

Türkiye’de zayıflama amacıyla kullanılan toz karışımların ve likit preparatların toksikolojik açıdan değerlendirilmesi

Pınar Erkekoğlu¹, Belma Giray², Gönül Şahin³

¹Dr., Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı, Ankara

²Doç. Dr., Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı, Ankara

³Prof. Dr., Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı, Ankara

ÖZET

Obezite, günümüzde dünya genelinde çok önemli bir sağlık sorunudur. Her ne kadar kişiye özgü bir klinik durum olsa da, büyüyen bir toplum sorunu halini almaktadır. Bu sorunu çözmek için birçok gıda takviyesi, herbal preparat veya ilaç denenmektedir. Ancak ilaçlar ile elde edilen başarı düşüktür, diğer ürünlerin ise birçok yan etkisi vardır. Bu çalışmada Türkiye’de kilo verme amacıyla pazarlanan toz ve likit karışımlar belirlenmiş ve bu ürünlerde bulunan temel ve yardımcı maddeler incelenmiştir. Piyasada bu formlarda 37 adet toz karışım, 5 adet likit ve 3 adet içilebilir ampul olmak üzere toplam 45 adet ürün olduğu belirlenmiştir. Mevcut 37 adet toz karışımın 22 (%59)’sinde temel madde olarak peynir altı suyu proteini (whey proteini) bulunduğu; likit ve ampul formundaki ürünlerin tümünde ise etken madde olarak karnitin olduğu tespit edilmiştir. Bu maddelerin olası zıt etkileri ile ilaç etkileşimleri toksikolojik açıdan değerlendirilmiştir. Ülkemizde de yaygın ve kontrolsüz kullanıma sahip bu ürünlerin özellikle yaşlı, çocuk ve kronik hastalığı olan gruplar başta olmak üzere riskli gruplarda kullanımında dikkatli olunması gereklidir.

Anahtar Kelimeler: Obezite, toz karışımlar, likit preparatlar, peynir altı suyu proteini, karnitin.

ABSTRACT

Toxicological evaluation of powder mixtures and liquid products for weight loss marketed in Turkey

Obesity has become a serious health problem around the world today. Though it is a clinical situation belonging to oneself, it is getting a growing social matter. A lot of food supplements, herbal preparations and drugs are being tested to solve this situation. However, the success achieved is low with the drugs; other products have many side effects. In this study, powder and liquid mixtures for weight loss marketed in Turkey have been determined and the basic and subsidiary components have been investigated. A total of 45 products are marketed in Turkey where 37 of them are powder mixtures, 5 liquid products and 3 are drinkable ampoules. 59% of powder mixtures have whey protein as a basic ingredient; carnitine is the basic component in all liquid and ampoule forms. The side effects and drug interactions have been evaluated in toxicological perspective. As these products seem to have a widespread and uncontrolled use, they should be used with caution in risky populations such as elderly, children and in people with chronic disease.

Key Words: Obesity, powder mixtures, liquid products, whey protein, carnitine.

GİRİŞ

Obezite insanlarda ve diğer memelilerde yağ dokusu olarak depolanan enerji kaynağının çeşitli sağlık problemlerine ve mortaliteye neden olabilecek şekilde aşırı artışıdır ve “kompleks hastalıklar” adı verilen bir grup hastalığın içinde incelenmektedir [1-4]. Her ne kadar kişiye özgü bir klinik durum olsa da, ciddi ve büyüyen bir toplum sağlık sorunu halini almaktadır. Bunun nedeni, aşırı vücut ağırlığının ve obez kişilerde özellikle karın bölgesinde biriken yağın başta kardiyovasküler hastalıklar ve diabetes mellitus 2 olmak üzere, uyku apnesi, inme ve osteoartrit gibi durumların predispozisyon faktörü olmasıdır [1]. Bu hastalıkların dışında, kişinin ruh halinin bozulması ve sosyal izolasyona uğraması gibi psikolojik sorunlar da ortaya çıkabilir.

Obezite, beden kitle indeksi (BKI)'nin değerlendirilmesi ile anlaşılabilir. Bunun dışında bel çevresi ve belkalça çevresinin değerlendirilmesi ile de belirlenebilir [2]. Günümüzde obeziteyi önlemek veya kilo vermek amacıyla birçok ilaç ve preparat kullanılmaktadır; ancak bunların hiçbiri kesin çözüm olamamaktadır. Kişinin davranış değişikliğiyle beraber diyet uygulaması ve piyasada olan iki ilaçtan (sibutramin ve orlistat) birini kullanması durumunda vücut ağırlığında bir kaybın olabileceği çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir. İlaçlar dışında piyasada bulunan birçok preparatın da kilo vermeye destek olabileceği iddia edilmektedir. Bu preparatlar tablet, kapsül, bant, şurup, ampul veya toz şeklinde hazırlanmakta ve kullanıcıların tüketimine sunulmaktadır. Ancak bunlardan çoğu ya hastaya zaman kaybettirmekte ya da birçok ters etki oluşturarak ölüme kadar gidebilen tablolara neden olmaktadır.

Zayıflama amacıyla kullanılan toz karışımlar ve likit preparatlar son yıllarda oldukça popülerdir ve ülkemizde de eczanelerde ve/veya internet aracılığıyla satılmaktadır. Obeziteye karşı kullanılan ürünlerin bu derecede arttığı günümüzde bu ürünlerin kullanımına ilişkin detaylı araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Bu ürünlerin içinde en sıklıkla bulunan temel etken maddeler, peynir altı suyu proteini (whey proteini), soya proteini, kreatin, aminoasitler, kafein, karnitin, kafein, psyllium (karniyarık otu, sinirli ot), selüloz, defne yaprağı ve mısır püskülü olarak sıralanabilir.

Süt ve süt ürünleri ile kalsiyum alınmasının kilo verme ve lipid akümülyasyonunun azalmasında kalsiyum suplementasyonundan %50-100 daha etkin olduğu bilinmektedir. Bunun nedeni, süt ürünlerindeki “peynir altı suyu” proteinlerinin anjiyotensin dönüştürücü enzim (ADE) üzerindeki inhibitör etkisidir. Bilindiği gibi anjiyotensin-II adiposit yağ asit sentaz ekspresyonunu artırır ve ADE inhibisyonunun farelerde ve hi-

pertansif hastalarda vücut ağırlığını azalttığı belirlenmiştir. Süt ürünlerindeki dallanmış zinciri olan aminoasitler, adipoz dokuda otokrin renin-anjiyotensin sistemi üzerinde ADE'yi inhibe ederek etki gösterir. Bu da sütün içerdiği kalsiyumla beraber kilo vermedeki pozitif etkisini artırır [5].

Söz konusu ürünlerde kullanılan ana etken maddelerden bir diğeri soya proteini. Soya proteini, soya fasulyesinin çok önemli bir bileşenidir ve diyetel protein için önemli bir kaynaktır. Soya fasulyelerinin protein içeriği yetiştirildiği yere göre %36 ile %56 arasında değişmektedir. Diyetel proteinler arasında soya proteinleri esansiyel aminoasitler ve diğer birçok makronütrientleri içeren yüksek biyolojik değere sahip hayvan proteinlerine yaklaşık eş değerde protein içeren tam bir protein kabul edilir. Soya proteinleri bitkisel kaynaklı proteinler içinde çok önemli bir yere sahiptir. Bunun nedeni izoflavonlarla olan ilişkileridir. Soyada en çok bulunan proteinler 7S globulin (konglisin) ve 11S globulin (glisinin) bitkinin toplam protein içeriğinin %80'ini oluşturmaktadır. Diğer depo proteinleri 2S, 9S ve 15S proteinleridir. Ayrıca, soyada lektin ve proteaz inhibitörleri de bulunmaktadır [6,7].

Kreatin, omurgalı canlılarda kaslara enerji sağlanmasına yardımcı olan azot içeren organik bir asittir. İnsanlar ve hayvanların diyetle aldıkları kreatinin büyük bir kısmı etten olmaktadır. Ayrıca, vücutta arjinin, glisin ve metiyoninden sentezlenir. Kreatinin nöromusküler bozuklukların tedavisinde kullanılabileceği belirtilmiştir. Bu düşünceden hareketle nörodejeneratif hastalıkların (artrit, konjestif kalp yetmezliği, Parkinson hastalığı gibi) tedavisinde de kullanılabileceği önerilmiştir [8]. Kreatin monofosfat yağsız kas ve kas lifi oranını artırır ve yorgunluğa direnci yükseltir. Ayrıca, egzersize adaptasyonu sağlar [9-14].

Karnitin (3-hidroksi-4-N-trimetilammoniobutanoat) ise lizin ve metiyonin aminoasitlerinden karaciğer ve böbrekte sentezlenen bir kuaterner amonyum bileşiktir. Kalp hastalıklarında, atletik performansın artırılmasında ve dolaşım bozukluklarının (yavaş dolaşımın) düzeltilmesinde kullanılır. Ayrıca, kilo verilmesine yardımcı olduğu bildirilmektedir. Kan kolesterol düzeylerini de düşürdüğü belirtilmektedir. En yüksek karnitin kırmızı etle beraber alınır. Ayrıca, süt ve ekmek de karnitin içermektedir. Meyve, sebze ve tahıllar ise düşük miktarlarda karnitin içerir [15-18].

Karnitin, yağ asitlerinin sitozolden mitokondriye taşınımında görevlidir. Mitokondriyal matrikse yağ asitlerinin uzun zincirli açıl gruplarını taşır ve bu gruplar sitrik asit siklusunda beta-oksidasyonla asetata dönüşürken vücut için gerekli enerji elde edilir. Vücut yağının tüketimi ve atılımından sorumludur [15].

Karnitinin çeşitli gıdalarda alınımı önemlidir, ancak esansiyel değildir. Zira vücut kendi karnitinini sentezleyebilir. Vücuttaki total karnitinin %75’i karnitin, lizin ve metiyonin içeren besinlerle alınır. Kalsiyum, demir, sodyum ve potasyum gibi sıkı bir şekilde düzenlenen besin öğelerinin aksine gıdalarla alınan karnitin düzeyleri plazma karnitin konsantrasyonları ile korele halde-dir ($r= 0.64, p< 0.05$) [19,20]. İnsanlardaki karnitin düzeyleri vücut bileşimi, cinsiyet ve diyetle doğrudan orantılıdır. Erkeklerde, kas kitlesi fazla olan kişilerde ve protein ağırlıklı beslenenlerde karnitin düzeyleri yüksektir [20]. Zayıf bireylerde karnitin alımı kısıtlandığında plazma total ve serbest karnitin konsantrasyonları ve idrar serbest karnitin konsantrasyonu azalmaktadır. Ancak obez bireylerde karnitin kısıtlamasına gidilmesi ile farklı yanıtlar alınmaktadır [21].

Bu çalışmada, Türkiye’de kilo verme amacıyla eczanelerde veya internet aracılığıyla satışı yapılan toz karışımlar ile likit preparatların incelenmesi ve bu ürünlerin kullanımıyla ortaya çıkabilecek toksik etkilerin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Türkiye’de satılan toz, likit ve ampul formunda bulunan ve kilo vermeye yardımcı olduğu ileri sürülerek satılan ürünlere dair bilgi öncelikli olarak T.C. Tarım Bakanlığı ve Ankara İl Tarım Müdürlüğüne başvurularak edinilmeye çalışılmıştır. Takiben bu ürünlere dair geniş kapsamlı bir eczane, ilaç deposu ve internet araştırması yapılmıştır. Türkiye’de kilo verme amacıyla eczane ve eczane dışı alanlarda satılan, 45 adet toz ve likit karışım olduğu belirlenmiştir. Bu ürünlerden 37’si toz karışım, 5’i likit, 3’ü ampul formundadır.

Bu ürünlerin içindeki temel etken maddeler ve yardımcı maddeler dikkate alınarak literatür taraması yapılmış, içerdikleri bu maddelerin zıt etkileri, olası ilaç etkileşimleri ve bu preparatların kilo vermek amacıyla kullanımı sonucu ortaya çıkabilecek toksikolojik sonuçlar değerlendirilmiştir.

BULGULAR

Ülkemizde satılan kilo vermeye yardımcı toz karışımların içinde bulunan etken ve yardımcı maddelerin ürünlere göre dağılımı Tablo 1 ve Tablo 2’de verilmiştir. Türkiye’de eczaneler ve eczane dışı ilgili alanlarda satılan toz karışımlardaki temel maddelerin bu ürünler içinde bulunma oranı yüzde olarak Şekil 1’de belirtilmiştir. Mevcut 37 toz karışımın 22 (%59)’sinde temel madde olarak peynir altı suyu proteini bulunduğu belirlenmiştir. Peynir altı suyu proteinini, %10.8 ile soya proteini ve kreatin takip etmektedir. Esansiyel ve esan-

siyel olmayan aminoasit kombinasyonlarını temel etken madde olarak içeren toz karışımlar ise %5 oranındadır. Türkiye’de satılan toz karışımlardaki yardımcı maddelerin bu ürünler içinde bulunma oranları ise yüzde olarak Şekil 2’de görülmektedir. Mevcut ürünlerin %43’ünde esansiyel ve esansiyel olmayan aminoasit kombinasyonları yardımcı madde olarak yer alırken, kalsiyum %27 ile ikinci sırada, kazein %10 ile üçüncü sırada bulunmaktadır. Kilo vermek amaçlı kullanılan likit preparatların ve içilebilir ampullerin tümünde ise temel etken madde L-karnitindir.

Söz konusu ürünlerin kullanımı ile gözlenebilecek olası zıt etkilerin başında allerjik reaksiyonlar ve gastrointestinal problemler sayılabilir. Etken ve yardımcı maddelere bağlı ortaya çıkması muhtemel tüm zıt etkiler Tablo 3’te verilmiştir. Bu preparatlara ilişkin ilaç etkileşimleri ise Tablo 4’te belirtilmiştir. Görüldüğü gibi bu maddelerin başta kronik kullanımı söz konusu olan ve terapötik indeksi dar olanlar olmak üzere ilaçlar ile birlikte kullanımı durumunda önemli etkileşimler gözlenebilmektedir. Bununla beraber, bu maddelerin kilo verilmesine yardımcı olduğunu gösteren birçok çalışma da bulunmaktadır. Ancak, istenmeyen etkileri ve olası ilaç etkileşimleri göz önüne alındığında kullanımında dikkatli olunması gerektiği anlaşılmaktadır.

TARTIŞMA

Türkiye’de kilo verme amacıyla satılan toz ve likit preparatların belirlendiği bu çalışmada, bu preparatların içerdikleri maddelere dair kapsamlı bir literatür değerlendirmesi yapılmış ve etken maddelerinin olası zıt etkileri ve ilaç etkileşimleri irdelenmiştir. Bu kapsamda eczanelerde satışı yapılan veya internet aracılığıyla pazarlanan 45 ürün olduğu belirlenmiştir. Bu ürünlerin önemli bir kısmını (%59) toz karışımlar oluşturmaktadır. Diğer taraftan, beş adet likit, üç adet de ampul formunda ürün belirlenmiştir. Eczanelerin yanı sıra internet üzerinden de satışlarının yapıyor olması kontrolsüz ve kolay ulaşım olanağının bulunduğunu göstermektedir. Bu durum da, olası toksik etkilerinin ve ilaç etkileşmelerinin değerlendirilmesinin ve bu konuda gerekli uyarıların yapılmasının son derece önemli olduğunu düşündürmektedir.

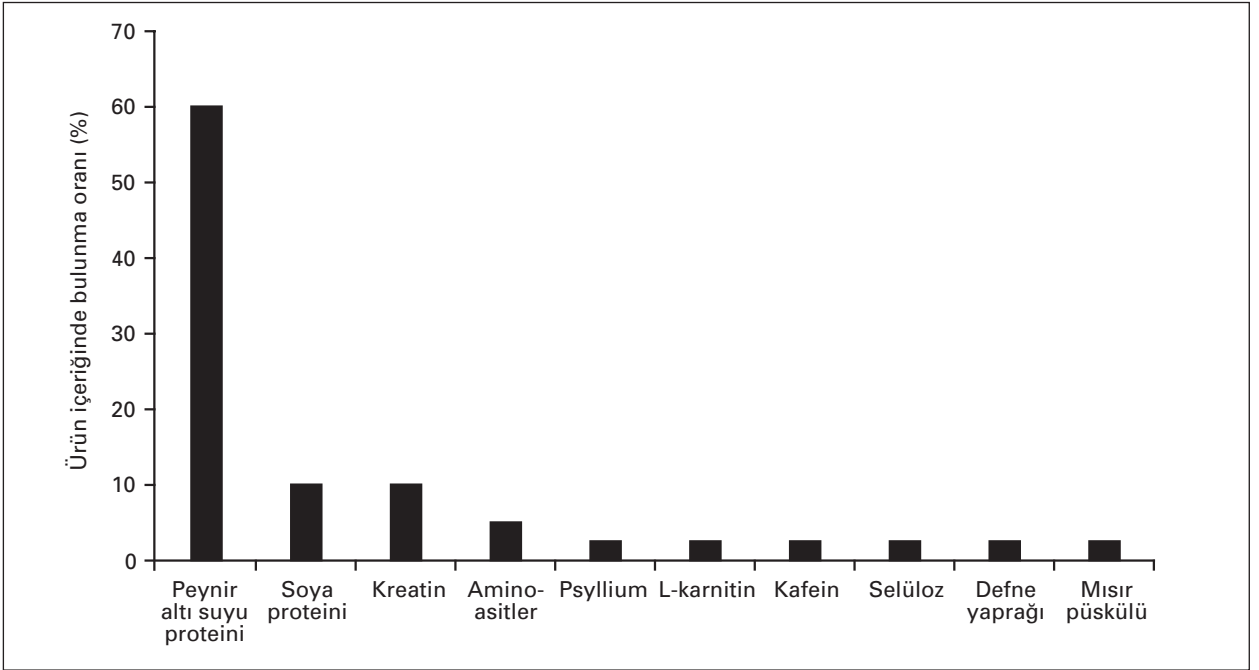
Kalsiyum, zayıflama amacıyla kullanılan toz karışımların %27’sinde yardımcı madde olarak bulunmaktadır. Bu preparatlarda sıklıkla yardımcı madde olarak kullanılan kalsiyumun kilo verdirici etkisine dair son yıllarda birçok çalışma yapılmış ve bu etkiyi doğrular nitelikte sonuçlar elde edilmiştir. Çok merkezli olarak, fazla kilolu 100 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada 1400 mg/gün kalsiyum uygulaması 600 mg/gün kalsiyum içe-

Tablo 1. Ülkemizde satılan kilo vermeye yardımcı toz formundaki preparatların içinde bulunan etken maddelerin ürünlere göre dağılımı

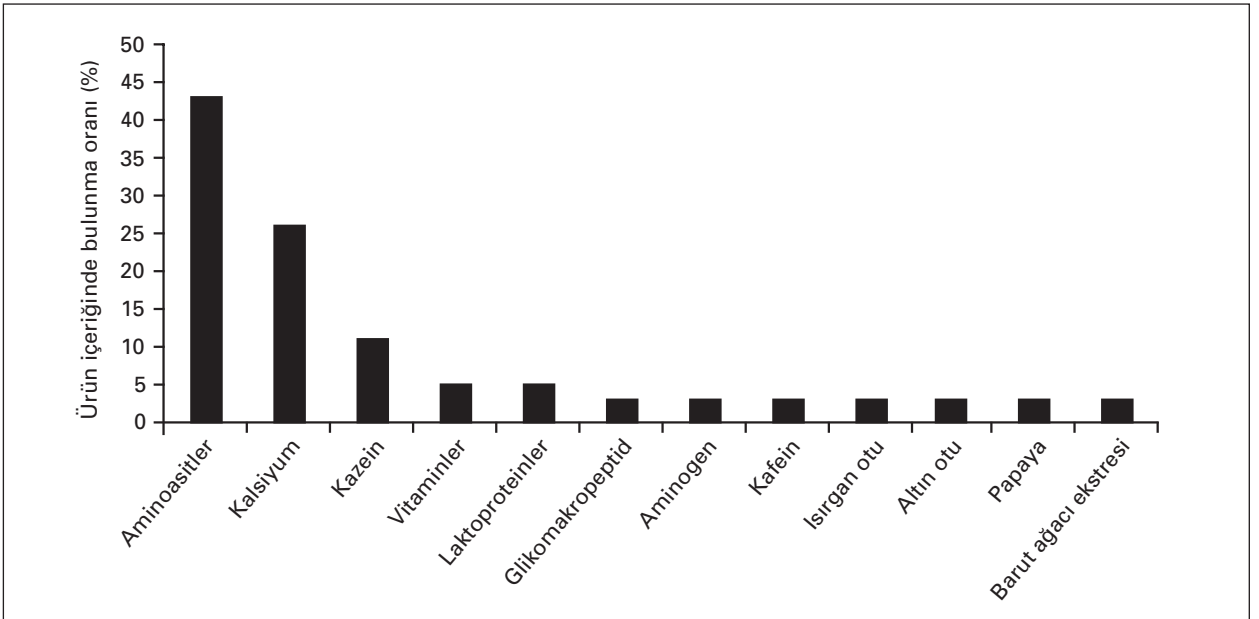
Ürün	Peynir altı suyu proteini	Soya proteini	Kreatin	Amino-asitler	Psyllium husk	L-karnitin	Kafein	Selüloz	Defne yaprağı	Mısır püskülü
Ürün 1	+									
Ürün 2	+									
Ürün 3					+					
Ürün 4						+				
Ürün 5							+			
Ürün 6			+							
Ürün 7			+							
Ürün 8								+		
Ürün 9			+							
Ürün 10									+	
Ürün 11										+
Ürün 12			+							
Ürün 13		+								
Ürün 14	+									
Ürün 15										
Ürün 16				+						
Ürün 17										
Ürün 18	+	+								
Ürün 19	+									
Ürün 20		+								
Ürün 21	+									
Ürün 22	+									
Ürün 23	+									
Ürün 24	+									
Ürün 25	+									
Ürün 26	+									
Ürün 27	+									
Ürün 28	+									
Ürün 29	+									
Ürün 30		+								
Ürün 31	+									
Ürün 32	+									
Ürün 33	+									
Ürün 34	+									
Ürün 35	+									
Ürün 36	+									
Ürün 37	+									

Tablo 2. Ülkemizde satılan kilo vermeye yardımcı toz formundaki preparatların içinde bulunan yardımcı maddelerin ürünlere göre dağılımı

Ürün	Amino- asitler	Kalsiyum	Kazein	Vitamin	Laktoprotein	Gliko- makropeptid	Aminogen	Kafein	Isırgan otu	Altın otu	Papaya	Barut ağacı ekstresi
Ürün 1	+											
Ürün 2	+											
Ürün 3					+							
Ürün 4						+						
Ürün 5							+					
Ürün 6			+									
Ürün 7			+									
Ürün 8								+				
Ürün 9			+									
Ürün 10									+			
Ürün 11											+	
Ürün 12			+									
Ürün 13		+										
Ürün 14	+											
Ürün 15												
Ürün 16				+								
Ürün 17												
Ürün 18	+	+										
Ürün 19	+											
Ürün 20		+										
Ürün 21	+											
Ürün 22	+											
Ürün 23	+											
Ürün 24	+											
Ürün 25	+											
Ürün 26	+											
Ürün 27	+											
Ürün 28	+											
Ürün 29	+											
Ürün 30		+										
Ürün 31	+											
Ürün 32	+											
Ürün 33	+											
Ürün 34	+											
Ürün 35	+											
Ürün 36	+											
Ürün 37	+											



Şekil 1. Türkiye’de satılan toz karışımlardaki temel maddeler.



Şekil 2. Türkiye’de satılan toz karışımlardaki yardımcı maddeler.

ren bir diyetle karşılaştırılmış, kilo kaybı ve vücut yağ oranını anlamlı şekilde değiştirmezken, süt ürünlerine dayalı, günde üç kez süt içilerek ve süt ürünleri tüketilerek beraberinde 1400 mg/gün kalsiyum kullanılmasının kilo verilmesine yardımcı olduğu bildirilmiştir [22]. Erişkin kadınlar üzerinde yapılan iki farklı randomize, çift-kör, plasebo-kontrollü bir çalışmada ise kalsiyum suplementasyonunun vücut ağırlığını değiştirmedeği belir-

lenmiştir [23,24]. Plasebo kontrollü ve 30 ay devam eden 1471 postmenopozal kadın üzerinde yapılan bir başka çalışmada ise, 1000 mg/gün kalsiyum kullanımının kilo vermeye yardımcı olduğu bildirilmiştir [25]. Bu çalışmalarda yüksek doz kalsiyum kullanımının ortaya çıkarabileceği zıt etkiler değerlendirilmemiştir. Diğer taraftan, kalsiyum ile beraber peynir altı suyu proteini kullanımı veya sadece protein ağırlıklı diyetin de kilo

Tablo 3. Ülkemizde satılan kilo vermeye yardımcı toz ve likit preparatların içinde sıklıkla bulunan etken ve yardımcı maddelerin zıt etkileri

	Zıt etkiler
Peynir altı suyu proteini [26] Soya proteini [27-30]	<ul style="list-style-type: none"> • Nadiren de olsa peynir altı suyu proteinlerine allerji gelişebilir. • Soya proteinine karşı allerji gelişme riski yüksektir. • Yüksek soya proteini tüketiminin karında şişme, bulantı ve konstipasyona neden olabileceği bildirilmiştir. • Yüksek soya proteini tüketiminin kognitif fonksiyonlarda azalma ve demansa neden olabileceğini bildiren çalışmalar mevcuttur. • Yüksek soya proteini alan kadınlarda endometriyal patolojinin eşlik ettiği uterus kanamaları bildirilmiştir. • Soya proteinlerinin tiroid hormonu düzeylerini azalttığı, tiroid stimüle edici hormon düzeylerini ise yükselttiği bildirilmiştir. • Soya proteinlerinin akut migren ataklarını artırdığı bildirilmiştir. • Meme, over ve uterus kanseri geçiren kadınlarda soya proteini tüketimi önerilmez.
Kreatin [31,32]	<ul style="list-style-type: none"> • İştah kaybı, midede rahatsızlık hissi, ishal ve bulantıya neden olabileceği bildirilmiştir. • Kas kramplarına ve kas yıkımına neden olabileceği bildirilmiştir. • Vücut ağırlığının artmasına neden olabilir. • Isıya toleransın düşmesi, kan hacminin azalması ve elektrolit dengesizliği gözlenebilir. • Böbrek hasarına neden olabilir. Böbrek yetmezliği olan kişilerde kullanılmamalıdır. • Yüksek doz kullanımı vücut formaldehid düzeylerinin artmasına ve ciddi yan etkilere neden olabilir. • Alt bacakta “kompartıman sendromu” riskini artırabilir. • Kreatin potansiyel bir hepatotoksindir ve karaciğer fonksiyonlarını etkileyebilir.
Aminoasitler [33-36]	<ul style="list-style-type: none"> • Yüksek miktarda aminoasit ve protein tüketiminin böbrek hasarına ve kan basıncında yükselmeye neden olabileceği bildirilmiştir.
Psyllium husk [37]	<ul style="list-style-type: none"> • Mide şikayetlerine (şişkinlik, midede doluluk hissi, bağırsak gazı, bulantı, hazımsızlık), • Özefageal obstrüksiyona, • Allerjik/anafilaktik reaksiyonlara (deride kızarıklıklar hatta anafilaksi), • Hipersensitiviteye neden olabilir.
L-karnitin [38-41]	<ul style="list-style-type: none"> • Dispepsi, • Mide şikayetleri, • İshal, • Görmede bulanıklık, • Geçici saç kaybı, deride kızarıklık, • Tutarıklar, hafif miyasteni benzeri semptomlar, • Grip benzeri hastalık, • Ağrı, • Farenjit, • Baş ağrısı, • Hipertansiyon, • Yüksek dozlarda vücutta kötü koku, en sık gözlenen zıt etkilerdir.
Kafein [42-44]	<p>Kafeinin aşırı doz etkileri 1.5 g ile görülmeye başlar.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Psikolojik ve santral sinir sistemi etkileri (depresyon, sersemlik, iritabilite, sinirlilik, öfori), • Nörolojik etkiler (baş dönmesi, baş ağrısı, bulanık görme), • Kardiyovasküler sistem etkileri (postüral hipertansiyon, aritmik taşikardi, palpasyonlar), • Gastrointestinal etkiler (gastrointestinal reflü hastalığı, ağız kuruluğu, konstipasyon, aşırı dozda bulantı, kusma, abdominal spazm), • Kas-iskelet sistemine etkileri (kasılma, kaslarda aritmik spazmlar) en sık rastlanan yan etkilerdir.

Tablo 3. Ülkemizde satılan kilo vermeye yardımcı toz ve likit preparatların içinde sıklıkla bulunan etken ve yardımcı maddelerin zıt etkileri (devamı)

	Zıt etkiler
Defne yaprağı [45-50]	<ul style="list-style-type: none"> Defne yaprağı gastrointestinal şikayetlere, solunum sorunlarına ve astıma kadar giden problemlere neden olabilir. Bitkiden elde edilen esansiyel yağın sedatif özellikleri olduğu ve motor aktivitede azalmaya neden olabileceği belirtilmiştir.
Kalsiyum [51-58]	<ul style="list-style-type: none"> Uzun süre yüksek doz kullanımı böbrek taşlarına ve böbrek hasarına neden olabilir. Yüksek doz kalsiyum iştah kaybı, bulantı, kusma, konstipasyon, abdominal ağrı, ağız kuruluğu, susama hissi, sık idrar, böbrek ve kalpte kalsiyum birikmesine neden olur. Hiperkalsemi gelişirse, konfüzyon, deliryum, koma ve ölüme kadar giden bir tablo oluşturabilir. Yüksek doz kalsiyum kullanımı ile lipoliz ve termojenezde bir artış görülür. Ancak bu durumda lipid peroksidasyonunun da artması söz konusudur. Prostat kanseri ve yüksek kalsiyum alımı arasında bir ilişkinin olduğunu belirten çalışmalar mevcuttur. Günlük 600-2000 mg kalsiyum alımının prostat kanseri gelişimini hızlandırdığı belirtilmiştir. Ancak bu konuda yapılan çalışmalar yeterli değildir. Günümüzde 19 yaş ve üzeri erkeklere 1000-1200 mg/gün kalsiyum almaları ve bu alımın 2500 mg/gün dozu geçmemesi önerilmektedir.

Tablo 4. Ülkemizde satılan kilo vermeye yardımcı toz ve likit preparatların içinde sıklıkla bulunan etken ve yardımcı maddelerin ilaç etkileşimleri

	Etkileşimler
Peynir altı suyu proteini [59,60]	<ul style="list-style-type: none"> Digoksin: Kalsiyum suplemanları digoksinin kan düzeyini düşürür. Ayrıca, kalsiyum ve D vitamini suplemanlarıyla beraber digoksin kullanımı hiperkalsemi riskini artırır. Florokinolonlar: Kalsiyum suplemanları siprofloksasin gibi florokinolonların absorpsiyonlarını azaltır. L-tiroksin: Kalsiyum suplemanları hipotiroidizm tedavisinde kullanılan L-tiroksinin absorpsiyonunu azaltır. Tetrasiklinler: Kalsiyum suplemanları tetrasiklin türü antibiyotiklerin absorpsiyonunu azaltır. Tiludronat disodyum: Kalsiyum suplemanları Paget hastalığının tedavisinde kullanılan tiludronatın absorpsiyonunu azaltır. Fenitoin: Kalsiyum suplemanları antikonvülzan olarak kullanılan fenitoinin absorpsiyonunu azaltır. Tiazid türü diüretikler: Kalsiyum ve D vitamini suplemanlarıyla beraber tiazidlerin kullanımı hiperkalsemi ve hiperkalsiüri riskini artırır. Glukokortikoidler: Prednizon gibi glukokortikoidler kalsiyum depleksiyonuna neden olur. Mineral yağlar ve stimulan laksatifler. Bu tip laksatifler diyetle veya supleman olarak alınan kalsiyumun absorpsiyonunu azaltır. Alüminyum veya magnezyum içeren antiasitler: Bu antiasitler üriner kalsiyum atılımını artırır.
Soya proteini [61]	<ul style="list-style-type: none"> Soya proteinlerinin anastrozol, eksemestan, letrozol gibi aromataz inhibitörlerinin etkisini azaltabileceği bildirilmiştir. Soya proteinlerinin varfarin ile etkileşebileceği bildirilmiştir.
Kreatin [62]	<ul style="list-style-type: none"> Teorik olarak insülin ile etkileşebileceği bildirilmiştir. Yine teorik olarak aminoglikozidler, galyum nitrat, takrolimus ve valasiklovir ile etkileşebilir. Asetaminofen, santral sinir sistemi depresanları ve ergotamin ile etkileşebilir. Probenesid ile beraber kullanımı kreatin düzeylerini artırarak kreatinin yan etkisinin artışına neden olabilir. Hidroklortiazid ve furosemid gibi diüretiklerle beraber kullanılmalıdır. Elektrolit kaybı ve dehidratasyon ortaya çıkabilir. Kreatinin trimetoprim, simetidin, ibuprofen, siklosporin, amikasin, gentamisin ve tobramisin ile beraber kullanımı böbrek hasarı oluşturma riskinin artmasına neden olur. Lovestatin gibi kolesterol düşürücü ilaçların etkisini artırabilir. Kafein ve efedrin ile beraber kullanımı inme riskini artırabilir. A, D, E ve K gibi yağda çözünen vitaminlerin etkinliğini azaltabilir.

Tablo 4. Ülkemizde satılan kilo vermeye yardımcı toz ve likit preparatların içinde sıklıkla bulunan etken ve yardımcı maddelerin ilaç etkileşmeleri (devamı)

	Etkileşmeler
Psyllium husk [63,64]	<ul style="list-style-type: none"> • Psylliumun kalsiyumun emilimini azalttığı bildirilmiştir. • Psyllium ile beraber lityum kullanımı lityumun kan konsantrasyonlarını azaltır.
L-karnitin [65]	<ul style="list-style-type: none"> • Tiroid hormonu kullanan kişilerin karnitin kullanması önerilmez. • Özellikle valproik asit ve ayrıca fenitoin gibi antiepileptik kullanan kişilerin karnitin düzeylerinin düştüğü belirtilmektedir. Bu nedenle bu ilaçları kullanan kişilerin karnitin takviyesi alması gerektiği bildirilmiştir. • Azidotimidin, doksorubisin ve isotretinoin kullanan kişilerde L-karnitin takviyesi ile ilaçların özellikle kaslar üzerine olan toksik etkilerinin önlenemediği gösterilmiştir.
Kafein [66,67]	<ul style="list-style-type: none"> • Kafein bronkodilatör astım ilaçlarıyla beraber alındığında etkilerini artırabilir. • Kafein kinolon türü antibiyotiklerle beraber alındığında ek stabilize ve sinirlilik oluşturabilir. • Kafein diazepam, lorazepam ve alprozolam ile beraber alındığında ek stabilize, sinirlilik ve hiperaktiviteye neden olabilir.
Selüloz [68]	<ul style="list-style-type: none"> • Selüloz kalsiyumun emilimini azalttığı bildirilmiştir.
Defne yaprağı [69]	<ul style="list-style-type: none"> • Defne yaprağı ekstraktlarının antikonvülzan etkileri olduğu için diğer antikonvülzanlarla beraber kullanırken dikkatli olunmalıdır. • Alkol ekstraktları ADE inhibitörleri ile etkileşebilir. • Antikonvülzan etkilerinden dolayı diğer antikonvülzanlarla beraber kullanırken dikkatli olunmalıdır.
Kalsiyum [70]	<ul style="list-style-type: none"> • Kalsiyum ve bisfosfonat bir arada kullanılmamalıdır. • Kafein üriner kalsiyum atılımını artırmaktadır. • Antikonvülzanlar kalsiyum emilimini azaltır. • Kolesterolün vitamin D ve kalsiyum absorpsiyonunu azaltır. • Digoksin ile etkileşmesi sonucu kalp ritminde bir bozulmaya neden olabilir. • Florokinolon antibiyotiklerle kalsiyum gastrointestinal kanalda etkileşerek kompleks oluşturur. Bu nedenle aynı anda alınmaları her ikisinin de absorpsiyonunun azalmasına neden olur. • İnozitol kalsiyumun absorpsiyonunu azaltmaktadır. • Mineral yağlar ve laksatifler kalsiyum absorpsiyonunu azaltır. • Yüksek doz lup diüretikleri kalsiyumun absorpsiyonunu azaltır. • Orlistat kalsiyumun malabsorpsiyonuna neden olur. • Proton pompası inhibitörleri kalsiyumun absorpsiyonunu azaltır. • Kalsiyum sotalol ile kompleks oluşturarak ilacın absorpsiyonunu azaltır. • Aynı anda kalsiyum ve tetrasiklin kullanımı tetrasiklinlerin absorpsiyonunu azaltır. Tiazid grubu diüretikler böbreklerden kalsiyum atılımını azaltır.

ADE: Anjiyotensin dönüştürücü enzim.

verdirebileceği belirtilmektedir; ancak yüksek doz protein tüketiminin böbrek yetmezliğine kadar gidebilen bir tablo oluşturabileceği unutulmamalıdır [5,33].

Peynir altı suyu proteinleri ile gözlenebilecek en önemli istenmeyen etkinin allerjik reaksiyonlar olduğu bildirilmektedir. Ancak, Tablo 4’te özetlendiği gibi bazı önemli ilaç etkileşmelerinin olabileceğine işaret edilmektedir. Özellikle, digoksin kullanan hastaların ve tiroid hormon tedavisi gören hipotiroidi hastalarının peynir altı suyu proteini içeren preparatları kullanımından kaçınmaları önemlidir. Diğer taraftan, florokinolon ve tetrasiklin grubu antibiyotiklerin bu ürünler ile birlikte kullanımı da önerilmemektedir [59,60].

Soya proteinleri ve izoflavonların obezitede yararlı olabileceğini gösteren çok sayıda hayvan ve insan çalış-

ması bulunmaktadır. Hayvan çalışmalarının sonuçları, soya proteini alımının vücut ağırlığını ve vücut yağı akümüasyonunu azalttığı, insülin direncini artırdığını göstermiştir [71,72]. Hayvanlarda soya proteini tüketiminin lipid düzeylerini azaltmasının nedeni intestinal kolesterol absorpsiyonunu düşürmesi, fekal safra asidi atılımını ve düşük dansiteli lipoprotein (LDL)’in uzaklaştırılmasını artırmasıdır. Ayrıca, diyetel soya tüketimi doğrudan hepatik kolesterol metabolizmasını etkilemekte ve LDL reseptör aktivitesini değiştirmektedir [73-75]. Lovati ve arkadaşlarının hiperkolesterolemik sıçanlarda yaptığı bir çalışmada soya proteini içeren diyetle besleme ile hepatik metabolizmadaki değişiklikler sonucu hepatositlerce LDL ve beta-çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL) uzaklaştırılmasının arttığı saptanmıştır [73]. LDL-reseptör eksikliği olan (LDLr-null)

C57BL/6J farelerde yapılan bir çalışmada soya proteininin LDL-reseptör aktivitesine ek bir destek verdiği belirlenmiştir. Ayrıca, "wild type" farelerin soya protein izolatu ile beslenmesinin total kolesterol, LDL-C ve VLDL-C'nin plazma konsantrasyonlarında belirgin azalmalara yol açtığı görülmüştür. Diğer taraftan, LDLr-null farelerde soya protein izolatının plazma lipidlerinde belirgin bir düşüş yaratmadığı belirlenmiştir. Bu da soya izoflavonlarının LDL-reseptör aktivitesini artırarak lipid düzeylerini düşürdüğünü işaret etmektedir. Normal ve yüksek kolesterolü olan insanlarda soya proteini ile yapılan ilk çalışmalarda, diyetel soya proteininin insülin/glukagon oranını azalttığı ve bunun da soya proteinlerinin hiperkolesterolemik etkilerine katkıda bulunabileceği belirtilmiştir [76].

Soya proteinlerinin kolesterol düşürücü etkilerini farklı mekanizmalarla gösterdikleri düşünülmektedir. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada, obez Zucker sıçanlarının izoflavonlarda zenginleştirilen bir soya protein konsantresi (HDI) ile altı hafta beslenmesinin karaciğer yağlanmasını ve plazma alanin transaminaz ve aspartat transaminaz düzeylerini düşürdüğü gösterilmiştir [77]. Ayrıca, mitokondriyal ve peroksizomal beta-oksidasyonun, plazma triaçil gliserol düzeylerinin ve karaciğerde açıl-CoA karboksilaz, yağ asidi sentetaz ve gliserol-3-fosfat aktivitelerinin arttığı, hepatik VLDL reseptör mRNA düzeylerinin azaldığı belirlenmiştir. Ancak karaciğerde görülen VLDL reseptör gen ekspresyonundaki azalışın, epididimal yağ veya iskelet kaslarında görülmediği belirlenmiştir. Bu da HDI ile besleme sonrası triaçilgliserolce zengin lipoproteinlerin plazmadan azalmış klerenslerinden sorumlu primer organın karaciğer olduğunu göstermektedir.

Obez bireylerde, diyetel soya proteininin vücut ağırlığı, vücut yağı ve de plazma lipidlerini düşürdüğünü gösteren çalışmalar bulunsu da uzun dönem diyetel soya proteini ile beslenmenin obezite üzerindeki etkileri henüz sınırlıdır. Lovati ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada hiperkolesterolemisi olan hastalarda soya proteini alımının yüksek kolesterol alımında bile mononükleer hücrelerce LDL degradasyonunu azalttığı belirlenmiştir [74]. Yirmi dört obez bireyde (yaş= 25-42, vücut ağırlığı ideal ağırlıklarının en az %50 fazlası) yapılan bir diğer çalışmada ise bir gruba kazein, bir gruba soya proteini ağırlıklı eşit oranda protein içeren kalorisi düşük diyetler verilmiştir. Bireylere ilk 15 gün 375 kcal/gün ve takip eden 45 gün için 425 kcal/gün'lük diyet uygulanmıştır. Süre sonunda her iki grupta da kilo azalması belirlenmiştir; ancak iki grup arasında fark bulunmamıştır. Kalori kısıtlamasının uygulandığı sürede her iki grupta da total

plazma kolesterol, VLDL kolesterol ve LDL kolesterol düzeylerinin belirgin şekilde azaldığı, ancak düşüşün soya protein grubunda daha fazla olduğu belirlenmiştir. Ayrıca, plazma trigliserid düzeyleri sadece soya protein grubunda azalmıştır. Sonuçta uzun süreli kalorisi düşük diyet uygulaması gerektiren obez hastalarda soya proteini uygulamasının faydalı olabileceği belirtilmiştir [78].

Otuz altı aşırı kilolu/obez kadın üzerinde yapılan bir diğer çalışmada ise, 16 hafta boyunca eşit oranda enerji içeren kırmızı et ağırlıklı veya soya protein ağırlıklı diyetler uygulanmış, süre sonunda her iki grupta da vücut ağırlığının %9'u kadar bir ağırlık azalışı saptanmıştır [79]. Diğer taraftan BKİ= 29-30 kg/m² olan 30 obez erişkinde yapılan bir çalışmada bir gruba geleneksel düşük kalorili bir diyet, diğerine ise düşük kalorili soya diyeti sekiz hafta boyunca uygulanmıştır. Uygulama süresi sonunda soya grubundaki vücut yağındaki azalma diğer gruba oranla %0.8 daha fazla bulunmuştur [80]. Ancak her iki çalışmada da serum kolesterol, trigliserid ve açlık glukozunda her iki grup arası fark bulunamamıştır [79,80].

Bir diğer çalışmada, soya-bazlı düşük kalorili diyetle beslenenlerin kontrole göre daha fazla kilo verdikleri (7 kg'a karşı 2.9 kg), bu grupta gözlenen LDL kolesterol düzeylerindeki azalmanın kontrol grubuna oranla daha yüksek olduğu belirlenmiştir [81]. Benzer şekilde Deibert ve arkadaşları tarafından da soya proteini ile beslenmenin yağsız vücut ağırlığında bir değişim yapmaksızın doğrudan vücut yağ oranında bir düşüş sağladığına işaret eden sonuçlar elde edilmiştir. [82]. Ancak, soya insanda en çok allerji yapan sekiz besinden biridir. Hatta yer fıstığından sonra en çok allerjiye neden olan besin olarak kabul edildiği belirlenmiştir [83]. Soya allerjisine çocuklarda (%3-4) erişkinlere oranla daha sık rastlanmaktadır [84-86]. Soyada bulunan ve allerji yapma potansiyeli olan proteinler b-konglisinin, glisinin, soya vakuoler protein, Kunitz tripsin inhibitörü, IgE ve IgG4-bağlayıcı proteinlerdir [87-89]. Soya protein allerjisine karşı şu an bilinen ve uygulanan tek yöntem soya proteini içeren gıdaları tüketmemektir. Ayrıca, soya bitkisinin östrojenik etkileri de dikkate alındığında yüksek miktarda tüketiminin doğruluğu tartışmalıdır [27-29,84]. İlaç etkileşimleri yönünden de kullanımında dikkatli olunması gereklidir (Tablo 4).

Kafein, karnitin ve kolinin egzersizle veya egzersiz olmadan vücut ağırlığı, yağ kitlesi, serum leptin konsantrasyonları ve metabolik indeksler üzerine etkilerinin incelendiği bir çalışmada, 20 erkek, 7 haftalık Sprague-Dawley sıçanları kontrol ve uygulama grubu olarak ikiye ayrılmış, uygulama grubu sırasıyla 0.1, 5 ve 11.5 g/kg kafein, karnitin ve kolin içeren diyetle beslenmiş-

tir. Ayrıca, kontrol ve uygulama grupları ikiye ayrılarak gruplardaki sıçanların yarısına egzersiz yaptırılmış, yarısına ise yaptırılmamıştır. Hayvanların yem tüketimleri ve vücut ağırlıkları 28 gün boyunca izlenmiştir. Bu süre sonunda sıçanlar dekapite edilmiş, kan ve doku örnekleri toplanmıştır. Grupların yem tüketimleri aynı bulunmuş, ancak egzersiz uygulanan sıçanların vücut ağırlıkları, yağ kitleleri ve epididimal, inguinal ve perireal bölgelerdeki total lipidler belirgin bir şekilde azalmıştır. Uygulama grubunda serum trigliserid düzeylerinin belirgin bir şekilde azaldığı, iskelet kas düzeylerinin ise istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde arttığı bulunmuştur. Serum leptin konsantrasyonlarının ise egzersizle veya kafein, karnitin ve kolin içeren diyetle beslenen hayvanlarda belirgin bir şekilde azaldığı ve bunun vücut ağırlığı azalışıyla korele olduğu belirlenmiştir ($r=0.55$, $p\leq 0.001$). Ayrıca, serum glukoz konsantrasyonlarının da vücut ağırlığı azalışıyla paralel olduğu gözlenmiştir ($r=0.51$, $p\leq 0.05$). Ancak hayvanlarda görülen vücut ağırlığı azalmasının hafif egzersizle eş değer olduğu ve hem egzersiz, hem de bu diyetle beslenen hayvanlarda vücut ağırlığı, serum leptin konsantrasyonları ve serum glukoz konsantrasyonlarında ek bir düşüş olmadığı görülmüştür. Bu nedenle kafein, karnitin ve kolin içeren diyetin ancak hafif egzersiz kadar etkin olduğu belirtilmiştir [90].

Bir diğer çalışmada, karnitinin aç bırakılan normal kiloda ve obez dişi Zucker sıçanlar üzerindeki etkileri incelenmiştir. Karşılaştırmalar 0, 3, 6, veya 9 gün aç bırakılan hayvanlar arasında yapılmıştır. Total plazma karnitininin obezite veya açlıktan etkilenmediği, ancak serbest plazma karnitininin açlıkta azaldığı gözlenmiştir. Ayrıca, plazma asit-çözünür açilkarnitin düzeylerinin asit-çözünür açilkarnitin düzeylerinin normal kilodaki hayvanlara göre obezlerde daha düşük olduğu ve hem normal kiloda, hem de obez hayvanlarda açlıkla arttığı bulunmuştur. Plazma asit-çözünür olmayan karnitininin ise obeziteden etkilenmediği, ancak açlıkla arttığı belirlenmiştir. Karaciğer serbest ve asit-çözünür açilkarnitin düzeylerinin obez hayvanlarda normal kilodakilerden daha düşük olduğu ve açlığın karaciğer serbest ve asit-çözünür olmayan açilkarnitin düzeylerini artırdığı saptanmıştır. Bu sonuçlardan hem normal kilodaki hem de obez sıçanların açlıkta karnitin düzeylerini korudukları ve karaciğer karnitin düzeylerinin azaldığı sonucu elde edilmiştir [91].

Son yıllarda yapılan çalışmalar arjinin ve sitrülince zengin kavun ile beslenmenin metabolik sendrom için risk faktörleri olan plazma glukoz, homosistein ve asitemin dimetilarjinin düzeylerini düşürdüğünü göstermektedir [92]. Ayrıca, yine bu aminoasitlerin obez di-

yabetik Zucker sıçanlarda tip I ve tip II diyabette kardiyovasküler fonksiyonun bir göstergesi olan endotel bağımlı gevsemeyi azalttığı belirlenmiştir [93,94]. Bunun yanı sıra arjininin Zucker diyabetik obez sıçanlarda ve diyetle indüklenmiş obezitesi olan sıçanlarda beyaz adipoz dokuyu azalttığı ve kahverengi adipoz dokuyu artırdığı bildirilmiştir [93,95,96]. Arjinin ve/veya metabolitleri (nitrik oksit ve poliaminler) kahverengi adipozitlerin proliferasyonunu, farklılaşmasını ve fonksiyonlarını artırmaktadır. Ayrıca, arjinin suplementasyonu ile hem iskelet kas kitlesi, hem de tüm vücut insülin hassasiyeti artmaktadır [97]. Tip II diyabeti olan ve obez erişkin bireylerde ise oral arjinin uygulamasının vücut yağ kitlesini azalttığı belirlenmiştir [98]. Tan ve arkadaşları mısır veya soya-bazlı diyet ile beraber arjinin suplementasyonu yapılan domuzlarda tüm vücut yağ oranının düştüğünü ve protein depozisyonunun başladığını bildirmişlerdir [99]. Ayrıca, dallanmış zincirli aminoasit transaminaz “knockout” farelerde artmış dallanmış zincirli aminoasit düzeylerinin kas protein sentezini artırdığı, kas kitlesini azalttığı ve tüm vücut enerji tüketimini artırdığı belirtilmiştir [100]. Epitelde nitrik oksit üretimini lösin inhibe eder, arjinin ise artırır. Ayrıca, yüksek plazma arjinin konsantrasyonlarının nitrik oksit miktarlarını artırdığı ve vasküler insülin hassasiyetini sağladığı belirtilmiştir [98]. Bu nedenle özellikle diyetel arjinin suplementasyonunun obeziteye karşı etkili olabileceği düşünülebilir. Ancak fazla miktarda aminoasit ve protein tüketiminin böbreklere getirebileceği yük unutulmamalıdır.

SONUÇ

Bilindiği gibi obezite gelişmiş ülkeler için çok önemli bir halk sağlığı problemidir; obeziteyi hem genetik, hem de çevresel faktörler etkilemektedir [101]. Obezitenin çözümü için tek başına bir ilaç veya uygulamanın yararlı olamayacağı bilinmektedir.

Ülkemizde birçok ürün kilo verdirdiği iddiasıyla pazarlanmakta ve bilinçsizce tüketime sunulmaktadır. Bunlar arasında zayıflama çayları önemli yer tutmaktadır [102]. Ayrıca, zayıflama bantları, tablet, kapsül, toz ve likit karışım formunda çeşitli preparatlar bilinçsizce kullanılmaktadır. Ülkemizde de yaygın ve kontrolsüz kullanıma sahip toz karışımlar, likit ve ampul formundaki ürünlerin kullanımında olası istenmeyen etkileri ve ilaç etkileşimleri göz önüne alındığında, özellikle kronik olarak ilaç kullanan bireyler ile çocuk ve yaşlı popülasyon başta olmak üzere dikkatli olunması gerektiği anlaşılmaktadır. Bu ürünlerin kullanımında mutlaka doktor ve/veya eczacıya danışılması gerektiği vurgulanmalıdır.

Kaynaklar

1. National Institute for Health and Clinical Excellence. Clinical guideline 43: obesity: the prevention, identification, assessment and management of overweight and obesity in adults and children. London: NIH, 2006.
2. World Health Organization Technical report series 894: obesity: preventing and managing the global epidemic. Geneva: World Health Organization, 2000.
3. WHO. Obesity: preventing and managing the global epidemic: report of a WHO consultation on obesity, Geneva. World Health Organization, 1997.
4. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2002; 287:356-9.
5. Zemel MB. The role of dairy foods in weight management. *J Am Coll Nutr* 2005; 24:537-46.
6. Garcia MC, Torre M, Marina ML, Laborda F. Composition and characterization of soybean and related products. *Crit Rev Food Sci Nutr* 1997; 37:361-91.
7. Haytowitz DB, Mathews RH. Legumes and legume products. Washington, DC: US Department of Agriculture, 1986; 192-9.
8. Tarnopolsky M, Martin J. Creatine monohydrate increases strength in patients with neuromuscular disease. *Neurology* 1999; 52:854-7.
9. Burke DG, Silver S, Holt LE, Smith Palmer T, Culligan CJ, Chilibeck PD. The effect of continuous low dose creatine supplementation on force, power, and total work. *Int J Sports Nut Exerc Metab* 2000; 10:235-44.
10. Hespel P, Op't Eijnde B, Van Leemputte M, et al. Oral creatine supplementation facilitates the rehabilitation of disuse atrophy and alters the expression of muscle myogenic factors in humans. *J Physiol* 2001; 536:625-33.
11. Kreider RB, Ferreira M, Wilson M, et al. Effects of creatine supplementation on body composition, strength, and sprint performance. *Med Sci Sports Exerc* 1998; 30:73-82.
12. Eckerson JM, Stout JR, Moore GA, et al. Effect of creatine phosphate supplementation on anaerobic working capacity and body weight after two and six days of loading in men and women. *J Strength Cond Res* 2005; 19:756-63.
13. Vandenberghe K, Goris M, Van Hecke P, Van Leemputte M, Vangerven L, Hespel P. Long-term creatine intake is beneficial to muscle performance during resistance training. *J Appl Physiol* 1997; 83:2055-63.
14. Volek JS, Duncan ND, Mazzetti SA, et al. Performance and muscle fiber adaptations to creatine supplementation and heavy resistance training. *Med Sci Sports Exerc* 1999; 31:1147-56.
15. Steiber A, Kerner J, Hoppel CL. Carnitine: a nutritional, biosynthetic, and functional perspective. *Mol Aspects Med* 2004; 25:455-73.
16. Steiber AL, Weatherspoon LJ, Spry L, Davis AT. Serum carnitine concentrations correlated to clinical outcome parameters in chronic hemodialysis patients. *Clin Nutr* 2004; 23:27-34.
17. Sachan DS, Hongu N, Johnsen M. Decreasing oxidative stress with choline and carnitine in women. *J Am Coll Nutr* 2005; 24:172-6.
18. Karlic H, Lohninger A. Supplementation of L-carnitine in athletes: does it make sense? *Nutrition* 2004; 20:709-15.
19. Lennon DL, Shrago ER, Madden M, Nagle FJ, Hanson P. Dietary carnitine intake related to skeletal muscle and plasma carnitine concentrations in adult men and women. *Am J Clin Nutr* 1986; 43:234-8.
20. Lombard KA, Olson AL, Nelson SE, Rebouche CJ. Carnitine status of lactoovo vegetarians and strict vegetarian adults and children. *Am J Clin Nutr* 1989; 50:301-6.
21. Hoppel CL, Genuth SM. Carnitine metabolism in normal-weight and obese human subjects during fasting. *Am J Physiol* 1980; 238:409-15.
22. Zemel MB, Thompson W, Milstead A, Morris K, Campbell P. Calcium and dairy acceleration of weight and fat loss during energy restriction in obese adults. *Obes Res* 2004; 12:582-90.
23. Shapses SA, Heshka S, Heymsfield SB. Effect of calcium supplementation on weight and fat loss in women. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:632-7.
24. Barr SI. Increased dairy product or calcium intake: is body weight or composition affected in humans? *J Nutr* 2003; 133:245-8.
25. Reid IR, Horne A, Mason B, Ames R, Bava U, Gamble GD. Effects of calcium supplementation on body weight and blood pressure in normal older women: a randomized controlled trial. *Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:3824-9.
26. Wal JM. Cow's milk proteins/allergens. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002; 89(6 Suppl 1):3-10.
27. Dueñas-Laita A. Hypersensitivity to generic drugs with soybean oil. *N Engl J Med* 2009; 361:1317-8.
28. Ballmer-Weber BK, Vieths S. Soy allergy in perspective. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2008; 8:270-5.
29. Hogervorst E, Sadjimid T, Yesufu A, Kreager P, Rahardjo TB. High tofu intake is associated with worse memory in elderly Indonesian men and women. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2008; 26:50-7.
30. Domingo JL. Toxicity studies of genetically modified plants: a review of the published literature. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2007; 47:721-33.
31. Persky AM, Rawson ES. Safety of creatine supplementation. *Subcell Biochem* 2007; 46:275-89.
32. Lattavo A, Kopperud A, Rogers PD. Creatine and other supplements. *Pediatr Clin North Am* 2007; 54:735-60.
33. Praga M. Synergy of low nephron number and obesity: a new focus on hyperfiltration nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20:2594-7.
34. Hoy WE, Hughson MD, Bertram JF, Douglas-Denton R, Amann K. Nephron number, hypertension, renal disease, and renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16:2557-64.
35. Bagby SP. Maternal nutrition, low nephron number, and hypertension in later life: pathways of nutritional programming. *J Nutr* 2007; 137:1066-72.
36. Bellissimo N, Desantadina MV, Pencharz PB, Berall GB, Thomas SG, Anderson GH. A comparison of short-term appetite and energy intakes in normal weight and obese boys following glucose and whey-protein drinks. *Int J Obes* 2008; 32:362-71.
37. Ramkumar D, Rao SS. Efficacy and safety of traditional medical therapies for chronic constipation: systematic review. *Am J Gastroenterol* 2005; 100:936-71.

38. Lango R, Smolenski RT, Narkiewicz M, Suchorzewska J, Lysiak-Szydłowska W. Influence of L-carnitine and its derivatives on myocardial metabolism and function in ischemic heart disease and during cardiopulmonary bypass. *Cardiovasc Res* 2001; 51:21-9.
39. Plioplys AV, Plioplys S. Amantadine and L-carnitine treatment of chronic fatigue syndrome. *Neuropsychobiology* 1997; 35:16-23.
40. Brass EP, Adler S, Sietsema KE, Hiatt WR, Orlando AM, Amato A; CHIEF Investigators. Intravenous L-carnitine increases plasma carnitine, reduces fatigue, and may preserve exercise capacity in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2001; 37:1018-28.
41. Hathcock JN, Shao A. Risk assessment for carnitine. *Regul Toxicol Pharmacol* 2006; 46:23-8.
42. Leson CL, McGuigan MA, Bryson SM. Caffeine overdose in an adolescent male. *J Toxicol Clin Toxicol* 1988; 26:407-15.
43. Abbott PJ. Caffeine: a toxicological overview. *Med J Aust* 1986; 145:518-21.
44. Higdon JV, Frei B. Coffee and health: a review of recent human research. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2006; 46:101-23.
45. Rivera D, Obón C. The ethnopharmacology of Madeira and Porto Santo Islands, a review. *J Ethnopharmacol* 1995; 46:73-93.
46. Devi SL, Kannappan S, Anuradha CV. Evaluation of in vitro antioxidant activity of Indian bay leaf, *Cinnamomum tamala* (Buch.-Ham.) T. Nees & Eberm using rat brain synaptosomes as model system. *Indian J Exp Biol* 2007; 45:778-84.
47. Díaz-Maroto MC, Pérez-Coello MS, Cabezudo MD, Facultad de Ciencias Químicas (UCLM), Campus Universitario, s/n, 13071 Ciudad Real, Spain. Effect of drying method on the volatiles in bay leaf (*Laurus nobilis* L.). *J Agric Food Chem* 2002; 50:4520-4.
48. Matsuda H, Kagerura T, Toguchida I, Ueda H, Morikawa T, Yoshikawa M. Inhibitory effects of sesquiterpenes from bay leaf on nitric oxide production in lipopolysaccharide-activated macrophages: structure requirement and role of heat shock protein induction. *Life Sci* 2000; 66:2151-7.
49. Broadhurst CL, Polansky MM, Anderson RA. Insulin-like biological activity of culinary and medicinal plant aqueous extracts in vitro. *J Agric Food Chem* 2000; 48:849-52.
50. Skok P. Dried bay leaf: an unusual cause of upper gastrointestinal tract hemorrhage. *Endoscopy* 1998; 30:40-1.
51. Heaney RP. Calcium supplementation and incident kidney stone risk: a systematic review. *J Am Coll Nutr* 2008; 27:519-27.
52. Curhan GC, Willett WC, Rimm EB, Stampfer MJ. A prospective study of dietary calcium and other nutrients and the risk of symptomatic kidney stones. *N Engl J Med* 1993; 328:833-8.
53. Bihl G, Meyers A. Recurrent renal stone disease—advances in pathogenesis and clinical management. *Lancet* 2001; 358:651-6.
54. Hall WD, Pettinger M, Oberman A, et al. Risk factors for kidney stones in older women in the southern United States. *Am J Med Sci* 2001; 322:12-8.
55. Chan JM, Giovannucci E, Andersson SO, Yuen J, Adami HO, Wolk A. Dairy products, calcium, phosphorous, vitamin D, and risk of prostate cancer (Sweden). *Cancer Causes Control* 1998; 9:559-66.
56. Chan JM, Stampfer MJ, Ma J, Gann PH, Gaziano JM, Giovannucci EL. Dairy products, calcium, and prostate cancer risk in the Physicians’ Health Study. *Am J Clin Nutr* 2001; 74:549-54.
57. Schuurman AG, van den Brandt PA, Dorant E, Goldbohm RA. Animal products, calcium and protein and prostate cancer risk in the Netherlands Cohort Study. *Br J Cancer* 1999; 80:1107-13.
58. Kristal AR, Stanford JL, Cohen JH, Wicklund K, Patterson RE. Vitamin and mineral supplement use is associated with reduced risk of prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1999; 8:887-92.
59. Shannon MT, Wilson BA, Stang CL, eds. Health professionals drug guide. 1st ed. Stamford, CT: Appleton and Lange, 2000; 182-9.
60. Jellin JM, Gregory P, Batz F, Hitchens K. Pharmacist’s letter/prescriber’s letter natural medicines comprehensive database. 3rd ed. Stockton, CA: Therapeutic Research Facility, 2000; 155-72.
61. Britt KL, Simpson ER, Findlay JK. Effects of phytoestrogens on the ovarian and pituitary phenotypes of estrogen-deficient female aromatase knockout mice. *Menopause* 2005; 12:174-85.
62. Persky AM, Brazeau GA, Hochhaus G. Pharmacokinetics of the dietary supplement creatine. *Clin Pharmacokinet* 2003; 42:557-74.
63. Heaney RP, Weaver CM. Effect of psyllium on absorption of co-ingested calcium. *Am Geriatr Soc* 1995; 43:261-3.
64. Perlman BB. Interaction between lithium salts and ispaghula husk. *Lancet* 1990; 335:416.
65. Kelly GS. L-Carnitine: therapeutic applications of a conditionally-essential amino acid. *Altern Med Rev* 1998; 3: 345-60.
66. Mackay DC, Rollins JW. Caffeine and caffeinism. *J R Nav Med Serv* 1989; 75:65-7.
67. James JE, Stirling KP. Caffeine: a survey of some of the known and suspected deleterious effects of habitual use. *Br J Addict* 1983; 78:251-8.
68. Heaney RP, Weaver CM. Effect of psyllium on absorption of co-ingested calcium. *J Am Geriatr Soc* 1995; 43:261-3.
69. Sayyah M, Valizadeh J, Kamalinejad M. Anticonvulsant activity of the leaf essential oil of *Laurus nobilis* against pentylenetetrazole-and maximal electroshock-induced seizures. *Phytomedicine* 2002; 9:212-6.
70. Whiting SJ, Wood R, Kim K. Calcium supplementation. *Am Acad Nurse Pract* 1997; 9:187-92.
71. Greaves KA, Wilson MD, Rudel LL, Williams JK, Wagner JD. Consumption of soy protein reduces cholesterol absorption compared to casein protein alone or supplemented with an isoflavone extract or conjugated equine estrogen in ovariectomized cynomolgous monkeys. *J Nutr* 2000; 130:820-6.
72. Wright SM, Salter AM. Effects of soy protein on plasma cholesterol and bile acid excretion in hamsters. *Comp Biochem Physiol* 1998; 119:247-54.
73. Lovati MR, Allievi L, Sirtori CR. Accelerated early catabolism of very low density lipoprotein in rats after dietary soy protein. *Atherosclerosis* 1985; 56:243-6.
74. Lovati MR, Manzoni C, Canavesi A, et al. Soybean protein diet increases low density receptor activity in mononuclear cells from hypercholesterolemic patients. *J Clin Invest* 1987; 80:1498-1502.

75. Kirk EA, Sutherland P, Wang SA, Chait A, Leboeuf RC. Dietary isoflavones reduce plasma cholesterol and atherosclerosis in C57BL/6 mice but not LDL receptor-deficient mice. *J Nutr* 1998; 128:954-9.
76. Hubbard R, Kosch CL, Sanchez A, Sabate J, Berk L, Shavlick G. Effect of dietary protein on serum insulin and glucagon levels in hyper-and normocholesterolemic men. *Atherosclerosis* 1989; 76:55-61.
77. Gudbrandsen OA, Wergedahl H, Mork S, Liaset B, Espe M, Berge RK. Dietary soya protein concentrate enriched with isoflavones reduced fatty liver, increased hepatic fatty acid oxidation and decreased the hepatic mRNA level of VLDL receptor in obese Zucker rats. *Br J Nutr* 2006; 96:249-57.
78. Bosello O, Cominacini L, Zocca I, et al. Short-and long-term effects of hypocaloric diets containing proteins of different sources on plasma lipids and apoproteins of obese subjects. *Ann Nutr Metab* 1998; 32:206-14.
79. Yamashita T, Sasahara T, Pomeroy SE, Collier G, Nestel PJ. Arterial compliance, blood pressure, plasma leptin, and plasma lipids in women are improved with weight reduction equally with a meat based-diet and a plant-based diet. *Metabolism* 1998; 47:1308-14.
80. Liao FH, Shieh MJ, Yang SC, Lin SH, Chien YW. Effectiveness of a soy-based compared with a traditional low-calorie diet on weight loss and lipid levels in overweight adults. *Nutrition* 2007;23:551-6.
81. Allison DB, Gadbury G, Schwartz LG, et al. A novel soy-based meal replacement formula for weight loss among obese individuals: a randomized controlled clinical trial. *Eur J Clin Nutr* 2003; 57:514-22.
82. Deibert P, Konig D, Schmidt-Trucksas A, et al. Weight loss without losing muscle mass in pre-obese and obese subjects induced by high-soy-protein diet. *Int J Obes Relat Disord* 2004; 28:1349-52.
83. Ballmer-Weber BK, Vieths S. Soy allergy in perspective. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2008; 8:270-5.
84. Cordle CT. Soy protein allergy: incidence and relative severity. *J Nutr* 2004; 134:1213-9.
85. Cantani A, Lucenti P. Natural history of soy allergy and/or intolerance in children, and clinical use of soy-protein formulas. *Pediatr Allergy Immunol* 1997; 8:59-74.
86. Zeiger RS, Sampson HA, Bock SA, et al. Soy allergy in infants and children with IgE-associated cow's milk allergy. *J Pediatr* 1999; 134:614-22.
87. Ogawa T, Bando N, Tsuji H, Nishikawa K, Kitamura K. Alpha-subunit of beta-conglycinin, an allergenic protein recognized by IgE antibodies of soybean-sensitive patients with atopic dermatitis. *Biosci Biotechnol Biochem* 1995; 59:831-3.
88. Awazuhara H, Kawai H, Maruchi N. Major allergens in soybean and clinical significance of IgG4 antibodies investigated by IgE- and IgG4-immunoblotting with sera from soybean-sensitive patients. *Clin Exp Allergy* 1997; 27:325-32.
89. Ogawa T, Samoto M, Takahashi K. Soybean allergens and hypoallergenic soybean products. *J Nutr Sci Vitaminol* 2000; 46:271-9.
90. Hongu N, Sachan DS. Caffeine, carnitine and choline supplementation of rats decreases body fat and serum leptin concentration as does exercise. *J Nutr* 2000; 130:152-7.
91. Brady LJ, Knoeber CM, Hoppel CL, Leathers CW, McFarland D, Brady PS. Pharmacologic action of L-carnitine on hypertriglyceridemia in obese Zucker rats. *Metabolism* 1986; 35:555-62.
92. Marliss EB, Chevalier S, Gougeon R, et al. Elevations of plasma methylarginines in obesity and ageing are related to insulin sensitivity and rates of protein turnover. *Diabetologia* 2006; 49:351-9.
93. Fu WJ, Haynes TE, Kohli R, et al. Dietary L-arginine supplementation reduces fat mass in Zucker diabetic fatty rats. *J Nutr* 2005; 135:714-21.
94. Kohli R, Meininger CJ, Haynes TE, et al. Dietary L-arginine supplementation enhances endothelial nitric oxide synthesis in streptozotocin-induced diabetic rats. *J Nutr* 2004; 134:600-8.
95. Jobgen W, Meininger CJ, Jobgen SC, et al. Dietary L-arginine supplementation reduces white fat gain and enhances skeletal muscle and brown fat masses in diet-induced obese rats. *J Nutr* 2009; 139:230-7.
96. Wu G, Collins JK, Perkins-Veazie P, et al. Dietary supplementation with watermelon pomace juice enhances arginine availability and ameliorates the metabolic syndrome in Zucker diabetic fatty rats. *J Nutr* 2007; 137:2680-5.
97. Wu G, Meininger CJ. Nitric oxide and vascular insulin resistance. *Biofactors* 2009; 35:21-7.
98. Lucotti P, Setola E, Monti LD, et al. Beneficial effects of a long-term oral L-arginine treatment added to a hypocaloric diet and exercise training program in obese, insulin-resistant type 2 diabetic patients. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2006; 291:906-12.
99. Tan B, Yin Y, Liu Z, et al. Dietary L-arginine supplementation increases muscle gain and reduces body fat mass in growing-finishing pigs. *Amino Acids* 2009; 37:169-75.
100. She P, Reid TM, Bronson SK, et al. Disruption of BCATm in mice leads to increased energy expenditure associated with the activation of a futile protein turnover cycle. *Cell Metab* 2007; 6:181-94.
101. Ssleyici Duman B, Kayhan FE, Sesal C. Obezite genetiđi. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2009; 29:520-5.
102. Saraçođlu A, Ergun B. Türkiye'de satılan bazı bitkisel zayıflama aylarının ierikleri ve bu ayların kullanımına bağlı ortaya ıkabilecek istenmeyen etkiler. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2006; 26:355-63.