalom keresés és beválasztási feltételek**

Az elektronikus keresést a PubMed, Embase, Web of Science (WoS) és The Cochrane Library áttekintésével, 2022. augusztus 17-éig végeztük. A keresési kulcs a „synephrine” kulcsszót tartalmazta. A vizsgálat a PRISMA-útmutató és CONSORT-ajánlások követésével, kizárólag szakmailag lektorált vizsgálatok beválasztásával készült. Egy klinikai vizsgálat akkor került beválasztásra, ha (1) humán klinikai vizsgálat volt (2) ismert dózissal *per os* alkalmazott szinefrin vizsgált placebo és/vagy aktív kontrollal (3) befejezett vizsgálat volt (nem toborzási stádiumban). PICO (patients, intervention, comparison, outcome) formátumot alkalmaztunk, ahol a P: felnőtt populáció; I: ismert dózissal szinefrin *per os*; C: placebo vagy kontroll, és O: változások a testsúlyban, testösszetételben, kardiovaszkuláris paraméterekben [például: pulzus, vérnyomás, testsúly, testzsír %, testzsír tömeg (kg), zsírmentes tömeg, éhgyomri vércukorszint, légzéscserearány (RER)]. Eredeti hipotézisünk szerint, a szinefrin hozzájárul a

súlycsökkentéshez, és hatással van a különböző kardiovaszkuláris paraméterekre. A metaanalízist regisztráltuk a PROSPERO rendszerben (359626). Kizárólag angol nyelvű közleményeket válogattunk be, és nem volt korlátozás a minimális elemszámra, illetve az egyes vizsgálatokban szereplő szinefrin dózisokra vonatkozóan.

### **Adatok kinyerése és a végpontok kiválasztása**

Ahogy az előzőleg rögzítettük, kizárólag felnőttek bevonásával végzett klinikai vizsgálatok kerülhettek a végső metaanalízisbe. Ezek közül csak azokat a végpontokat elemeztünk, amelyek valamilyen módon kapcsolódtak a szinefrin biztonságosságához vagy hatásosságához. Továbbá a klinikai vizsgálatok egyes végpontjai közül csak azokat elemeztük, amelyek legalább 3 különböző cikkben is szerepeltek és így alkalmasak voltak a statisztikai értékelésre. A következő adatokat minden egyes vizsgálat esetén kigyűjtöttük: első szerző neve és a publikálás éve, a vizsgálat típusa, a vizsgálati populáció jellemzői, résztvevők száma, a szinefrinen kívül alkalmazott gyógyszerek vagy hatóanyagok, szinefrin allokációs módszer, és végpontok.

### **Kvalitatív értékelés**

A metaanalízis két szerzője (Koncz Dorottya és Csupor Dzeső) végezte az irodalomkeresést. Mindkét szerző átolvasta a cikkek teljes szövegét és részt vett a cikkek kiválasztásában, mely során egymástól függetlenül értékeltük, hogy az adott cikk megfelel-e a beválasztás kritériumainak. Az egyes cikkekből származó torzítás értékelését a Cochrane Risk of Bias Tool szoftver felhasználásával két szerző (Csupor Dezső és Tóth Barbara) végezte. A torzítás mértékét (magas kockázat, alacsony kockázat, ismeretlen kockázat) minden terület (pl. randomizáció, vakosítás, hiányzó adatok) estén külön-külön felmérték és eltérő eredmény esetén megbeszélték az eltérés okát és feloldották a különbségeket. A torzítás mértékét leíró ábrák a Review Manager (RevMan) 5.4.1 szoftware-el (Cochrane) készültek.

### **Statisztikai értékelés**

Olyan végpontok kerültek kiválasztásra, amelyek legalább 3 cikkben is megjelentek. Később csökkenhetett az elemzett cikkek/végpontok száma, ha az statisztikailag nem volt értékelhető (pl. túl heterogén időpontokat tartalmazott). A teszt és kontrollcsoport közötti (szinefrin vs kontroll) különbség átlaga és a hatás erősség post-post elemzéssel került megállapításra. A heterogenitás méréséhez  $\text{Chi}^2$  vagy  $\text{Tau}^2$  tesztet alkalmaztunk. Amennyiben egy vizsgálati kar, eltért a beválasztási feltételektől (például csak koffein fogyasztást vizsgált), kizárásra került a

végső metaanalízisből. Amennyiben a vizsgálati alanyok koffein fogyasztási szokásaiknak megfelelően elkülönítve kerültek be az adott publikáció eredményeibe, úgy az általában alacsonyabb koffein fogyasztású csoportok kerültek beválasztásra. A statisztikai analízist a Review Manager 5.4.1 szoftver segítségével készítettük, és egy eredmény akkor számított szignifikánsnak, ha a p érték kisebb volt mint 0.05.

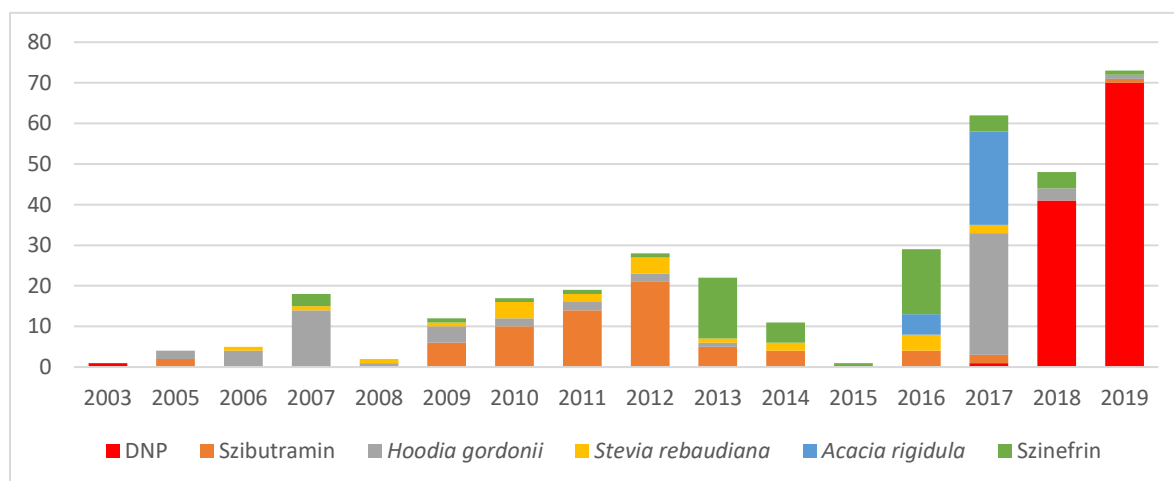


## 4 EREDMÉNYEK ÉS KÖVETKEZTETÉSEK

### 4.1 RASFF bejelentések értékelése

A RASFF adatbázisban 1988-2019 között 2559 bejelentés került rögzítésre olyan étrend-kiegészítőkről, amelyekkel kapcsolatban minőségi problémák léptek fel (**1. ábra**). Kutatásunk olyan termékekre összpontosult, amelyek testsúlycsökkentőszerként kerültek forgalomba (372, 14,54%). A hamisított testsúlycsökkentő szerek közül 319 (12,5%) tartalmazott illegális, nem engedélyezett hatóanyagokat („A” kategória).

A fogyasztószerek szintetikus hatóanyagokkal történő hamisítása komoly veszélyt jelent a fogyasztókra. Összegyűjtöttük és összesítettük a leggyakrabban használt, nem engedélyezett természetes és szintetikus szennyezőket, valamint felmértük az illegális étrend-kiegészítőkkel kapcsolatos tendenciákat. Munkánk célja az étrend-kiegészítőkkel kapcsolatos kockázatkezelés és kockázatminimalizálás elősegítése az egyre növekvő illegális étrend-kiegészítő bejelentések elemzésével.



**1. ábra.** Értesítések a fogyasztószerekkel kapcsolatos étrendkiegészítőkről a RASFF rendszerben 2003-2019 (Hozzáférés dátuma: 2019.12.31.)

A termékek egy jelentős része 2,4-dinitrofenollal (DNP) volt szennyezett [113/319 (35,4%)], a második leggyakrabban bejelentett illegális hatóanyag a szibutramin volt (69 bejelentés 21,6%). Bár a DNP gyors fogyást eredményezhet de súlyos mellékhatások kapcsolódnak a használatához, sőt, a múltban számos DNP-vel kapcsolatos halálesetről is beszámoltak. A DNP-vel kapcsolatos bejelentések többsége az Egyesült Királyságból érkezett. Elsőként 2003-ban írták le, majd az esetszám az utolsó években 2017 és 2019 között jelentősen megnőtt. Bár szibutramint több országból is jelentettek, kevesebb termék tartalmazta azt. A szibutramint

eredetileg antidepresszánsként használták étvágycsökkentőként csak később került a fogyókörök látókörébe. A SCOUT (Sibutramine Cardiovascular Outcome Trial) tanulmány eredményeit látva a szibutramin forgalomba hozatali engedélyét visszavonták, mivel régebb óta fennálló szív- és érrendszeri betegségek esetén a szibutramin-fogyasztás, jelentősen növelte a nem fatális szívinfarktus és nem fatális stroke, valamint a magas vérnyomás kockázatát. A leírt súlyos mellékhatások alapján, egyértelmű, hogy a fogyasztószerek szintetikus hatóanyagokkal történő hamisítása komoly veszélyt jelent a fogyasztókra. A DNP-fogyasztásával kapcsolatban az adagolását illetően nincsen biztonságos dózis a rendkívül súlyos és életveszélyes mellékhatásai és toxicitása miatt. Bár a halálos kimenetelű jelentésekben szereplő adagok 300 mg és 10 g között változnak, biztonságos szintje nincs. A szakirodalom szerint 1-3 g DNP *per os* halálos. Kiemelten fontos tehát a DNP étrend-kiegészítőkben való előfordulásának fokozott ellenőrzése. Mivel a RASFF rendszerben elért értesítések nem tartalmazták a DNP adagolását a kínált étrend-kiegészítőkben, ezt a DNP-szennyezést még komolyabban kell venni, mivel a bejelentések többsége (99%) a súlyos kockázati kategóriába tartozott.

A nem engedélyezett növényi összetevők közül a *Hoodia gordonii* (66 /117, 56,4%), a *Stevia rebaudiana* (23, 19,66%) és a *Vachellia rigidula* (syn.: *Acacia rigidula*) kivonata (28, 23,93%) voltak a leggyakrabban regisztráltak a RASFF-ban. A RASFF kutatásunk eredményei alapján úgy tűnik, hogy a *Stevia rebaudiana* a legkevésbé káros és legkevésbé kockázatos összetevő. Csupán csekély mennyiségű sztívia bejelentés érkezett, és 2017 óta a növény levelének felhasználása is engedélyezett az Európai Unióban. A másik két növény (*H. gordonii* és *A. rigidula*) biztonságosságát tudományosan nem igazolták, és továbbra sem fogadják el új élelmiszerként. A *H. gordonii* és hatóanyagainak fogyókúra hatásait alátámasztó tudományos bizonyítékok nem elegendőek, valamint nemrégiben figyelemreméltó mellékhatásairól is publikáltak, csak úgy, mint megemelkedett vérnyomás és pulzusszám. A több fogyókúra termékben kimutatott *A. rigidula* levél, biztonságosságát és hatásosságát hagyományos gyógyászatban soha nem alkalmazták és szakirodalmi adatok sem támasztják alá. Fogyasztása kifejezetten veszélyes lehet, a benne található nagy mennyiségű mérgező azotoidok miatt. Az *A. rigidula* továbbra sem engedélyezett új élelmiszer kategóriában az Európai Unióban, és nem forgalmazható étrend-kiegészítőként sem. Gyakori előfordulása a RASFF portálon hangsúlyozza az *A. rigidula* monitorozásának igényét. Külön kategóriában („C”) szerepelt a szinefrin a legfelső megengedett határt átlépő mennyiségi problémákkal kapcsolatban, összesen 53 esetben [53/372 bejelentés (14,25%)]. Legmagasabb számban 16 esetben 2016-ban és 15 esetben 2013-ban került bejelentésre. Ennek oka, hogy a szinefrin egyes országokban maximálisan tolerálható felső beviteli szinttel rendelkezik.

#### **4.2 C. aurantium kivonatok biztonságossága és hatásossága**

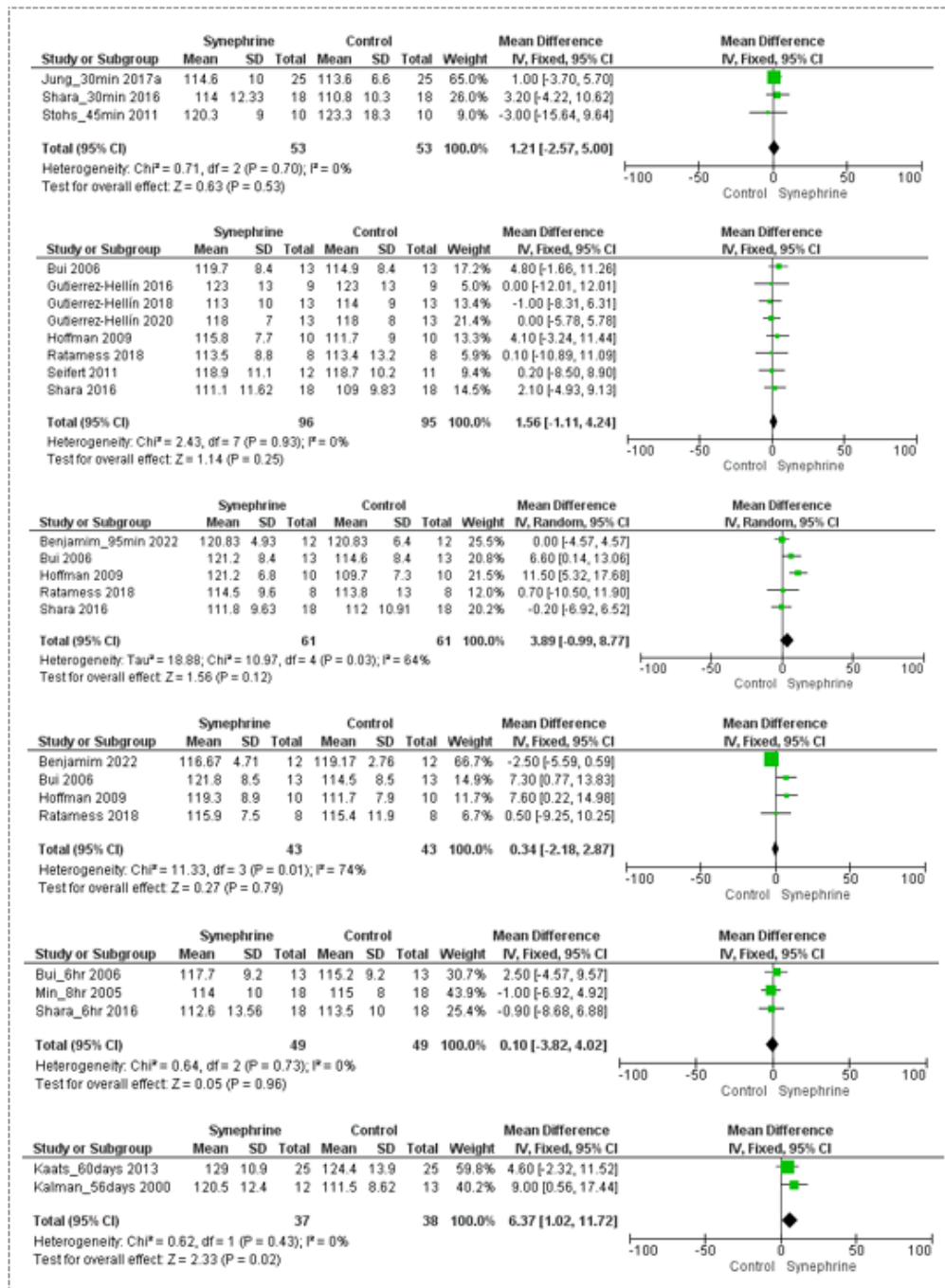
A *p*-szinefrint, a keserűnarancs (*Citrus x aurantium*) éretlen terméséből vagy héjából izolált protoalkaloidot, széles körben alkalmazzák súlycsökkentő és sportteljesítmény-növelő termékekben, habár használata tudományosan nem megalapozott. A *p*-szinefrinnel kapcsolatos kutatásaink során célunk volt, hogy meghatározzuk a szinefrin használatának biztonságosságát és hatásosságát, mivel a jogi háttér nem mindig garantálja a minőséget. Gyakran hiányzik a biztonságos felhasználáshoz szükséges tudományos bizonyíték. A szinefrin a RASFF bejelentésekben gyakran szerepel a maximálisan tolerálható beviteli szint feletti dózistúllépések miatt.

Jelen szisztémás áttekintés és metaanalízis eredményei rávilágítanak arra, hogy a *p*-szinefrin nem rendelkezik jelentős súlycsökkentő hatással, nincs kedvező hatással a testtömegösszetételre, valamint hosszú távú fogyasztása megemelheti a vérnyomást. Összeségében, 18 cikk és 341 résztvevő elemzésére került sor a metaanalízisünkben. A szinefrin hatásai különböző időpontokban kerültek rögzítésre az adott végpontok eredeti értékeinek megfelelően. Az elérhető tudományos irodalomban az átlag szinefrin dózis 25–100 mg/nap közé tehető, míg az elemzett vizsgálatokban 6–214 mg szinefrin volt jellemző.

#### **Szisztolés vérnyomás**

Metaanalízisünk eredményeként megállapítható volt, hogy az akut szinefrin fogyasztás nem módosította szignifikánsan a szisztolés vérnyomást, de hosszú távon alkalmazva, szignifikánsan megemelte ( $p=0,02$ ) (**2.ábra**). A szinefrin hatását a szisztolés vérnyomásra összesen 11 vizsgálat, 222 vizsgálati alany, 6 különböző időintervallumban történő elemzése alapján, 10–214 mg dózisu szinefrin adminisztrálásával elemeztük. A szinefrin csoportban a szisztolés vérnyomásérték a placebohoz képest emelkedő tendenciát mutatott. Az átlagkülönbség (mean difference: MD) 30–45 perc után 1,21 Hgmm (95% CI: -2,57–5,00) volt, ami nem számított szignifikánsnak ( $p=0,54$ ) de a szinefrin (20–50 mg) hatása érzékelhető volt. A post-post analízis 1 óra után is enyhe nem szignifikáns emelkedést mutatott a szinefrin csoportban (MD 1,56 Hgmm, 95% CI: -1,11–4,24,  $p=0,25$ ) 49–214 mg hatóanyag adminisztrálása után. Ez a tendencia 2 óra után is megmaradt, 5 vizsgálat és 21 résztvevő elemzése alapján (MD 3,89 Hgmm, 95% CI: -0,99–8,77,  $p=0,12$ ) 49–180 mg szinefrin dózis mellett. 3 óra után csak enyhe hatás volt megfigyelhető (MD 0,34 Hgmm, 95% CI: -2,18–2,87,  $p=0,79$ ), és ez a hatás szinte teljesen észlelhetetlen volt 6–8 óra elteltével (MD 0,10 Hgmm,

95% CI: -3,82–4,02,  $p=0,96$ ; dózis 27–108 mg). Hosszú távú hatásait vizsgálva, összesen 75 résztvevő és 2 publikáció elemzésével, napi 10–49 mg szinefrin szignifikáns hatással volt a szisztolés vérnyomásra 8 héttel az első dózis után (MD 6,37 Hgmm, 95% CI: 1,02–11,72,  $p=0,02$ ).



2. ábra. Fasor-ábra a szinefrin szisztolés vérnyomásra gyakorolt akut hatásáról (30–45 min, 1 h, 2 h, 3 h, és 6–8 h után) és hosszú távú hatásáról (56–60 nap után) a verum és kontroll csoportokban.

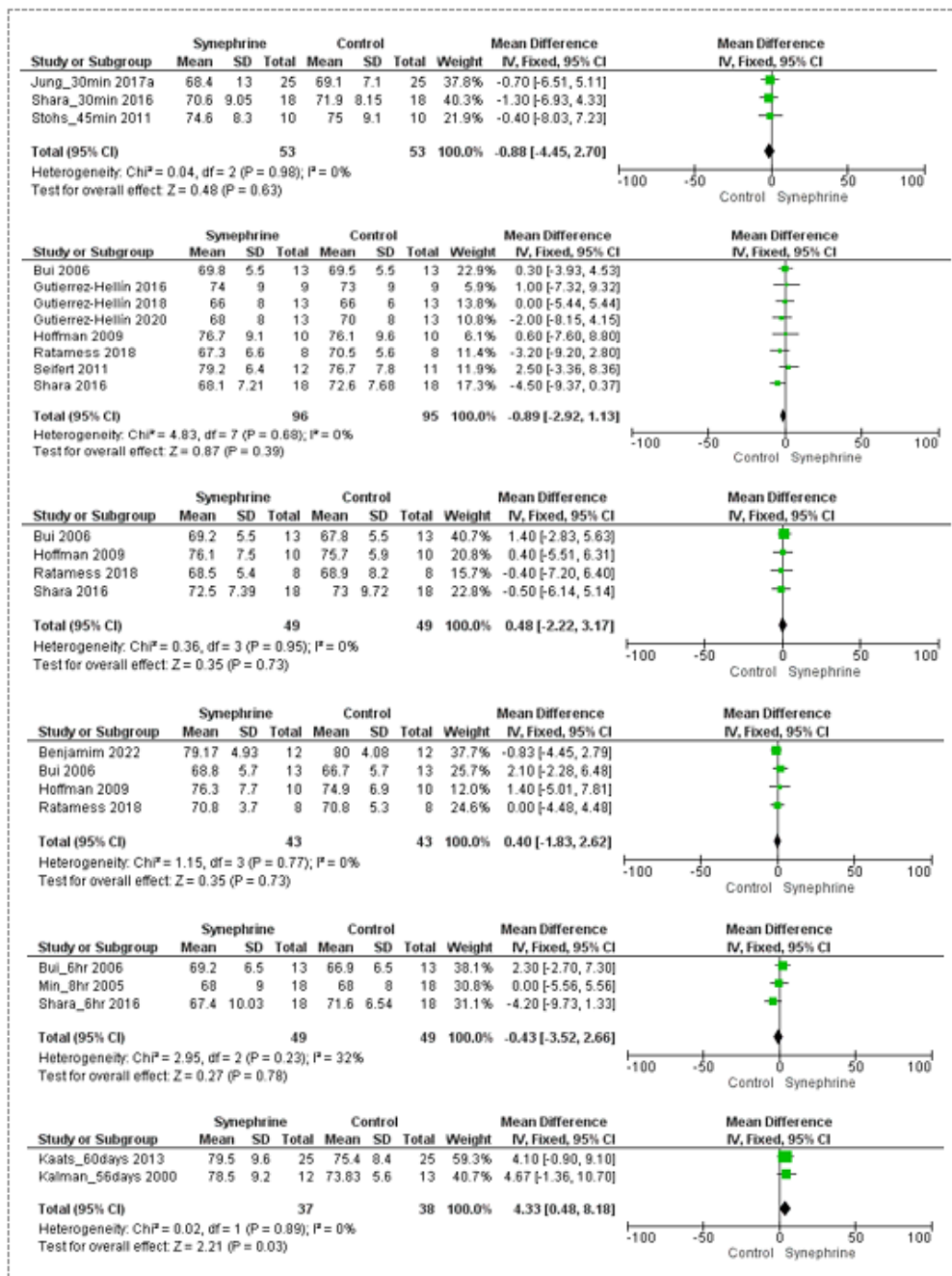
## Diasztolés vérnyomás

A szinefrin kevésbé volt hatással a diasztolés vérnyomásra akut alkalmazás után, de a szisztoléshez hasonlóan szignifikánsan megemelte azt hosszú távú alkalmazást követően (8 hét után) ( $p=0,03$ ) (**3.ábra**). A diasztolés vérnyomás statisztikai elemzéséhez beválogatott cikkek és dózisok, egy adat kivételével megegyeztek a szisztolés vérnyomásnál szereplőknél. (Ez a kivétel a 2 órás adatpontoknál történt, ahol az SD "0" érték nem volt statisztikailag értékelhető, így nem került feltüntetésre a fasor-ábrán). A szinefrin (20–214 mg) 30–45 perccel az alkalmazása után nem változtatott szignifikánsan a diasztolés vérnyomáson (MD -0,88 Hgmm, 95% CI: -4,45–2,70,  $p=0,63$ ). Ez a tendencia megmaradt 1 órával a szinefrin elfogyasztása után (MD -0,89 Hgmm, 95% CI: -2,92–1,13,  $p=0,39$ ), 2 órával utána (MD 0,48 Hgmm, 95% CI: -2,22–3,17,  $p=0,73$ ) (4 cikk; 49 vizsgálati alany, 49–108 mg); 3 órával a készítmény bevétele után (MD 0,40 Hgmm 95% CI: -1,83–2,62,  $p=0,73$ ); és 6–8 órával a bevétel után, ami szintén nem eredményezett szignifikáns eltérést (MD -0,43 Hgmm 95% CI: -3,52–2,66,  $p=0,78$ ). 2 cikk és 75 vizsgálati alany elemzése alapján, napi 10–49 mg hatóanyag 8 hét alkalmazást követően szignifikáns hatással volt a diasztolés vérnyomásra (MD 4,33 Hgmm, 95% CI: 0,48–8,18,  $p=0,03$ ).

## Pulzusszám

Kizárólag akut hatást elemezve, megfigyelhető volt egy enyhe pulzusszám emelkedés, de a hatás nem volt szignifikáns. A legmagasabb emelkedés 3 órával a fogyasztás után történt ( $p=0,07$ ). Összeségében, a szinefrin hatásának az elemzése a pulzusszámra, 9 vizsgálat, 129 résztvevő bevonásával, 6 különböző időintervallumban történt, változatos szinefrin dózisok mellett (20–214 mg). Az elemzett időpontokban szignifikáns különbség a szinefrin és placebokontroll csoportok között nem volt mérhető, de a pulzusszám a szinefrin csoportban enyhén megemelkedett 30 perc–6 óra között az allokációt követően. Az átlag pulzus különbség 30–45 perc után, 20–50 mg szinefrin adagolását követően 3,15 ütés/perc (95% CI: -0,41–6,71,  $p=0,08$ ) volt, és 1,11 ütés/perc (95% CI: -1,32–3,53,  $p=0,37$ ) 1 órával 49–214 mg dózisú szinefrin elfogyasztása után. 49–180 mg szinefrin elfogyasztása után 2 órával nem szignifikáns emelkedés volt megfigyelhető (MD 3,15 ütés/perc, 95% CI: -0,65–6,96,  $p = 0,10$ ). 4 vizsgálat és 43 vizsgálati alany statisztikai elemzésével, 3 órával 60–180 mg szinefrin elfogyasztása után, a szinefrin 3,48 ütés/perc (95% CI: -0,33–7,29,  $p=0,07$ ) átlag különbséget eredményezett. A beválasztott vizsgálatok alapján, a hatás továbbra sem volt szignifikáns, 4 órával a szinefrin

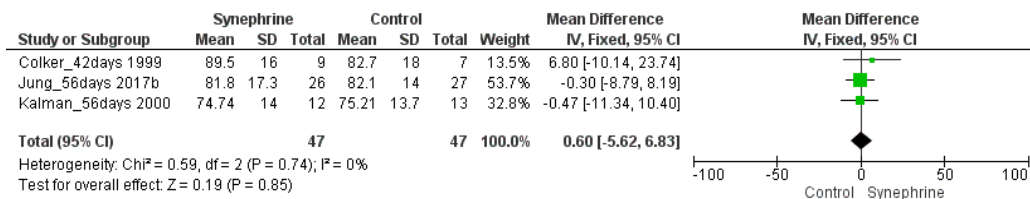
adása után (MD 3,25 ütés/perc, 95% CI: -2,86–9,35, p=0,30), illetve 6 órával utána (MD 2,84 ütés/perc 95% CI: -2,80–8,48, p=0,32; dózis 49–108 mg).



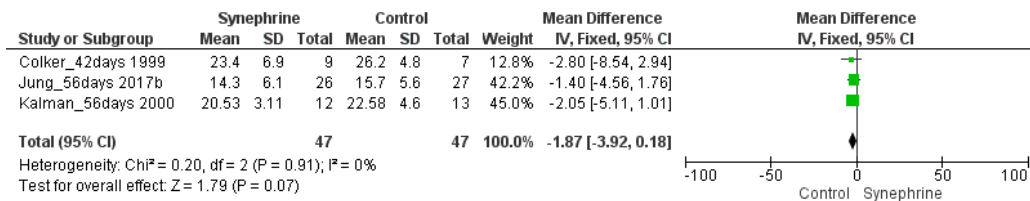
3. ábra. Fasor-ábra a szinefrin diasztolés vérnyomásra gyakorolt akut hatásáról (30–45 min, 1 h, 2 h, 3 h, és 6–8 h után) és hosszú távú hatásáról (56–60 nap után) a verum és kontroll csoportokban.

## Súlycsökkenés és testtömeg-összetétel

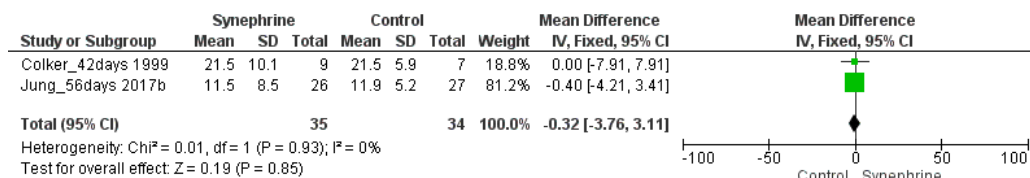
Analízisünk alapján, a 10–54 mg dózistartományban vizsgált szinefrin hosszú távon (6–8 hét) nem volt statisztikailag szignifikáns hatással a testtömege (MD 0,60 kg, 95% CI: -5,62–6,83,  $p=0,85$ ) (4.ábra/A), a testzsír százalékra (MD -1,87%, 95% CI: -3,92–0,18,  $p = 0,07$ ) (4.ábra/B), a testzsírtömege (MD -0,32 kg, 95% CI: -3,76–3,11,  $p=0,85$ ) (4.ábra/C) és a zsírintes-testtömege (MD 0,47 kg, 95% CI: -4,19–5,13,  $p=0,84$ ) (4.ábra/D) az elemzett 3 klinikai vizsgálatban.



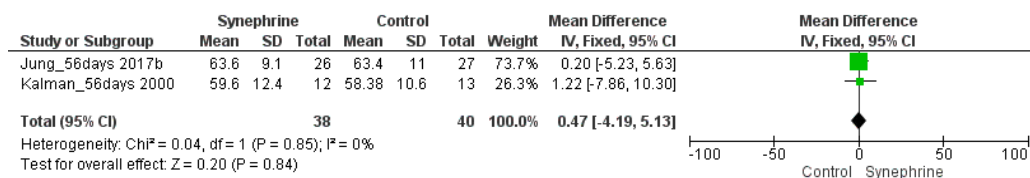
(A)



(B)



(C)



(D)

4. ábra. Forest plot diagram a szinefrin hatásáról a súly (A), testzsír százalék (B), testzsírtömeg (C), és zsírintes testtömeg (D) értékekre 42–56 nap (6–8 hét) után a verum és kontroll csoportokban.

## Egyéb végpontok

Az elemzett 3 vizsgálat alapján 6–103 mg szinefrin nem változtatta meg szignifikánsan a vércukorszintet. 2–3 óra elteltével a vércukorszint enyhén megemelkedett, de nem szignifikánsan (MD 4,62 mg/dL, 95% CI: -3,04–12,29,  $p=0,24$ ), enyhe heterogenitás mellett ( $TAU^2=30,32\%$ ).

Három vizsgálat elemezte a szinefrin (6–60 mg) akut hatásait a légzéscserearányra (RER) vonatkozóan. A szinefrin nem módosította a RER értékeket 1, 2 és 3 óra elteltével sem. 1 óra után egyáltalán nem volt különbség [az átlag különbség 0,00 (95% CI: -0,03–0,03,  $p = 0,91$ )]; megerősítve egy nem klasszikus leave-one-out analízissel, 2 óra elteltével a szinefrin által okozott átlagkülönbség -0,02 (95% CI: -0,12–0,09,  $p=0,75$ ), 3 óra elteltével -0,02 (95% CI: -0,12–0,08,  $p=0,73$ ) volt.

A metaanalízis rávilágít a szinefrin potenciálisan káros kardiovaszkuláris hatásaira. Mivel az efedrin is jelentősen növeli a kardiovaszkuláris morbiditás és mortalitás kockázatát, egy kevésbé veszélyes alternatíva megfelelő súlycsökkentő hatással hiánypótló szerepet tölthetne be. Az alkalmazott dózisok a súlycsökkenés vizsgálatánál 10–54 mg között voltak 42–56 napon keresztül, ami körülbelül megegyezett azzal a dózissal, ami a kardiovaszkuláris mellékhatásokat (megemelkedett vérnyomás) okozta 56–60 nappal az szinefrin adminisztráció után (10–49 mg). A vizsgálatunk eredményei alapján, a szinefrin használata során a várt kedvező hatások elmaradnak, ugyanakkor számítani kell kardiovaszkuláris mellékhatásokra és nem ajánlható, mint biztonságos efedrin-helyettesítő hatóanyag.



## 5 KÖVETKEZTETÉSEK

Az étrend-kiegészítők világszerte egyre népszerűbbek, a megfelelő biztonságosságot garantáló szabályozás hiányában azonban alkalmazásuk jelentős kockázatot jelent. A kockázatok felmérése kritikus fontosságú a lakosság biztonsága érdekében. A RASFF platform és az onnan érkező bejelentések fontos eszközei az étrend-kiegészítők biztonságosabbá tételének. Számos kezdeményezés segíti elő a hamisított termékek elterjedésének csökkentését, úgy mint a termékek tesztelése, valamint a biztonságosságra és hatásosságra vonatkozó ipari szabványok megerősítése.

A könnyen hozzáférhető hamisított étrend-kiegészítők súlyos mellékhatásokat és kiszámíthatatlan kölcsönhatásokat okozhatnak. A RASFF-ben a hamisított étrend-kiegészítőkkel kapcsolatos bejelentések száma növekszik, ami komoly közegészségügyi kockázatot jelent. 1988 és 2019 között a RASFF rendszerben összesen 372 bejelentés érkezett minőségi problémákkal rendelkező súlycsökkentő étrend-kiegészítőkről. Ezek közül 319 (85,75%) tartalmazott nem engedélyezett összetevőket, például DNP-t [113/319 (35,4%)] és szibutramint (69, 21,6%). Kevesebb bejelentés tartalmazott nem engedélyezett növényi hatóanyagokat [117/319 (36,68%)]. Összesen 53 esetben [53/372 (14,25%)] azonosítottak a megengedettnél magasabb dózisu szinefrint. Ezekben a termékekben a szinefrin-tartalom gyakran meghaladta az egyes országokban engedélyezett szintet.

Eredményeink alapján a szinefrin 10–214 mg-os dózistartományban nem tekinthető az *Ephedra sinica* Stapf (efedrin) biztonságos és hatékony alternatívájának, sőt metaanalízisünk egészséget veszélyeztető tulajdonságait is azonosította. Hosszabb ideig alkalmazva a *p*-szinefrin szignifikánsan megemelte a szisztolés és a diasztolés vérnyomást, valamint akután enyhén az előbbit és a pulzusszámot is képes volt növelni. Továbbá, statisztikai vizsgálataink alapján, hosszú távú alkalmazásával, nem okozott súlycsökkenést és nem volt kedvező hatással a testtömeg-összetételre a vizsgálati alanyokban. Ezek alapján a szinefrin használatára vonatkozó előny-kockázat mérleg kedvezőtlen, és fogyasztása nem ajánlott.

A felelős hatóságoknak, az iparnak és a fogyasztóknak újra kell értékelniük az étrend-kiegészítők minősége és hatékonysága közötti egyensúlyt, mivel a jelenlegi jogi helyzet nem akadályozza meg az összes potenciálisan veszélyes súlycsökkentő hatóanyag piaci forgalmazását. Másrészt nyilvánvalóan szükség van hatékony fogyasztószerekre, mivel jelenleg csak csekély számú, nehezen elérhető kezelési lehetőség létezik. Jelen disszertáció csupán egy kis részét érinti a hamisított étrend-kiegészítőkből származó bonyolult és szerteágazó problémakörnek.

## KÖSZÖNETNYÍLVÁNÍTÁS

Őszinte köszönetemet szeretném kifejezni Prof. Csupor Dezsőnek, aki elfogadta kutatási témámat, területemet és mindvégig támogatott szakmai céljaim elérésében. Útat mutatott egy magasabb tudományos szint felé vezető úton, és nélküle ez a kutatási projekt nem jöhetett volna létre és jelen formában (vagy valószínűleg egyáltalán) nem létezne.

Nagyon szerencsésnek mondhatom magam, hogy Dr. Tóth Barbarától tanulhattam, aki a társkonkuzulensem volt PhD tanulmányaim alatt. Nagyra becsülöm extrém precizitását, szaktudását és minden segítségét, amit az évek során kaptam tőle.

Konkuzulenseim mindvégig folyamatos inspirációval és lehetőségekkel segítettek, és ennek köszönhetően rengeteget fejlődtem. Nekik köszönhetem jelenlegi látásmódomat.

Szeretném kifejezni hálámat, Prof. Hohmann Judit tanszékvezető asszonynak, aki lehetővé tette, hogy csatlakozzak a Szegedi Tudományegyetem Gyógyszertudományok Doktori Iskolájához és elősegítette kutatásom megvalósulását.

Köszönetet szeretnék mondani társszerzőimnek: Dr. Roza Orsolyának, valamint Dr. Kiss Tivadarnak, Dr. Muh. Akbar Bahar-nak, és tanszéki kollégáimnak: Dr. Bajtel Ákosnak, Kovács Baláznak, Dr. Rédei Dórának, Horváth Attilának és Horváth-Boros Klárának, akik közreműködtek a cikkeink létrejöttében.

Családom támogatását is szeretném kiemelni, és köszönetet mondani, hogy a kezdetektől fogva bíztattak és mindenben mellettem álltak.

## AZ ÉRTEKEZÉS ALAPJÁUL SZOLGÁLÓ KÖZLEMÉNYEK:

- I. **Koncz, D.**, Tóth, B., Roza, O., & Csupor, D. (2021). A Systematic Review of the European Rapid Alert System for Food and Feed: Tendencies in Illegal Food Supplements for Weight Loss. *Frontiers in pharmacology*, *11*, 2465. IF: **5,988**
- II. **Koncz, D.**, Tóth, B., Bahar, M. A., Roza, O., & Csupor, D. (2022). The Safety and Efficacy of *Citrus aurantium* (Bitter Orange) Extracts and p-Synephrine: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*, *14*(19), 4019. IF: **6,706**

**Összegzett impakt faktor: 12,694**

## EGYÉB KÖZLEMÉNYEK:

- I. **Koncz, D.**, Tóth, B., Kiss, T., Roza, O., & Csupor, D. (2021). *Acacia rigidula* versus other *Acacia* taxa: An alarming issue in the European novel food regulation and food supplement industry. *Acta Pharmaceutica Hungarica*, *91*(2), 67-74.
- II. **Koncz, D.**, Tóth, B., & Csupor, D. (2021). Fogyasztószerként használt étrend-kiegészítők: Minőségi problémák az Európai Unióban. *Gyógyszerészet*, *65*(11), 671-675.
- III. **Koncz, D.** (2021). Reports of illegal food supplements for weight loss in the European Rapid Alert System for Food and Feed (RASFF). In: *Symposium of Young Researchers on Pharmacognosy* (Book of Abstract), 17.
- IV. **Koncz, D.** (2022). Dangerous and Potentially Dangerous Components of Weight Loss Products. In: *Symposium of Young Researchers on Pharmacognosy* (Book of Abstract), 15.
- V. **Koncz, D.**, Tóth, B., Roza, O., & Csupor, D. (2020). In: *9th Interdisciplinary Doctoral Conference 2020* (Book of Abstracts), 108.