



Guaranà

Paullinia cupana

Nome botanico

Paullinia cupana Kunth var. *sorbilis* (Mart.) Ducke. (*Sapindaceae*)

Parti usate

Semi.

Componenti principali

Caffeina ed altri derivati xantinici (teobromina, teofillina, ecc.). Tannini. Polifenoli.

Attività farmacologica

Tonico generale. Stimolante delle funzioni cognitive e dei riflessi.

Impiego clinico

Stati di astenia ed affaticamento psicofisico. Intensa attività sportiva.

Controindicazioni

Non somministrare a soggetti ipertesi. Si sconsiglia l'uso del Guaranà in gravidanza, durante l'allattamento e nei ragazzi al di sotto dei 16 anni.

Avvertenze e speciali precauzioni d'uso

La dose giornaliera non dovrebbe essere superiore a 3 grammi di droga al giorno o preparazioni equivalenti. Si sconsiglia l'uso prolungato e l'associazione con altri stimolanti. Il Guaranà produce effetti di stimolazione centrale; si consiglia pertanto di assumere il prodotto al mattino e/o nel primo pomeriggio. A causa della presenza di caffeina, si consiglia cautela nei soggetti con ulcera gastrica e nei pazienti con glaucoma.

Interazioni

Potrebbe potenziare l'azione di altri stimolanti assunti contemporaneamente.

Effetti indesiderati

Può causare irritabilità, agitazione, insonnia, cefalea e/o peggiorare questi sintomi se preesistenti. In alcuni casi può produrre tachicardia. Talvolta è stato osservato un aumento della pressione arteriosa. In soggetti sensibili sono stati riportati disturbi gastrointestinali.

Note Bibliografiche

Composizione

Il Guaranà (*Paullinia cupana*) è una pianta rampicante sempreverde originaria del Sudamerica, in particolare della regione amazzonica¹. I semi contengono derivati xantinici metilati, principalmente caffeina (1,1-5,8%)² ed inoltre altri composti strutturalmente simili come teobromina (0,01-0,17%), teofillina (0,006-0,25%), xantina, adenina, guanina, ipoxantina, ecc. Ricordiamo che la caffeina si trova in diverse altre piante come i chicchi di caffè e i semi di cacao, le foglie di tè e le noci di cola. La droga officinale deve contenere non meno del 3,5% di caffeina³. Nel fitocomplesso dei semi di Guaranà sono inoltre presenti notevoli quantità di tannini catechici e proantocianidine (5-16%), catechine (1,3-6%) ed epicatechine (1,2-3,8%)⁴. Nell'olio essenziale di Guaranà (0,4%), ricco in carvacrolo⁵, sono anche stati identificati due diversi metilbenzeni, un monoterpene ciclico, due idrocarburi sesquiterpeni ciclici e due derivati alchilfenolici⁶. L'olio fisso presente nei semi della *Paullinia cupana* (2,2-3,7%) contiene lipidi cianogenetici e acidi grassi insaturi quali acido paulinico ed oleico⁷.

Farmacocinetica

La biodisponibilità orale della caffeina è di quasi il 100 per cento e la concentrazione massima viene raggiunta in un'ora; il cibo solitamente rallenta la velocità di assorbimento, ma non ne limita

¹ De Freitas DV, Carvalho CR, Filho FJ, Astolfi-Filho S. Karyotype with 210 chromosomes in guaraná (*Paullinia cupana* 'Sorbilis'). *J Plant Res.* 2007 May;120(3):399-404.

² Katzung W. Guarana: a natural product with high caffeine content. *Med Monatsschr Pharm* 1993; 16: 330-3.

³ Guarana (Graine de) - *Paulliniae sorbilis* semen. *Pharmacopée Française*.

⁴ Rommelspacher H. Guarana. *Abteilung für Neuropsychopharmakologie, Universitätsklinikum Rudolf Virchow, Berlin. Deutsche Medizinische Wochenschrift* 1995; 120: 384.

⁵ *Paulliniae semen. ESCOP monographs- the Scientific Foundation for Herbal Medicine Products-2nd Edition, Supplement 2009. ESCOP-Thieme, 2nd Edition..*

⁶ "The essential oil from guarana [*Paullinia cupana* H.B.K. var. *sorbilis* (Mart.) Ducke] was analysed. Nine components were identified, namely (2) methylbenzenes, (1) cyclic monoterpene and (2) cyclic sesquiterpene hydrocarbons, (2) methoxyphenylpropenes and (2) alkylphenol derivatives. The alleged psychoactivity of the essential oil is presumably due to the identified constituents estragole and anethole." (Benoni H, Dallakian P, Taraz K. *Institut für Organische Chemie der Universität Köln, Köln, Germany. Studies on the essential oil from guarana. Zeitschrift für Lebensmittel-Untersuchung und -Forschung* 1996; 203: 95-8).

⁷ "The chemical composition of the oil extracted from the seeds of *Paullinia cupana* var. *sorbilis* (Mart.) Ducke (syn. *P. sorbilis*) was investigated. **Cyanolipids constituted 3% of the total oil from guaraná seeds, whereas acylglycerols accounted for 28%**. ¹H and ¹³C NMR analyses indicated that type I cyanolipids (1-cyano-2-hydroxymethylprop-2-ene-1-ol diesters) are present in the oil from *P. cupana*. GC and GC-MS analysis showed that cis-11-octadecenoic (cis-vaccenic acid) and cis-11-eicosenoic acids were the main FA (30.4 and 38.7%) esterified to the nitrile group. **Paullinic acid (7.0%) was also an abundant component. Oleic acid (37.4%) was the dominant fatty acyl chain in the acylglycerols.**" (Avato P, Pesante MA, Fanizzi FP, Santos CA. *Seed oil composition of Paullinia cupana var. sorbilis* (Mart.) Ducke. *Lipids.* 2003 Jul;38(7):773-80).

l'entità. La molecola viene distribuita in tutti i compartimenti corporei; attraversa la placenta e passa nel latte materno. L'apparente volume di distribuzione plasmatica è tra 0,4 e 0,6 l/kg; meno del 40 per cento è legato alle proteine del plasma. Il metabolismo della caffeina avviene principalmente nel fegato attraverso la demetilazione e l'ossidazione; meno del 5 % è eliminato immodificato nell'urina. Nell'uomo il passaggio metabolico più importante avviene attraverso la formazione della paraxantina (1,7-dimetilxantina), che porta ai principali metaboliti urinari, 1-metilxantina, acido 1-metilurico. Una via metabolica meno importante comprende la formazione di teofillina e teobromina ed il loro successivo metabolismo. L'emivita media nel plasma è di 5 ore, con una variabilità dalle tre alle 7 ore. L'emivita può raddoppiare nell'ultimo trimestre di gravidanza ed è più breve nei bambini (dalle tre alle quattro ore). La caffeina contenuta nei semi della *Paullinia cupana* presenta tuttavia una cinetica diversa da quella della caffeina pura, in quanto la molecola viene assorbita in modo molto graduale dall'organismo; i suoi effetti sono dunque più duraturi e prolungati di quelli prodotti dalla caffeina contenuta in altri farmaci o alimenti, quali p.e. il caffè.

Attività biologiche ed impieghi clinici descritti in letteratura

Le attività biologiche ed i più noti impieghi clinici descritti per la *Paullinia cupana* sono:

Medicina popolare. "L'azione della *Paullinia cupana* è fondamentalmente simile a quella del caffè del quale è notevolmente più ricca in tannino ed in caffeina, da 2 a 5 volte." (Benigni, 1963; pag. 712-714). In virtù delle sue proprietà tonico-stimolanti, gli indios Guarani dell'Amazzonia (da cui il nome della droga) ne facevano uso per aumentare la forza e la resistenza fisica, per meglio affrontare le fatiche e i digiuni durante la caccia. Per le sue proprietà tonico-digestive ed astringenti la droga veniva inoltre tradizionalmente impiegata come rimedio contro la diarrea, i dolori mestruali, l'emicrania e le nevralgie, le malattie debilitanti⁸. La preparazione brasiliana tradizionale prevede, in seguito all'essiccamento al sole dei frutti maturi, la torrefazione e la successiva triturazione dei semi, i quali vengono quindi umettati con acqua fino a farne una pasta. Questa viene manipolata in pani che sono quindi sottoposti alla fumigazione con legni resinosi. I semi della *Paullinia cupana* sono inoltre utilizzati per preparare una bevanda dissetante e stimolante molto diffusa in Brasile che si chiama, appunto, Guaranà⁹.

⁸ Angelo PC, Nunes-Silva CG, Brígido MM, et al. Brazilian Amazon Consortium for Genomic Research (REALGENE). Guarana (*Paullinia cupana* var. *sorbilis*), an anciently consumed stimulant from the Amazon rain forest: the seeded-fruit transcriptome. *Plant Cell Rep.* 2008 Jan;27(1):117-24.

⁹ "Guaraná (*Paullinia cupana* H.B.K., Sapindaceae) is a rainforest vine that was domesticated in the Amazon for its caffeine-rich fruits. **Guaraná has long been used as a tonic and to treat various disorders in Brazil and abroad and became a national soda in Brazil about a century ago. In the last two decades or so, guaraná has emerged as a key ingredient in various 'sports' and energy drinks as well as concoctions that allegedly boost one's libido.** For some time, guaraná's high caffeine content was thought to be a detriment because of health concerns about excessive intake of caffeine-rich drinks. But it is precisely this quality, and the fact that it has a mysterious name and comes from an exotic land, that has propelled guaraná into a global beverage. **Significant effects of caffeine-rich energy drinks on task performance and self-rated mood were**

Azione sul sistema nervoso centrale. Attività tonico-stimolante. Le metilxantine hanno in comune varie azioni farmacologiche di interesse terapeutico: stimolano il sistema nervoso centrale, stimolano il miocardio e la contrattilità della muscolatura scheletrica mentre rilassano la muscolatura liscia, in particolare quella bronchiale, e agiscono sul rene producendo diuresi. La caffeina (1,3,7-trimetilxantina), nota anche come guaranina, teina oppure metilteobromina, agisce prevalentemente sul sistema nervoso centrale e sull'apparato cardiovascolare. A livello cerebrale induce stimolazione dei neuroni corticali col risultato di stimolare l'attenzione e l'ideazione e di diminuire la sensazione di fatica. Stimola il centro bulbare del respiro e ne accresce la sensibilità al diossido di carbonio¹⁰. Uno studio nel ratto ha indagato l'effetto dell'estratto di guaranà paragonato a quello della caffeina sul comportamento degli animali nel forced swimming test e nell'open field test. Il Guarànà dato alle dosi di 25 o di 50 mg/kg e la caffeina alle dosi di 10 o di 20 mg/kg per os riducevano significativamente la durata dell'immobilità nel forced swimming test, suggerendo così un loro effetto antidepressivo, ma non modificavano la deambulazione nell'open field test. A dosi assai più alte (guaranà 100 mg/kg e caffeina 30 mg/kg) le due sostanze aumentavano la deambulazione nell'open field test. La caffeina, ma non il Guarànà, bloccava l'aumento dell'immobilità nel forced swimming test indotto da un agonista dell'adenosina come la ciclopentil adenosina, suggerendo che meccanismi diversi da quelli adenosinergici sono coinvolti nell'azione antidepressiva del guaranà¹¹. La caffeina da sola alla dose di 10 mg/kg riduceva significativamente l'immobilità nel forced swimming test e aumentava la mobilità nell'open field test, con un chiaro effetto psicostimolante. Tale effetto era invece meno evidente nell'estratto e/o nella droga tal quale. Lo studio indica che il guaranà ha un effetto antidepressivo sia in acuto sia in cronico nel ratto¹².

found. These effects can be summarised with the terms 'alerting', 'revitalising', 'awakening' and providing mental energy, and appear to be mainly caffeine related." (Smith N, Atroch AL. *Guarana's Journey from Regional Tonic to Aphrodisiac and Global Energy Drink. Review. Evid Based Complement Alternat Med. 2007 Dec 5. [Epub ahead of print]*).

¹⁰ Lorist MM, Tops M. *Experimental and Work Psychology, University of Groningen, Groningen, The Netherlands. Caffeine, fatigue, and cognition. Brain Cogn. 2003 Oct;53(1):82-94.*

¹¹ **"Guarana, a herbal extract from the seeds of Paullinia cupana Mart. has been evaluated in comparison with caffeine on mouse behaviour in forced swimming and open field tests.** Guarana (25 and 50 mg/kg, p.o.) and caffeine (10 and 20 mg/kg, p.o.) each significantly reduced the duration of immobility in the forced swimming test suggesting an antidepressant-like effect in mice. At these doses, neither substance affected ambulation in the open field test. However, a high dose of guarana (100 mg/kg) and caffeine (30 mg/kg) significantly enhanced the locomotor activity in the open field test. **Caffeine, but not guarana, could effectively block an adenosine agonist, cyclopentyl adenosine (CPA)-induced increase in swimming immobility suggesting that mechanism(s) other than the adenosinergic mechanism are involved in the antidepressant-like activity of guarana."** (Campos AR, Barros AI, Albuquerque FA, M Leal LK, Rao VS. *Acute effects of guarana (Paullinia cupana Mart.) on mouse behaviour in forced swimming and open field tests. Phytother Res. 2005 May;19(5):441-3.*

¹² **"The aim of the present study was to investigate the pharmacological properties of the crude lyophilized extract (EBPC) of Paullinia cupana seeds (guaranà) and the semi-purified extracts (EPA and EPB) after acute or chronic administration by the oral route in rats. Anxiolytic-like, antidepressant-like and motor stimulant effects were evaluated using the plus maze (PMT), forced swimming (FST) and open field (OFT) tests, respectively.** Acute or chronic administration of EBPC (3.0, 30.0 or 60.0 mg/kg) did not alter the percentage of entries or the time spent in the open arm in the PMT. In the FST, chronic treatment with 30.0 mg EBPC/kg and 4.0 mg EPA/kg extract decreased the immobility time similarly to the antidepressant reference drug, imipramine (20.0 mg/kg). Locomotor activity in the OFT was not increased by these extracts. Caffeine (10.0 mg/

Un gruppo di 23 soggetti, in parte scarsi consumatori di caffè e in parte forti consumatori di questa bevanda, dopo astinenza dalla caffeina a partire dalla sera precedente il test, si sottoponevano, dopo aver preso per os un placebo oppure caffeina alle dosi di 12,5 o 25 o 50 o 100 mg, ad alcuni tests (long duration simple reaction time task, rapid visual information processing task e mood questionnaire) per valutare l'effetto della caffeina sulla performance mentale e sul comportamento. I risultati hanno confermato un evidente effetto psicostimolante della caffeina già alla dose di 12,5 mg, più marcato in soggetti abituati a consumarne in dosi elevate¹³. È stato fatto uno studio in doppio cieco su 12 fumatori, a una parte dei quali veniva somministrata caffeina alla dose di 300 mg, mentre gli altri dovevano fumare 5 sigarette in un periodo di 2 ore, per valutare l'effetto di queste due sostanze sull'elettroencefalogramma, sui livelli di vigilanza e sulla cortisolemia. Al termine della sperimentazione si è osservato che la nicotina aumentava la magnitudo dei picchi elettroencefalografici e che la caffeina invece la riduceva. Inoltre la nicotina, ma non la caffeina, aumentava la cortisolemia, mentre l'aumento dei livelli di vigilanza era indotto da entrambe queste sostanze, ma era maggiore nei pazienti trattati con la nicotina¹⁴.

kg) significantly reduced the immobility time in the FST, but increased locomotor activity in the OFT, indicating psychostimulant activity. The **EPB extract did not induce any effect after acute or chronic treatment in the different models used. The present results suggest that the crude EBPC extract and EPA extract produced an antidepressant-like effect after long-term administration.** (Otobone FJ, Sanches AC, Nagae R, Martins JV, Sela VR, de Mello JC, Audi EA. Effect of lyophilized extracts from guaraná seeds [*Paullinia cupana* var. *sorbilis* (Mart.) Ducke] on behavioral profiles in rats. *Phytother Res.* 2007 Jun;21(6):531-5).

¹³ **"The cognitive and mood effects of caffeine are well documented.** However, the majority of studies in this area involve caffeine-deprived, habitual caffeine users. It is therefore unclear whether any beneficial findings are due to the positive effects of caffeine or to the alleviation of caffeine withdrawal. **The present placebo-controlled, double-blind, balanced crossover study investigated the acute cognitive and mood effects of caffeine in habitual users and habitual non-users of caffeine.** Method: Following overnight caffeine withdrawal, 24 habitual caffeine consumers (mean=217 mg/day) and 24 habitual non-consumers (20 mg/day) received a 150 ml drink containing either 75 or 150 mg of caffeine or a matching placebo, at intervals of > or =48 h. Cognitive and mood assessments were undertaken at baseline and 30 min post-drink. These included the Cognitive Drug Research computerised test battery, two serial subtraction tasks, a sentence verification task and subjective visual analogue mood scales. Results: **There were no baseline differences between the groups' mood or performance. Following caffeine, there were significant improvements in simple reaction time, digit vigilance reaction time, numeric working memory reaction time and sentence verification accuracy, irrespective of group. Self-rated mental fatigue was reduced and ratings of alertness were significantly improved by caffeine independent of group. There were also group effects for rapid visual information processing false alarms and spatial memory accuracy with habitual consumers outperforming non-consumers.** There was a single significant interaction of group and treatment effects on jittery ratings. Separate analyses of each groups' responses to caffeine revealed overlapping but differential responses to caffeine. Caffeine tended to benefit consumers' mood more while improving performance more in the non-consumers. CONCLUSIONS: These results do not support a withdrawal alleviation model. Differences in the patterns of responses to caffeine by habitual consumers and habitual non-consumers may go some way to explaining why some individuals become caffeine consumers." (Haskell CF, Kennedy DO, Wesnes KA, Scholey AB. Cognitive and mood improvements of caffeine in habitual consumers and habitual non-consumers of caffeine. *Psychopharmacology (Berl).* 2005 Jun;179(4):813-25).

¹⁴ "Effects of nicotine and caffeine, separately and in combination, were assessed in 12 male habitual smokers in a repeated-measures design. **Serum cortisol concentration, vigor, and pleasantness were increased by nicotine, but not by caffeine. Level of depressive mood depended on an interaction of caffeine and nicotine. Vigilance performance was enhanced significantly by caffeine and was increased almost significantly by nicotine.** The findings were interpreted in terms of common and differential mechanisms of the two drugs." (Gilbert D.G. et al. Effects of nicotine and caffeine, separately and in combination, on EEG topography, mood, heart rate, cortisol, and vigilance. *Psychophysiology* 37, 583-595, 2001).

Uno studio clinico controllato ha indagato l'effetto acuto dell'estratto di Guaranà sul comportamento umano. Sono stati arruolati 26 soggetti apparentemente sani, che ricevevano per os in bolo unico 37,5 o 75 o 150 o 300 mg di un estratto secco di guaranà chiamato PC-102 o un placebo. La valutazione era fatta ricorrendo alle scale Cognitive Drug Research computerized test battery e Bond-Lader mood. Si è visto che l'estratto di Guaranà migliorava la performance relativa alla memoria secondaria ed aumentava la vigilanza e la reattività agli stimoli. Le due dosi minori ottenevano effetti maggiori di quelle più elevate, con effetto ottimale al dosaggio di 75 mg. Lo studio indica che il Guaranà può migliorare la performance mentale e che tale effetto non è solo legato al contenuto in caffeina della droga¹⁵. Un altro studio clinico controllato ha valutato l'effetto di un prodotto composto da Guaranà, vitamine e minerali in 129 volontari sani di età compresa tra i 18 e i 24 anni. Essi venivano sottoposti a una versione del Cognitive Demand Battery per 10 minuti, dopodiché assumevano il prodotto in questione. 30 minuti dopo la somministrazione essi ripetevano per altre 6 volte il test sopra descritto, per un tempo totale di 60 minuti. Si è notato che i soggetti del gruppo verum avevano un miglioramento statisticamente significativo del punteggio del test rispetto a quelli del gruppo placebo, con una evidente riduzione dell'affaticamento mentale al termine dei 60 minuti di test consecutivi. Non sono stati evidenziati effetti collaterali significativi. Lo studio indica che il prodotto in esame è significativamente superiore al placebo nel favorire la performance cognitiva in soggetti giovani e sani¹⁶. Un interessante studio clinico, che mette a confronto l'attività sulle performance cognitive rispettivamente di un estratto secco idroalcolico di *Paullinia sorbilis* (contenente il 12% di caffeina), un estratto di *Panax ginseng*, una combinazione

¹⁵ **"The present study aimed to systematically assess acute, dose-related behavioural effects of an extract of guaraná plant for the first time in humans. This double-blind, counterbalanced, placebo-controlled study (n=26) assessed the acute mood and cognitive effects throughout the day of four different doses (37.5 mg, 75 mg, 150 mg and 300 mg) of a standardised guaraná extract (PC-102).** Assessment included the Cognitive Drug Research computerized test battery and Bond-Lader mood scales. **Guaraná improved secondary memory performance and increased alert and content mood ratings. The two lower doses produced more positive cognitive effects than the higher doses. This research supports previous findings of cognitive improvements following 75 mg guaraná and provides the first exploration of different dose effects of guaraná in humans.** The findings suggest that the effects cannot be attributed to caffeine alone." (Haskell CF, Kennedy DO, Wesnes KA, Milne AL, Scholey AB. A double-blind, placebo-controlled, multi-dose evaluation of the acute behavioural effects of guaraná in humans. *J Psychopharmacol.* 2007 Jan;21(1):65-70).

¹⁶ **"Guaraná (Paullinia cupana) extracts are most commonly used in Western markets as putatively psychoactive food and drink additives. This double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel groups study assessed the acute effects of either a vitamin/mineral/guaraná supplement or placebo drink in 129 healthy young adults (18-24 years). Participants completed a 10min version of the Cognitive Demand Battery** (comprising: Serial 3s and Serial 7s subtraction tasks, a Rapid Visual Information Processing (RVIP) task, 'mental fatigue' scale). Thirty minutes following their drink participants made six consecutive completions of the battery (i.e. 60 min). The vitamin/mineral/guaraná combination resulted in improved task performance, in comparison to placebo, in terms of both increased speed and accuracy of performing the RVIP task throughout the post-dose assessment. The increase in mental fatigue associated with extended task performance was also attenuated by the supplement. **This research supports previous findings demonstrating guaraná's cognition enhancing properties and provides evidence that its addition to a multi-vitamin-mineral supplement can improve cognitive performance and reduce the mental fatigue associated with sustained mental effort.**" (Kennedy DO, Haskell CF, Robertson B, Reay J, Brewster-Maund C, Luedemann J, Maggini S, Ruf M, Zangara A, Scholey AB. Improved cognitive performance and mental fatigue following a multi-vitamin and mineral supplement with added guaraná (Paullinia cupana). *Appetite.* 2008 Mar-May;50(2-3):506-13).

dei due o un placebo, oltre a confermare gli effetti stimolanti della droga sul SNC, dimostra anche che tali effetti non possono essere interamente ascrivibili al contenuto in caffeina dell'estratto¹⁷. L'azione tonica e stimolante del Guaranà sulle funzioni cognitive ne suggerisce l'uso negli anziani con deficit della memoria o nei giovani sottoposti a sovraccarico psichico.

Effetti sul rendimento fisico. Attività sulla muscolatura scheletrica. Sperimentalmente, l'estratto di *Paullinia cupana* ha dimostrato di aumentare la resistenza fisica dell'organismo ad un eccesso di lavoro o ad una situazione stressante, quando somministrato all'animale alla dose di 0,3 mg/kg. L'attività è presente anche dopo somministrazione cronica, insieme ad un effetto stimolante sulla memoria e sulle funzioni cognitive. L'effetto ottenuto è stato superiore a quello di una dose analoga di caffeina sintetica, a dimostrazione che l'attività farmacologica di un fitocomplesso non può essere semplicemente sostituita da quella di uno dei suoi presunti componenti attivi¹⁸.

L'effetto della *Paullinia cupana* sul rendimento fisico sembra legato ad una aumentata disponibilità di glucosio per l'attività muscolare, come osservato nel topo sottoposto ad un eccesso di lavoro fisico o ad un trattamento con adrenalina¹⁹. Sulla muscolatura scheletrica la caffeina ha effetto

¹⁷ "Extracts from the plant guarana (*Paullinia cupana*) feature as putatively stimulating ingredients in a number of foods, drinks and dietary/herbal supplements. To date, little research in humans has examined the potential psychoactive effects of these extracts. Extracts of *Panax ginseng*, which are often sold in combination with guarana, contain similar potentially active components, and have been shown to modulate cognitive performance. In **this double-blind, counterbalanced, placebo-controlled study, the cognitive and mood effects of separate single doses of: 75 mg of a dried ethanolic extract of guarana (approx 12% caffeine), 200 mg of *Panax ginseng* (G115), and their combination (75 mg/200 mg), were assessed in 28 healthy young (18-24) participants.** On each day of the study (separated by a 7-day washout), cognitive performance and subjective mood were assessed pre-dose and at 1, 2.5, 4 and 6 h post-dose using the Cognitive Drug Research computerised assessment battery, Serial subtraction tasks and Bond-Lader mood scales. **In comparison to placebo, all three treatments resulted in improved task performance throughout the day. In the case of guarana, improvements were seen across 'attention' tasks (but with some evidence of reduced accuracy), and on a sentence verification task. While also increasing the speed of attention task performance, both ginseng and the ginseng/guarana combination also enhanced the speed of memory task performance, with little evidence of modulated accuracy. Guarana and the combination, and to a lesser extent ginseng, also led to significant improvements in serial subtraction task performance. These results provide the first demonstration in humans of the psychoactive effects of guarana, and confirmation of the psychoactive properties of ginseng. Given the low caffeine content (9 mg) of this dose of guarana extract, the effects are unlikely to be attributable to its caffeine content.**" (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 Nov;79(3):401-11).

¹⁸ "Mice that ingested a suspension of guarana (*Paullinia cupana*, Sapindaceae) in a dose of 0.3 mg/ml showed a **significant increase in physical capacity** when subjected to a stressful situation such as forced swimming after 100 and 200 days of treatment. Such an effect, however, was not obtained with a concentration of 3.0 mg/ml, nor with the ingestion of a suspension of ginseng 5.0 mg/ml, nor of a solution of caffeine 0.1 mg/ml. Guarana, both after a single (3.0 and 30 mg/kg) or chronic administrations (0.3 mg/ml), was able to partially reverse the amnesic effect of scopolamine as measured through a passive avoidance test in mice and rats, indicating a positive effect on memory acquisition. However, no effect was observed when an active avoidance task was used in rats, even after 20 days of guarana administration. **There was also a tendency of rats treated with 0.3 mg/ml of guarana to better maintain the memory of a Lashley III maze path.** The animals had the same average lifespan, indicating a low toxicity of guarana, even after 23 months of treatment" (Espinola EB, Dias RF, Mattei R, Carlini EA. *Pharmacological activity of Guarana (Paullinia cupana Mart.) in laboratory animals. J Ethnopharmacol* 1997; 55: 223-9).

¹⁹ "The tonic action of water Guarana extract, (*Paullinia cupana* MART.), was investigated in normal, exercised, and epinephrine-induced glycogenolytic mice. A water extract of Guarana (GW) (500 mg/kg) increased the blood glucose level ($p < 0.001$) and

contrattile, stimolando il rilascio di Ca^{2+} nel reticolo sarcoplasmatico per interazione con i recettori rianodici (Rg R1): per questa sua azione è usata nel protocollo europeo per la diagnosi dell'ipertemia maligna, grave sindrome farmacogenetica. L'aumento della forza di contrazione comporta una diminuzione del senso di fatica muscolare. Ne risulta un effetto positivo nei soggetti che praticano attività sportiva, rinforzato da un effetto glicogenolitico e lipolitico che favorisce la disponibilità muscolare di glucosio ed acidi grassi e che risulta utile sia negli sport di endurance sia negli sforzi ad alta intensità²⁰. Una metanalisi sull'uso della caffeina sulla RPE (scala di percezione della fatica) ha confermato la validità delle proprietà ergogeniche della molecola. L'analisi dei 21 studi presi in esame ha infatti dimostrato che l'uso della caffeina può ridurre la percezione della fatica durante lo sforzo del 5.6% ed aumentare fino all'11,2% la performance²¹.

Attività sul metabolismo lipidico. Per quanto riguarda l'effetto sul metabolismo lipidico degli estratti di *Paullinia cupana*, esso dipende dall'aumento dei livelli di AMP ciclico conseguente all'inibizione dell'enzima fosfodiesterasi negli adipociti, che induce una maggiore attività dell'enzima trigliceride lipasi. Ciò porta ad un aumento della lipolisi, con effetti positivi sulla riduzione dei depositi di adipe a livello sottocutaneo. Estratti di Guaranà decaffeinati somministrati nell'animale

decreased the liver glycogen contents of mice 60 min after oral maltose administration ($p < 0.05$). GW also significantly suppressed exercise-induced hypoglycemia (60 min: $p < 0.05$)... These findings indicate that **the suppressive mechanism of hypoglycemia might be due to the promotion of glycogen resolution.**" (Miura T, Tatara M, Nakamura K, Suzuki I. Effect of guarana on exercise in normal and epinephrine-induced glycogenolytic mice. *Biological and Pharmaceutical Bulletin* 1998; 21: 646-8).

²⁰ "It has been reported that green tea has a thermogenic effect, due to its caffeine content and probably also to the catechin, epigallocatechin-3-gallate (EGCG). The main aim of the present study was to compare the effect of a mixture of green tea and Guarana extracts containing a fixed dose of caffeine and variable doses of EGCG on 24 h energy expenditure and fat oxidation. Fourteen subjects took part to this randomized, placebo-controlled, double-blind, cross-over study. Each subject was tested five times in a metabolic chamber to measure 24 h energy expenditure, substrate oxidation and blood pressure. During each stay, the subjects ingested a capsule of placebo or capsules containing 200 mg caffeine and a variable dose of EGCG (90, 200, 300 or 400 mg) three times daily, 30 min before standardized meals. **Twenty-four hour energy expenditure increased significantly by about 750 kJ with all EGCG-caffeine mixtures compared with placebo. No effect of the EGCG-caffeine mixture was observed for lipid oxidation. Systolic and diastolic blood pressure increased by about 7 and 5 mmHg, respectively, with the EGCG-caffeine mixtures compared with placebo. This increase was significant only for 24 h diastolic blood pressure. The main finding of the study was the increase in 24 h energy expenditure with the EGCG-caffeine mixtures.** However, this increase was similar with all doses of EGCG in the mixtures." (Bérubé-Parent S, Pelletier C, Doré J, Tremblay A. Effects of encapsulated green tea and Guarana extracts containing a mixture of epigallocatechin-3-gallate and caffeine on 24 h energy expenditure and fat oxidation in men. *Br J Nutr.* 2005 Sep;94(3):432-6).

²¹ "**The purpose of this study was to use the meta-analytic approach to examine the effects of caffeine ingestion on ratings of perceived exertion (RPE). Twenty-one studies with 109 effect sizes (ESs) met the inclusion criteria.** Coding incorporated RPE scores obtained both during constant load exercise ($n=89$) and upon termination of exhausting exercise ($n=20$). In addition, when reported, the exercise performance ES was also computed ($n=16$). In comparison to placebo, caffeine reduced RPE during exercise by 5.6% (95% CI (confidence interval), -4.5% to -6.7%), with an equivalent RPE ES of -0.47 (95% CI, -0.35 to -0.59). These values were significantly greater ($P < 0.05$) than RPE obtained at the end of exercise (RPE % change, 0.01%; 95% CI, -1.9 to 2.0%; RPE ES, 0.00, 95% CI, -0.17 to 0.17). In addition, caffeine improved exercise performance by 11.2% (95% CI; 4.6-17.8%). Regression analysis revealed that RPE obtained during exercise could account for approximately 29% of the variance in the improvement in exercise performance. **The results demonstrate that caffeine reduces RPE during exercise and this may partly explain the subsequent ergogenic effects of caffeine on performance.**" (Doherty M, Smith PM. Effects of caffeine ingestion on rating of perceived exertion during and after exercise: a meta-analysis. *Scandinavian journal of medicine & science in sports* 2005;15(2):69-78).

non sembrano mostrare alcun effetto sul metabolismo lipidico, evidenziando che gli effetti della droga sul metabolismo lipidico sono legati alla presenza delle metilxantine²². Date le sue potenzialità lipolitiche e termogeniche, la caffeina trova inoltre largo impiego in preparazioni per uso topico come coadiuvante nel trattamento della cellulite e delle adiposità localizzate.

Attività sull'apparato cardiovascolare. Gli alcaloidi xantinici esercitano una serie di effetti sull'apparato cardiovascolare, che sono il risultato sia di un effetto diretto sulla muscolatura liscia cardiaca e vascolare, sia di una stimolazione centrale del nervo vago. A basse dosi, le metilxantine hanno un moderato effetto inotropo positivo sul miocardio e cronotropo positivo sul nodo seno-atriale: il risultato è un aumento della frequenza cardiaca, della forza di contrazione e della gittata cardiaca. A dosi più elevate, è possibile osservare un effetto aritmogeno, con extrasistoli, aritmie ventricolari, ecc. A livello periferico, le metilxantine provocano vasodilatazione, riduzione delle resistenze periferiche ed aumento della perfusione ematica. A livello renale, l'effetto si traduce in un moderato aumento della diuresi, anche per una contemporanea riduzione del riassorbimento tubulare di elettroliti ed acqua. Gli effetti integrati sulla pressione arteriosa sono generalmente di scarsa entità, mentre sembrano più interessanti e significativi gli effetti antiaggreganti recentemente riscontrati per il fitocomplesso della droga e principalmente dovuti ai componenti polifenolici dell'estratto (catechine in particolare); tali effetti, presumibilmente imputabili ad un effetto inibitorio sulla secrezione di trombassano da parte delle piastrine, suggeriscono il potenziale beneficio della droga nei confronti di un eventuale rischio trombotico²³.

²² "Guarana is widely consumed by athletes, either in supplements or in soft drinks, under the belief that it presents ergogenic and "fat burning" effects. We examined the effect of guarana supplementation (14 days) upon aspects of lipid metabolism in sedentary (C) and trained rats (T). To isolate the effect of caffeine from that of other components of guarana, we adopted two different doses of whole extract (G1—0.130 g/kg; G2—0.325 g/kg) or decaffeinated extract (DG1, DG2). Body weight, food and water intake; muscle fat content, oleate incorporation, glycogen content, and carnitine palmitoyltransferase I (CPT I) activity and mRNA expression; along with plasma lactate concentration, were assessed. Results: Muscle oleate incorporation was decreased in rats receiving decaffeinated guarana in relation to G1 and G2; as was CPT I mRNA expression in the gastrocnemius. Whole extract **supplementation, but not DG induced reduced plasma lactate concentration in trained rats. G1 showed higher muscle glycogen content compared with all other groups. The results show an effect of guarana on aspects of lipid metabolism, which is abolished by decaffeination.** Conclusion: The changes in lipid metabolism of supplemented rats herein reported are associated with the methylxanthine content of guarana." (Waldecir P. Lima, Luiz C. Carnevali Jr, Robson Eder, Luis Fernando B.P. Costa Rosa, Elfriede M. Bacchi, Marília C.L. Seelaender. *Lipid metabolism in trained rats: Effect of guarana (Paullinia cupana Mart.) supplementation. Clinical Nutrition 2005 Dec; Vol 24, (6):1019-1028.*

²³ "Guarana (Paullinia cupana) is a popular herb native to the Amazon Basin and used extensively in soft drinks in Brazil, other Latin American countries, and more recently in the United States. **Extracts derived from the dried seeds of guarana possess strong anti-platelet aggregatory properties. In this study, an active fraction containing this activity was purified and analyzed by high-performance liquid chromatography/mass spectrometry (HPLC/MS) techniques.** It was noted that this fraction contains catechins, epicatechins, and their dimers, with a small amount of caffeine. **It is suggested that complexes containing caffeine and catechins (and their dimers) might be responsible for anti-platelet aggregatory activity in guarana seeds and might offer health benefits towards decreasing risk of thrombosis and cardiovascular disease.**" (Ravi Subbiah MT, Yunker R. *Studies on the nature of anti-platelet aggregatory factors in the seeds of the Amazonian Herb Guarana (Paullinia cupana). Int J Vitam Nutr Res. 2008 Mar;78(2):96-101.*

Altre attività. Sia l'estratto totale di *Paullinia cupana* che singole frazioni polifenoliche isolate dal fitocomplesso della droga hanno mostrato, in vitro, una significativa attività antiossidante nonché un'attività antibatterica nei confronti dello *Streptococcus mutans*, suggerendo per la droga una potenziale applicazione nella prevenzione e nel trattamento della placca dentale²⁴. In un altro studio, la droga ha altresì mostrato una buona azione antibatterica verso *Pseudomonas aeruginosa* (MIC=16 microg/ml), *Proteus mirabilis* (MIC=32 microg/ml), *Proteus vulgaris* (MIC=32 microg/ml) ed *Escherichia coli* (MIC=32 microg/ml)²⁵. L'osservazione che il fitocomplesso dei semi di Guaranà, ma non la singola caffeina, riduce la secrezione acida a livello gastrico e che il pretrattamento con l'estratto conferisce una significativa azione protettiva della mucosa gastrica nei confronti delle lesioni indotte sperimentalmente nel ratto con indometacina ed etanolo, suggerisce inoltre per la droga un'azione gastroprotettiva²⁶.

²⁴ "Chemical evaluation of the semi-purified fraction from the seeds of guaraná, *Paullinia cupana* H.B.K. var. *sorbilis* (Mart.) Ducke, yielded the following compounds: caffeine, catechin, epicatechin, ent-epicatechin, and procyanidins B1, B2, B3, B4, A2, and C1. **Measurement of the antioxidant activity by reduction of the DPPH radical confirmed the anti-radical properties of the aqueous (AqE) and crude (EBPC) extracts and semi-purified (EPA and EPB) fractions.** The EPA fraction showed radical-scavenging activity (RSA) and protected DPPH from discoloration at 5.23 +/- 0.08 (RSD% = 1.49) microg/mL, and for the phosphomolybdenum complex showed a higher Relative Antioxidant Capacity (RAC) at 0.75 +/- 0.01 (1.75). The EPA fraction had a total polyphenolics content of 65.80% +/- 0.62 (RSD% = 0.93). The plant drug showed 5.47% +/- 0.19 (RSD% = 3.51) and 6.19% +/- 0.08 (RSD% = 1.29) for total polyphenolics and methylxanthines, respectively. **In vitro assessment of the antibacterial potential of the *Paullinia cupana* extracts against *Streptococcus mutans* showed that these could be used in the prevention of bacterial dental plaque.**" (Yamaguti-Sasaki E, Ito LA, Canteli VC, Ushirobira TM, Ueda-Nakamura T, Dias Filho BP, Nakamura CV, de Mello JC. *Antioxidant capacity and in vitro prevention of dental plaque formation by extracts and condensed tannins of *Paullinia cupana*. Molecules. 2007 Aug 20;12(8):1950-63).*

²⁵ "The antibacterial and antioxidant activity of the ethanol extract from *Paullinia cupana* var. *sorbilis* Mart. (Sapindaceae) seeds, commonly called guarana, was assessed towards selected bacteria as well as in different antioxidant models. The extract, at a concentration between 16 and 128 microg/ml, showed a significant antibacterial effect expressed as minimum inhibitory concentration (MIC) against both Gram-negative and Gram-positive bacteria. In particular, *Pseudomonas aeruginosa* (MIC=16 microg/ml), *Proteus mirabilis* (MIC=32 microg/ml), *Proteus vulgaris* (MIC=32 microg/ml) and *Escherichia coli* (MIC=32 microg/ml) were the most inhibited. The antioxidant activity was determined by the malonyldialdehyde (MDA) test, measuring the MDA concentration in 3T3-L1 cells after induced cellular damage using ferric ammonium citrate (FAC). **The reduction of lipid peroxidation was 62.5% using a guarana extract with a concentration of 2 microg/ml. This effect was dose/dependent.** The ethanol extract from *Paullinia cupana* seeds was analysed by spectrophotometry to determine the concentration of catechol substances after treatment of the extract with p-aminophenol. The total phenolics content in the ethanol extract was also determined spectrophotometrically according to the Folin-Ciocalteu procedure and calculated as gallic acid equivalents (GAE). The concentration of catechol equivalent was 6.06 +/- 0.13 mg/g (mean +/- S.D.), while the total phenolic content was 8.43 +/- 0.21 mg/g (mean +/- S.D.). The correlation index between antioxidant activity and catechol content was 0.96." (Basile A, Ferrara L, Pezzo MD, Mele G, Sorbo S, Bassi P, Montesano D. *Antibacterial and antioxidant activities of ethanol extract from *Paullinia cupana* Mart. J Ethnopharmacol. 2005 Oct 31;102(1):32-6).*

²⁶ "The effects of guarana (*Paullinia cupana*) extract were analyzed in rats on acute gastric lesions induced by ethanol and indomethacin and were compared to those produced by caffeine, a methylxanthine. Guarana (50 and 100 mg/kg p.o.) pretreated animals showed a significant reduction in the severity of gastric lesions induced by absolute ethanol in a manner similar to caffeine (20 and 30 mg/kg p.o.). **Against indomethacin-induced gastric ulceration, guarana at a higher dose offered significant protection** but caffeine was ineffective at the doses tested. **In 4 h pylorus-ligated rats, both guarana and caffeine caused significant diminution in the gastric secretory volume as well as the total acidity.** Gastrointestinal transit in mice was not significantly affected by either of these agents. **These findings indicate that guarana has a gastroprotective property** that needs further elucidation as regards to its mechanism." (Campos AR, Barros AI, Santos FA, Rao VS. *Guarana (*Paullinia cupana* Mart.) offers protection against gastric lesions induced by ethanol and indomethacin in rats.*

Uno studio in vitro ha esaminato l'effetto genotossico e/o citotossico del Guaranà in epatociti di ratto intossicati con N-nitrosodietilamina (DEN). Le cellule erano pretrattate col guaranà o con un placebo alla concentrazione di 2,0 mg/g. per 16 giorni, al termine dei quali erano esposte al DEN alla concentrazione di 160 mug/g per indurre danni al DNA. Si è visto che il DEN causava evidenti danni al DNA degli epatociti, che si riducevano del 52% in caso di pretrattamento con Guaranà ($p < 0,05$). Lo studio indica che il guaranà ha azione protettiva contro i danni provocati dal DEN sugli epatociti di ratto in vitro²⁷. Questi risultati suggeriscono un effetto benefico della droga nei confronti di patologie epatiche quali cirrosi e carcinoma epatocellulare. La caffeina è in grado di ridurre il rilascio di mediatori dolorifici indotto dall'adenosina a livello delle terminazioni nervose ed è capace di attivare le vie noradrenalinergiche, che svolgono azione soppressiva sul dolore. L'azione antagonista sui recettori adenosinici può anche essere responsabile della costrizione dei vasi sanguigni, che allevia la pressione dell'emicrania e del mal di testa; non è un caso che la caffeina sia una delle componenti di molti farmaci antiemicranici²⁸; né che tra gli impieghi tradizionali del Guaranà nella medicina popolare siano compresi anche emicrania e nevralgie. D'altro canto uno dei più famosi rimedi popolari contro il mal di testa è sempre stato una tazza di caffè con qualche goccia di limone. La caffeina viene impiegata contro l'emicrania anche per facilitare l'assorbimento e potenziare l'attività dell'ergotamina, la quale induce vasocostrizione e riduzione del flusso sanguigno extracranico, coinvolgendo i ricettori serotoninergici²⁹. Non sembra invece trovare alcuna conferma scientifica l'impiego della droga come afrodisiaco.

Tollerabilità. Anche se la sensibilità alla caffeina varia molto da individuo a individuo, tra i più comuni effetti acuti della caffeina vi sono irrequietezza e perdita di un buon controllo motorio, bruciori gastrici^{30,31}. Quantità superiori a 2000 mg possono causare insonnia, tremori e una respirazione accelerata, anche se talvolta questi sintomi si manifestano anche a dosaggi più bassi. La caffeina stimola inoltre il rilascio di cortisolo e adrenalina, che aumentano la pressione sanguigna e accelerano il battito cardiaco. L'effetto della caffeina sul rischio cardiovascolare è tuttora

Phytother Res. 2003 Dec;17(10):1199-202).

²⁷ Fukumasu H, Avanzo JL, Heidor R, Silva TC, Atroch A, Moreno FS, Dagli ML. Protective effects of guarana (*Paullinia cupana* Mart. var. *Sorbilis*) against DEN-induced DNA damage on mouse liver. *Food Chem Toxicol.* 2006 Jun;44(6):862-7.

²⁸ Higdon J. et al. Coffee and health: a review of recent human research. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition* 2006;46(2):101-23.

²⁹ Fredholm B. et al. Actions of caffeine in the brain with special reference to factors that contribute to its widespread use. *Pharmacological Review* 1999; 51,1:83-133.

³⁰ Galduróz JCF, Carlini EA. Acute effects of *Paullinia cupana*, "guarana", on the cognition of normal volunteers. *São Paulo Med J* 1994;112:607-611.

³¹ Galduróz JCF, Carlini EA. The effects of long term administration of guarana on the cognition of normal, elderly volunteers. *São Paulo Med J* 1996;114:1073-1078.

dibattuto³². Negli studi meno recenti, sembra aumentare il rischio di queste malattie, mentre i risultati degli studi più moderni non evidenziano un significativo aumento del rischio di infarto associato al suo consumo. C'è da considerare, tuttavia, che la maggior parte degli studi dedicati alla caffeina sono stati fatti in realtà sul caffè. Secondo uno studio pubblicato su JAMA³³, la causa della variabilità dei risultati derivanti dagli studi relativi a caffè e cardiopatie potrebbe derivare da caratteristiche specifiche del soggetto, ed in particolare dal differente assetto enzimatico degli individui coinvolti. Il metabolismo della caffeina nel nostro organismo dipende infatti dall'enzima epatico CYP1A2 che, in base alla forma genica espressa, rende un individuo in grado di metabolizzare la sostanza lentamente o velocemente: nei metabolizzatori lenti il consumo di 1 tazza di caffè al giorno diminuisce il rischio di attacco cardiaco non fatale, mentre bere 2-3 o 4 o più tazze/dì lo aumenterebbe, rispettivamente, del 36% e del 64%. L'assunzione delle stesse dosi, in coloro che metabolizzano la caffeina in modo rapido, è invece associata a una riduzione del rischio del 25%, del 22% e dell'1% (rispettivamente e in confronto a chi non beve caffè). E al di sotto dei 59 anni le differenze sono ancora maggiori: in base al numero di tazze bevute al giorno (1, 2-3, più di 4) il rischio di infarto aumenta del 24%, del 67% e del 2,3%; mentre nei metabolizzatori veloci diminuisce del 52%, del 42% e del 17%, rispettivamente. Tali risultati suggeriscono che sarebbe soprattutto la caffeina a condizionare il rischio cardiovascolare, ma che l'effetto può essere completamente diverso in persone con differente assetto genetico.

Per il suo contenuto di alcaloidi metilxantinici, la *Paullinia cupana* è stata per anni considerata con attenzione da parte delle Autorità Regolatorie, anche se gli studi comportamentali e tossicologici in somministrazione ripetuta hanno escluso per la droga effetti tossici ed attività diverse da quella stimolante e tonica³⁴. Per l'elevato contenuto in tannini, la somministrazione prolungata di preparati a base di Guaranà può avere un effetto astringente a livello intestinale. In seguito a somministrazioni prolungate e/o ad alte dosi sono inoltre stati segnalati alcuni effetti secondari quali insonnia, nervosismo, tachicardia; questi effetti sono risultati più frequenti se il Guaranà viene assunto ad alte dosi e se associato ad altri stimolanti del sistema nervoso centrale (es. caffè, tè, ecc.). È consigliabile moderare il consumo di caffeina, indipendentemente dalla sua origine, durante la gravidanza e l'allattamento. Lo stesso vale per i bambini, anche se di solito è difficile che consumino guaranà (o caffè), ma piuttosto le bevande energetiche come cola o altre bevande analcoliche. Si

³² Riksen NP, Rongen GA, Smits P. Acute and long-term cardiovascular effects of coffee: implications for coronary heart disease. *Pharmacol Ther.* 2009 Feb;121(2):185-91.

³³ Cornelis MC et al. Coffee, CYP1A2 genotype, and risk of myocardial infarction. *JAMA* 2006; 295: 1135-1141.

³⁴ "The effects on toxic and behavioral levels of guarana (*Paullinia cupana*) were assessed in rats and mice subsequent to acute and chronic administrations and were compared to those produced by Ginseng (*Panax ginseng*)... **The absence of toxicity of guarana was also demonstrated by histopathological examination, with no alteration being detected in heart, lungs, stomach, small and large intestine, liver, pancreas, kidneys, bladder and spleen.**" (Mattei R, Dias RF, Espinola EB, Carlini EA, Barros SB. *Guarana (Paullinia cupana): toxic behavioral effects in laboratory animals and antioxidants activity in vitro. Journal of Ethnopharmacology* 1998; 60: 111-6).

raccomanda infine un consumo moderato nelle persone che soffrono di ipertensione^{35,36}.



³⁵ Myers MG. *Effect of Caffeine on Blood Pressure Beyond the Laboratory. Hypertension* 2004; 43:724-725.

³⁶ Winkelmayr WC, Stampfer MJ, Willett WC, Curhan GC. Habitual Caffeine Intake and the Risk of Hypertension in Women. *JAMA*. 2005;294:2330-2335.