



Foto di Bernard DUPONT

Paullinia cupana. È stato dimostrato che dosi singole di multivitaminici/minerali con aggiunta di guaraná migliorano le funzioni di attenzione e memoria di lavoro.

Fitoterapia e integrazione sportiva

[parte 1]

L'uso di integratori a base di fitoterapici da parte degli atleti è aumentato enormemente nell'ultimo decennio. Gli integratori a base naturale sono attualmente utilizzati da numerosi atleti per migliorare la resistenza e le prestazioni di forza [1], tuttavia un gran numero di tali preparati non si sono dimostrati sicuri ed efficaci secondo gli standard della Food and Drug Administration (FDA).

***Carlo Libretti**
****Lorenzo Cortese**
***Stefania Preda**
***Francesco Saverio Robustelli della Cuna**

Introduzione

I prodotti erboristici e fitoterapici sono estratti di semi, gomme, radici, foglie, cortecce, bacche o fiori che contengono carotenoidi e polifenoli, alcaloidi, flavonoidi, glicosidi, saponine, olii essenziali e lignani, in grado di esplicare effetti benefici per la salute. Tali sostanze sono dotate di numerose proprietà biologiche: antiallergiche, antiaterogene, antinfiammatorie, epatoprotettive, antimicrobiche, antivirali, antibatteriche, antitumorali, antitrombotiche, cardioprotettive e vasodilatatrici [2]. Le principali proprietà biologiche sono mediate dalle caratteristiche antiossidanti e dalle proprietà redox che svolgono un ruolo importante nella stabilizzazione del danno ossidativo attraverso la neutralizzazione dei radicali liberi, l'eliminazione delle specie reattive dell'ossigeno e la decomposizione dei perossidi. In questo contesto, numerosi studi hanno evidenziato il ruolo degli integratori di origine vegetale nel ridurre lo stress ossidativo indotto dall'esercizio fisico degli atleti [3]. In aggiunta, la riduzio-

ne dello stress ossidativo può migliorare il recupero muscolare e il mantenimento dell'energia durante le prestazioni sportive [4]. Prodotti come ginseng, caffeina ed efedrina sono ricchi di componenti antiossidanti e, di conseguenza, sono i candidati per migliorare le prestazioni muscolari. Piante quali *Tribulus terrestris*, *Ginkgo biloba*, *Rhodiola rosea* e *Cordyceps sinensis* hanno dimostrato benefici sulla crescita e sulla forza muscolare in soggetti allenati [5]. Di contro, la maggior parte delle ricerche ha evidenziato l'efficacia degli integratori vegetali senza fornire sufficienti informazioni sui probabili rischi o effetti avversi negli atleti [6]. A prescindere dalla commercializzazione di integratori naturali destinati a migliorare la salute e la performance fisica, è necessario considerare che alcuni estratti vegetali possono contenere sostanze dopanti e che numerosi

prodotti a base di estratti vegetali possono essere contaminati o adulterati da agenti vietati nello sport.

Caffeina

La caffeina, un composto naturale presente nelle specie vegetali delle regioni tropicali e subtropicali, rappresenta la più importante tra le metilxantine strutturalmente correlate. Esplica effetti importanti sul sistema nervoso centrale, è rapidamente biodisponibile, ha emivita di 3-5 ore e la propensione ad attraversare rapidamente la barriera emato-encefalica [7]. Gli effetti sul sistema nervoso centrale a dosi normali derivano dalla capacità di inibire l'azione del neuromodulatore inibitorio adenosina dei recettori dell'adenosina A1 e A2 distribuiti nel tessuto neuronale, inducendo vasocostrizione cerebrale aumento dell'attività neuronale (effetto eccitatorio). La caffeina a dosi

moderate/elevate (3-6 mg/kg), possiede proprietà ergogeniche e migliora le prestazioni nell'esercizio di resistenza, ad intensità alta ed intermittente. Questi benefici sono attribuiti soprattutto agli effetti centrali [8]. È stato dimostrato che dosi di caffeina comprese tra 32- 300 mg, migliorano le funzioni cerebrali, mentre gli effetti si stabilizzano a dosi più elevate [7]. Tuttavia, gli effetti della caffeina sulle funzioni psicologiche si limitano a un aumento dell'eccitazione soggettiva e a un miglioramento delle prestazioni in compiti semplici, mentre non risulta alcun effetto interpretativo sulla funzione della memoria [9]. Così come per la nicotina, l'uso della caffeina in un contesto sportivo è complicato dall'instaurarsi di assuefazione e astinenza. Una quantità di caffeina (da 2 a 9 mg/kg) assunta almeno 1 ora prima dell'esercizio fisico provoca un incremento

Foto di Manuel m. v.



Nicotiana tabacum. Gli effetti della nicotina sulle funzioni cerebrali si basano sul legame di tipo eccitatorio con i recettori nicotinici dell'acetilcolina

della forza, aumenta i livelli sierici di catecolamine e la risposta immunitaria in corridori e ciclisti [10]. È stato dimostrato che livelli più elevati di catecolamine nel sangue aumentano le prestazioni anaerobiche (come per esempio nello sprint) e aerobiche (VO_2 max) in individui sani di giovane e media età [11]. L'integrazione con caffeina migliora le prestazioni a diversi livelli di intensità di esercizio fisico [12], ma anche la vigilanza mentale e l'umore. È stato osservato un aumento significativo delle prestazioni nella corsa di resistenza dopo l'ingestione di 9 mg/kg di caffeina 1 ora prima della prestazione [13]. Sono stati indagati gli effetti dell'ingestione di caffeina sulle prestazioni di sprint in nuotatori allenati e non allenati, riscontrando un significativo aumento della velocità in vasca e di concentrazione massima di lattato nel sangue sia dei soggetti non allenati che in quelli allenati dopo l'ingestione di caffeina [14]. Una quantità pari a 1-2 mg/kg di caffeina assunta a colazione diminuisce il tempo di reazione durante l'esercizio e migliora la prontezza mentale [15]. Diversi studi suggeriscono che l'effetto ergogenico della caffeina sia correlato alle proprietà antiossidanti e all'effetto sugli acidi grassi liberi (FFA) [16]. È stato riscontrato un aumento delle prestazioni di resistenza e una maggiore quantità di FFA plasmatici in seguito alla somministrazione di caffeina (5 mg/kg). La caffeina può esplicare diversi benefici per quanto riguarda la salute, tuttavia è necessario considerare anche che dosi elevate possono portare ad effetti indesiderati [17]. L'uso eccessivo e cronico di caffeina può portare a episodi di ansia e aumento della pressione arteriosa. Dosi elevate di caffeina (> 400 mg/die) irritano la mucosa gastrica, disturbano il sonno, causano diarrea e aumentata

disidratazione [18]. Nonostante questi effetti negativi minori, l'Agenzia Mondiale Antidoping (WADA) ha rimosso la caffeina dall'elenco delle sostanze proibite anche se il suo utilizzo nello sport è ancora monitorato [19]. Sebbene la caffeina pura risulti più efficace in termini di benefici ergogenici rispetto al caffè, è stato dimostrato che la caffeina consumata sotto forma di caffè è efficace anche per migliorare le prestazioni durante l'esercizio di resistenza [20]. Le evidenze suggeriscono anche che la caffeina possa partecipare a relazioni addizionali quando viene consumata insieme ad altri composti bioattivi. Ad esempio, gli effetti della caffeina sulle funzioni cerebrali sono modulati in maniera differente dal consumo concomitante di altre sostanze di derivazione naturale e di componenti alimentari quali aminoacidi, glucosio, colina, taurina e micronutrienti [21]. È stato inoltre dimostrato che il consumo contemporaneo di basse dosi di caffeina aumenta la biodisponibilità dei composti fenolici [22]. La co-somministrazione di caffeina/metilxantine insieme a flavanoli del cacao aumenta i metaboliti plasmatici di flavanoli e migliora gli effetti cardiovascolari rispetto ai soli flavanoli. Al contrario le metilxantine da sole non hanno avuto alcun effetto su nessun parametro [23].

Guaranà

Un esempio di potenziali interazioni della caffeina è fornito dal guaraná (*Paullinia cupana*). Gli effetti dell'estratto di semi di guaraná sono dovuti alla presenza di caffeina (2,5-5% di peso secco). Tuttavia, gli estratti contengono anche livelli significativi di polifenoli e saponine triterpeniche [24]. Studi controllati a dose singola hanno dimostrato che l'estratto di guaraná (75 mg) può migliorare l'attenzione,

la funzione esecutiva e generare un aumento dose-correlato (37,5 mg, 75 mg, 150 mg e 300 mg) della vigilanza e delle prestazioni nei compiti di memoria. Tuttavia, la maggior parte di questi effetti è stata osservata in seguito a dosi di guaraná che contengono livelli non psicoattivi di caffeina (4,5mg/9 mg) [25]. È stato dimostrato che dosi singole di multivitaminici/minerali con aggiunta di guaraná (220 mg, di cui 40 mg di caffeina) migliorano le funzioni di attenzione e memoria di lavoro, oltre a miglioramenti nella vigilanza, con benefici sull'umore riscontrati sia prima che dopo 30 minuti di corsa su tapis roulant al 60% di VO_2 max [26].

Tè verde

L'estratto di tè verde (*Camellia sinensis*) è uno degli integratori vegetali più utilizzati per prevenire l'aumento di peso e stimolare il sistema nervoso centrale [27]. Contiene quantità elevate di caffeina, oltre a polifenoli a struttura catechinica, teobromina e teofillina che possiedono proprietà antiossidanti e aumentano il dispendio energetico stimolando la termogenesi del tessuto adiposo bruno. Si ritiene che i costituenti responsabili di tali proprietà, oltre la caffeina, siano le catechine, tra cui epicatechina, epicatechina gallato, epigallocatechina ed epigallocatechina gallato (EGCG). L'EGCG che è la catechina più abbondante (50-80%). In base alla modalità di preparazione, la quantità di caffeina di una tazza di tè verde (250 ml) è compresa tra 15 e 100 mg. In ogni caso, la quantità di caffeina assunta attraverso il tè verde o gli estratti di tè verde è decisamente inferiore rispetto al normale consumo di caffè. Si ritiene che il dispendio energetico sia strettamente correlato alle catechine del tè verde attraverso l'inibizione dell'enzima *catecol-O-metil*

transferasi, enzima che è responsabile della degradazione delle catecolamine, compresa la norepinefrina [28]. Conseguentemente la degradazione di noradrenalina ed epinefrina risulta più lenta, il che si traduce in una stimolazione continua dei recettori adrenergici con aumento del dispendio energetico e dell'ossidazione dei grassi. Gli effetti termogenici del tè verde e dei suoi estratti sono dovuti a una combinazione di meccanismi associati a caffeina e catechine. In generale, gli estratti di tè verde non producono effetti stimolanti rilevanti, ciò si traduce in effetti cardiovascolari clinicamente insignificanti. È stato dimostrato che l'assunzione di estratti di tè verde (GTE) aumenta la resistenza, migliora il sistema di difesa antiossidante e l'ossidazione dei lipidi muscolari in individui sani o diabetici. Inoltre, aumenta i livelli plasmatici di epinefrina dopo un allenamento di sprint in soggetti allenati e non [29]. L'assunzione di GTE inibisce il danno ossidativo al DNA indotto dall'esercizio fisico dopo 14 giorni in soggetti obesi non allenati e dopo 4 settimane nei velocisti. Tuttavia, dopo l'integrazione di GTE, non sono stati riportati cambiamenti degli enzimi antiossidanti o nelle prestazioni di sprint nei velocisti [30]. Ad oggi, non sono disponibili dati sugli effetti dell'integrazione di GTE a lungo termine sui bio-marcatori antiossidanti e sui parametri di danno muscolare in individui allenati. La maggior parte degli studi che hanno uti-

lizzato l'integrazione di GTE non ha valutato la quantità di altri componenti attivi del tè verde, motivo per cui potrebbe essere sottostimato o sovrastimato il ruolo del GTE sull'equilibrio dello stress ossidativo.


Efedrina

L'efedrina è un un protoalcaloide fenilpropilaminico con proprietà ergogeniche che si trova nelle piante del genere *Ephedra*. È un agente simpaticomimetico che agisce sia come stimolante che come termogenico. Numerosi studi hanno dimostrato una correlazione tra assunzione di efedrina e miglioramento delle prestazioni fisiche unitamente a calo ponderale [31, 32]. L'efedrina media tali effetti attraverso diversi meccanismi. Aumenta il rilascio neuronale simpatico di noradrenalina ed epinefrina con conseguente effetto eccitatorio sul sistema cardiovascolare attraverso la stimolazione dei recettori adrenergici α -1, α -2 e β -1. In effetti, l'efedrina è stata utilizzata come farmaco e stimolante per trattare l'ipotensione, l'incontinenza urinaria, la narcolessia e la depressione. Attualmente, un suo analogo (pseudoefedrina) è utilizzata come trattamento dell'asma bronchiale, delle infiammazioni nasali e del comune raffreddore. Inoltre, riduce l'affaticamento, aumenta la vigilanza e migliora i tempi di reazione durante l'esercizio fisico [33]. Tuttavia, negli studi più importanti l'utilizzo dell'efedrina è stato solitamente combinato con la caffeina, ciò limita

il suo potenziale ruolo rispetto alla stessa caffeina. Dosi di caffeina (≤ 300 mg) e di efedrina (≤ 70 mg) somministrate ad atleti amatoriali, corridori e atleti allenati alla resistenza hanno mostrato una diminuzione del tempo durante la corsa e un aumento delle performance fisiche. La combinazione di efedrina e caffeina migliora la perdita di peso negli adolescenti, con effetti collaterali negativi lievi e temporanei. [34]. Una dose termogenica efficace di efedrina è di circa 20 mg per due volte al giorno con una bassa probabilità di eventi avversi. Si ritiene che l'efedrina stimoli la termogenesi attraverso l'interazione con i recettori adrenergici β -3, con conseguente degradazione dei grassi e modulazione del metabolismo del glucosio, come pure attraverso un meccanismo indiretto che coinvolge il rilascio di noradrenalina ed epinefrina dalle terminazioni nervose sinaptiche, che interagiscono con i recettori adrenergici [35]. L'efedrina inibisce anche la *monoamino ossidasi*, rallentando la degradazione della noradrenalina. Alcuni degli effetti termogenici possono essere mediati anche dall'interazione dell'efedrina con i recettori adrenergici β -1 e β -2. L'effetto termogenico dell'efedrina può essere potenziato dall'utilizzo simultaneo di caffeina come risultato di meccanismi complementari [36]. Va comunque sottolineato che sia l'efedrina che i suoi derivati (cattina, metilefedrina, pseudoefedrina) sono considerati sostan-

- Produzione saponette vegetali 100% personalizzate per erboristerie, profumerie, farmacie
- Saponette da Hotel
- Produzione di cosmetici
- Lavorazione c/o terzi





Alchimia Soap Srl
Via Mantova, 5
21057 Olgiate Olona (VA)
Tel.: 0331631582
Fax: 0331674574
www.alchimiasoap.it
soap@alchimiasoap.it



Foto di James Gaither

L'efedrina è un un protoalcaloide fenilpropilaminico con proprietà ergogeniche che si trova nelle piante del genere Ephedra

ze dopanti che a dosi elevate possono esplicare effetti dannosi sulla salute, di conseguenza risultano vietati dalla WADA nelle competizioni sportive. L'abuso di efedra ed efedrina con dosi elevate provoca eventi avversi cardiovascolari quali aumento della pressione arteriosa, tachicardia, insonnia e irrequietezza. Questi effetti collaterali hanno determinato il ritiro di tali prodotti dal mercato.

Nicotina

Gli effetti della nicotina sulle funzioni cerebrali si basano sul legame di tipo eccitatorio con i recettori nicotinici dell'acetilcolina. La successiva modulazione della funzione glutammatergica e GABAergica determina il rilascio di altri neurotrasmettitori, quali: dopamina che determina le proprietà di dipendenza della nicotina, GABA e β -endorfine che mediano le proprietà ansiolitiche, noradrenalina che contribuisce agli effetti di eccitazione, 5-HT che determina gli effetti sull'umore. 5-HT, dopamina e noradrenalina sono anche in grado di ridurre l'appetito [85-87]. L'uso regolare di nicotina crea dipendenza e assuefazione, per cui la sensibilità dei recettori nicotinici cambia nel tempo, portando a sindrome di astinenza in assenza di nicotina. Benché vi siano numerose evidenze che la nicotina eserciti effetti cardiovascolari potenzialmente rilevanti per il miglioramento delle prestazioni fisiche nei consumatori naïve di nicotina, tale evidenza non è supportata da alcuna dimostrazione provata di effettivi miglioramenti delle performance [37].

Sinefrina

La *p*-sinefrina è un alcaloide derivato feniletilaminico ottenuto da frutti immaturi essiccati di *Citrus aurantium* e altre specie di agrumi quali arancio mandarino, clementine e arance dolci.



Coffea arabica. La caffeina esplica effetti importanti sul sistema nervoso centrale, è rapidamente biodisponibile e la propensione ad attraversare rapidamente la barriera emato-encefalica

Camellia sinensis. L'estratto di tè verde è uno degli integratori vegetali più utilizzati per prevenire l'aumento di peso e stimolare il sistema nervoso centrale





Foto di Pat Gerber

Capsicum.
I peperoni
rossi piccanti
contengono
composti
pungenti noti
come capsai-
cinoidi, di cui
il principale è
la capsaicina

L'estratto brevettato di arancio amaro, standardizzato in *p*-sinefrina, è conosciuto come Advantra Z® o Kinetiq™. La sinefrina presenta analogie strutturali con efedrina, noradrenalina e epinefrina, ma risulta essere nettamente differente da queste molecole a causa delle diverse proprietà di legame con i recettori adrenergici. Poiché la *p*-sinefrina si lega poco o nulla ai recettori adrenergici α -1, α -2, β -1 e β -2, a differenza dell'efedrina non si osservano effetti cardiovascolari rilevanti, come l'aumento della frequenza cardiaca e della pressione sanguigna [38]. Pertanto, la *p*-sinefrina non può essere classificata come stimolante. La Sinefrina esprime i suoi effetti attraverso molteplici meccanismi biochimici: aumenta la termogenesi legandosi ai recettori β -3 adrenergici, con conseguente aumento della capacità dell'organismo di scomporre i grassi, che quindi vengono ulteriormente metabolizzati per produrre energia [39]. La *p*-si-

nefrina aumenta il metabolismo dei carboidrati [40], facilita l'assorbimento cellulare del glucosio nelle cellule muscolari, oltre la glicogenolisi, la gluconeogenesi, la glicolisi e l'assorbimento di ossigeno. È stato osservato il coinvolgimento di ioni calcio e cAMP e dei recettori adrenergici in questi processi biochimici, questo ad indicare il possibile coinvolgimento di molteplici meccanismi. Le dosi di *p*-sinefrina (Advantra Z e Kinetiq™) sono di 30-50 mg da assumere due o tre volte al giorno [41]. La sinefrina non può essere considerata un agente termogenico stimolante e nessun evento avverso grave è stato direttamente attribuito alla *p*-sinefrina o all'estratto di *Citrus aurantium*. Nei pazienti trattati, una singola somministrazione di *p*-sinefrina (50 mg) produce un aumento di 65 kcal del tasso metabolico a riposo (RMR) rispetto al gruppo placebo (spesa energetica di 24 ore). In pazienti trattati con *p*-sinefrina/ naringina/esperi-

dina, l'RMR aumentava di 183 kcal, un aumento statisticamente rilevante rispetto al controllo con placebo. Di conseguenza la combinazione di *p*-sinefrina con i bioflavonoidi aumenta il dispendio energetico senza effetti stimolanti negativi.

Capsaicina e capsaiato

I peperoni rossi piccanti (*Capsicum*) contengono composti pungenti noti come capsaicinoidi, di cui il principale è la capsaicina. Il capsaiato è un analogo non pungente della capsaicina derivato da un peperone "dolce", che ha dimostrato proprietà termogeniche simili a quelle della capsaicina. Le dosi consigliate di capsaicina nell'uomo vanno da 30-150 mg al giorno [42]. Il capsaiato può dimostrarsi più utile per la termogenesi e la gestione del peso in quanto può essere somministrato a dosi farmacologicamente efficaci senza le caratteristiche pungenti della capsaicina, e con minori effetti indesiderati. Ad oggi, la maggior parte degli studi riguardanti l'attività termogenica sono stati condotti utilizzando la capsaicina. Esistono diversi meccanismi per quanto riguarda gli effetti della capsaicina, che chiariscono le osservazioni secondo cui questa sostanza agisce come agente termogenico senza causare effetti stimolanti e cardiovascolari negativi. È stato osservato un rilascio di noradrenalina ed epinefrina dalla midollare del surrene, indotto dalla capsaicina [43]. Questo determina una promozione della termogenesi attraverso l'azione sui recettori adrenergici. Tuttavia, i capsaicinoidi possiedono anche capacità modulanti il metabolismo, attraverso l'attivazione dei recettori transienti del potenziale vanilloide 1 (TRPV1) in grado di aumentare il dispendio energetico e ridurre il grasso corporeo potenziando i processi catabolici nel tessuto adiposo. Inoltre,

l'attivazione dei TRPV1 causa una risposta vasodilatatoria mediata dall'ossido nitrico sintasi e l'induzione di flussi di ioni calcio. Di conseguenza, gli effetti cardiovascolari, quali l'aumento della frequenza cardiaca e della pressione sanguigna a causa del rilascio di catacolamine indotto dalla capsaicina, vengono contrastati e la capsaicina agisce come termogenico non stimolante. Gli effetti indesiderati associati alla capsaicina sono principalmente correlati all'irritazione degli occhi, delle mucose e delle vie respiratorie [44]. A dosi elevate, la capsaicina può causare nausea, vomito, dolore addominale e diarrea. Anche se alcuni studi hanno suggerito un legame con eventi collaterali di tipo cardiovascolare in caso di

consumo di peperoncino, non sono stati dimostrati effetti negativi direttamente associati alla capsaicina. Di contro diversi studi hanno evidenziato effetti cardioprotettivi e chemioprotettivi [45].

Prosegue sul prossimo fascicolo.

* **UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PAVIA, Dipartimento di Scienze del Farmaco**

** **UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PAVIA, Dipartimento di Sanità Pubblica, Medicina Sperimentale e Forense**

Bibliografia

- [1] Food and Drug Administration. Information for Consumers on using dietary supplements. 2016.
 [2] Ksouri R, Megdiche W, Debez A, Falleh H, Grignon C, Abdelly C. Salinity effects on polyphenol content and

antioxidant activities in leaves of the halophyte *Cakile maritima*. *Plant Physiol Biochem PPB*. 2007;45:244-9.

- [3] Sumbul S, Ahmad MA, Asif M, Akhtar M. *Myrtus communis* Linn. A review. *Indian J Nat Prod Resour*. 2011;2:395-402.
 [4] Chen CK, Muhamad AS, Ooi FK. Herbs in exercise and sports. *J Physiol Anthropol*. 2012;31:4.
 [5] Bucci LR. Selected herbals and human exercise performance. *Am J Clin Nutr*. 2000;72(2 Suppl):624S-36S.
 [6] Pokrywka A, Obmiński Z, Malczewska-Lenczowska J, Fijatek Z, Turek-Lepa E, Gruzca R. Insights into supplements with *Tribulus Terrestris* used by athletes. *J Hum Kinet*. 2014;41:99-105.
 [7] McLellan TM, Caldwell JA, Lieberman HR. A review of caffeine's effects on cognitive, physical and occupational performance. *Neurosci Biobehav Rev*. 2016;71:294-312.
 [8] Goldstein ER, Ziegenfuss T, Kalman D, Kreider R, Campbell B, Wilborn C, et al. International society of sports nutrition position stand: caffeine and performance. *J Int Soc Sports Nutr*. 2010;7(1):5.

FARMACEUTICA

COSMETICA

ERBORISTERIA

LABORATORIO

BOTTIGLIE ALIMENTARI

VASI-ALIMENTARI

CASALINGHI

GIZAMI

**Tu pensi al CONTENUTO...
Noi pensiamo al CONTENITORE!**

**Tel. 02 38100327 cell. 351 5416335
E-mail: info@gizami.it www.gizami.it**

**Via Newton, 11
20016 Pero Sud (MI) - Zona industriale**

- [9] Haskell CF, Kennedy DO, Wesnes KA, Scholey AB. Cognitive and mood improvements of caffeine in habitual consumers and habitual non-consumers of caffeine. *Psychopharmacology*. 2005;179(4):813-25.
- [10] Senchina DS, Hallam JE, Kohut ML, Nguyen NA, Perera MA. Alkaloids and athlete immune function: caffeine, theophylline, gingerol, ephedrine, and their congeners. *Exerc Immunol Rev*. 2014;20:68-93.
- [11] Sellami M, Abderrahman AB, Casazza GA, Kebsi W, Lemoine-Morel S, Bouguerra L, et al. Effect of age and combined sprint and strength training on plasma catecholamine responses to a Wingate-test. *Eur J Appl Physiol*. 2014;114:969-82.
- [12] Schneiker KT, Bishop D, Dawson B, Hackett LP. Effects of caffeine on prolonged intermittent-sprint ability in team-sport athletes. *Med Sci Sports Exerc*. 2006;38:578-85.
- [13] Graham TE, Spriet LL. Performance and metabolic responses to a high caffeine dose during prolonged exercise. *J Appl Physiol*. 1991;71:2292-8.
- [14] Collomp K, Ahmaidi S, Chatard JC, Audran M, Préfaut C. Benefits of caffeine ingestion on sprint performance in trained and untrained swimmers. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol*. 1992;64:377-80.
- [15] Yeomans M, Ripley T, Davies L, Rusted J, Rogers P. Effects of caffeine on performance and mood depend on the level of caffeine abstinence. *Psychopharmacology*. 2002;164:241-9.
- [16] Bellet S, Kershbaum A, Aspe J. The effect of caffeine on free fatty acids. *Arch Intern Med*. 1965;116:750-2.
- [17] Ping WC, Keong CC, Bandyopadhyay A. Effects of acute supplementation of caffeine on cardiorespiratory responses during endurance running in a hot & humid climate. *Indian J Med Res*. 2010;132:36-41.
- [18] Lieberman HR, Tharion WJ, Shukitt-Hale B, Speckman KL, Tulley R. Effects of caffeine, sleep loss, and stress on cognitive performance and mood during U.S. navy SEAL training. Sea-air-land. *Psychopharmacology*. 2002;164:250-61.
- [19] WADA Prohibited list 2017.
- [20] Higgins S, Straight CR, Lewis RD. The effects of preexercise caffeinated coffee ingestion on endurance performance: an evidence-based review. *Int J Sport Nutr Exerc Metab*. 2016;26(3):221-39.
- [21] White DJ, Camfield DA, Maggini S, Pipingas A, Silberstein R, Stough C, et al. The effect of a single dose of multivitamin and mineral combinations with and without guaraná on functional brain activity during a continuous performance task. *Nutr Neurosci*. 2014;20:8-22.
- [22] Nakagawa K, Nakayama K, Nakamura M, Sookwong P, Tsuduki T, Niino H, et al. Effects of co-administration of tea epigallocatechin-3-gallate (EGCG) and caffeine on absorption and metabolism of EGCG in humans. *Biosci Biotechnol Biochem*. 2009;73(9):2014-7.
- [23] Sansone R, Ottaviani JI, Rodriguez-Mateos A, Heinen Y, Noske D, Spencer JP, et al. Methylxanthines enhance the effects of cocoa flavanols on cardiovascular function: randomized, double-masked controlled studies. *Am J Clin Nutr*. 2017;105(2):352-60.
- [24] Haskell CF, Kennedy DO, Wesnes KA, Milne AL, Scholey AB. A double-blind, placebo-controlled, multi-dose evaluation of the acute behavioural effects of guarana in humans. *J Psychopharmacol*. 2007;21(1):65-70.
- [25] Kennedy DO, Haskell CF, Wesnes KA, Scholey AB. Improved cognitive performance in human volunteers following administration of guarana (*Paullinia cupana*) extract: comparison and interaction with Panax ginseng. *Pharmacol Biochem Behav*. 2004;79(3):401-11.
- [26] Veasey RC, Haskell-Ramsay CF, Kennedy DO, Wishart K, Maggini S, Fuchs CJ, et al. The effects of supplementation with a vitamin and mineral complex with guaraná prior to fasted exercise on affect, exertion, cognitive performance, and substrate metabolism: a randomized controlled trial. *Nutrients*. 2015;7(8):6109-27.
- [27] Nakagawa K, Ninomiya M, Okubo T, Aoi N, Juneja LR, Kim M, et al. Tea catechin supplementation increases antioxidant capacity and prevents phospholipid hydroperoxidation in plasma of humans. *J Agric Food Chem*. 1999;47:3967-73.
- [28] Turkozu D, Acer Tek N. A minireview of effects of green tea on energy expenditure. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2015.
- [29] Martin BJ, MacInnis MJ, Gillen JB, Skelly LE, Gibala MJ. Short-term green tea extract supplementation attenuates the postprandial blood glucose and insulin response following exercise in overweight men. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2016;41:1-7.
- [30] Jówko E, Długota B, Makaruk B, Cieśliński I. The effect of green tea extract supplementation on exercise-induced oxidative stress parameters in male sprinters. *Eur J Nutr*. 2015;54:783-91.
- [31] Bell DG, Jacobs I, Zamecnik J. Effects of caffeine, ephedrine and their combination on time to exhaustion during high-intensity exercise. *Eur J Appl Physiol*. 1998;77:427-33.
- [32] Shekelle PG, Hardy ML, Morton SC, Maglione M, Mojica WA, Suttorp MJ, et al. Efficacy and safety of ephedra and ephedrine for weight loss and athletic performance: a meta-analysis. *JAMA J Am Med Assoc*. 2003;289:1537-45.
- [33] Powers ME. Ephedra and its application to sport performance: another concern for the athletic trainer? *J Athl Train*. 2001;36:420-4.
- [34] Van der Bijl P. Dietary supplements containing prohibited substances: a review (part 1). *South African J Sport Med*. 2014;26:59-61.
- [35] Inchiosa MA Jr. Evidence (mostly negative) with the use of sympathomimetic agents for weight loss. *J Obesity*. 2011.
- [36] Ray S, Phadke S, Patel C, Hackman RM, Stohs SJ. Short-term and long-term in vivo exposure to an ephedra- and caffeine-containing metabolic nutrition system does not induce cardiotoxicity in B6C3F1 mice. *Arch Toxicol*. 2005; 79: 330-340.
- [37] Johnston R, Doma K, Crowe M. Nicotine effects on exercise performance and physiological responses in nicotine-naïve individuals: a systematic review. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2018;38(4):527-38.
- [38] Stohs SJ, Preuss HG, Shara M. A review of the receptor-binding properties of p-synephrine as related to its pharmacological effects. *Oxid Med Cell Longev* Vol 2011a: 1-9.
- [39] Carpené MA, Testar X, Carpené C. High doses of synephrine and octopamine activate lipolysis in human adipocytes, indicating that amines from Citrus might influence adiposity. In: Citrus. K. Hayat, Editor. Nova Science Publishers Inc. 2014; Chapter 8, pp.141-168. *Trends Endocrinol Metab* 26: 238-237.
- [40] de Oliveira AL, Comar JF, de Sa-Nakanishi AB, Peralta RM, Bracht A. The action of p-synephrine on hepatic carbohydrate metabolism and respiration occurs via both Ca²⁺-mobilization and cAMP production. *Mol Cell Biochem*. 2014; 388: 135-147.
- [41] Kaats GR, Miller H, Preuss HG, Stohs SJ. A 60 day placebo-controlled, double-blind safety study involving Citrus aurantium (bitter orange) extract. *Food Chem Toxicol*. 2013; 55: 358-362.
- [42] Ludy MJ, Moore GE, Mattes RD. The effects of capsaicin and capsiate on energy balance: critical review and meta-analyses of studies in humans. *Chem Senses*. 2012; 37: 103-121.
- [43] McCarty MF, DiNicolantonio JJ, O'Keefe JH. Capsaicin may have important potential for promising vascular and metabolic health. 2015.
- [44] Copeland S, Nugent K. Persistent respiratory symptoms following prolonged capsaicin exposure. *Int J Occup Environ Med*. 2013; 4: 211-215.
- [45] Sayin MR, Karabag T, Dogan SM, Akpınar I, Aydin M. A case of acute myocardial infarction due to the use of cayenne pepper pills. *Wein Klin Wochenschr*. 2012; 124: 285-287.