

Review

P-SINEFRINA, DEPORTE, PERDIDA DE MASA GRASA Y SALUD

P-SYNEPHRINE, EXERCISE, WEIGHT LOSS AND HEALTH

Gutiérrez Hellín, J.¹; Del Coso Garrigós, J.¹; García Pastor, T.¹

¹ Laboratorio de Fisiología y Rendimiento Deportivo. Instituto de Ciencias del Deporte (UCJC)

Correspondence to:

Jorge Gutiérrez Hellín

Instituto de Ciencias del Deporte, Universidad Camilo José Cela
C/ Castillo de Alarcón 49, Urb. Villafranca del Castillo, 28692 Madrid

Tlf. 918 153 131 (Ext. 1627)

E-mail: Jorge.gutierrez.hellin@gmail.com

Gutiérrez Hellín, J.; Del Coso Garrigós, J.; García Pastor, T. (2014). P-synephrine, exercise, wight loss and health. *AGON International Journal of Sport Sciences*, 4(2), 128-137.

Received: 12-07-2014

Accepted: 09-09-2014

RESUMEN

La p-sinefrina es una sustancia incluida en el *Monitoring Program* de la Agencia Mundial Antidopaje. Con una estructura química similar a la efedrina, se emplea de forma libre, especialmente con el objetivo de reducción de grasa corporal. En el ámbito deportivo, no está claro su posible efecto ergogénico. Por esto, el objetivo de esta revisión, es analizar las publicaciones realizadas en relación al consumo de p-sinefrina y la práctica deportiva. Se realizó una búsqueda en PubMed y 6 artículos sobre esta temática fueron revisados con una participación total de 98 sujetos. La duración de estos estudios comprendió entre 2 y 8 semanas y el consumo de p-sinefrina varió entre 5 mg y 58,5 mg por dosis.

En todas ellas se encontraron diferencias significativas en la pérdida de masa grasa tras un mínimo de 6 semanas de estudio. Todas coinciden que un programa de ejercicio físico, combinado con un control de la dieta y una administración de este tipo de estimulantes, es efectivo para encontrar diferencias significativas en cuanto a la pérdida de masa grasa. Es importante destacar que la efectividad del uso aislado de p-sinefrina y la práctica deportiva no se ha estudiado todavía, por lo tanto no se pueden atribuir todos los efectos a este simpaticomimético.

Palabras clave: Citrus aurantium, bitter orange, p-sinefrina, obesidad, pérdida de peso, pérdida de masa grasa, seguridad, cafeína, deporte.

ABSTRACT

The p-synephrine is a substance included in the Monitoring Program of the World Anti-Doping Agency. With a similar chemical structure to ephedrine, is used in free form, especially with the aim of reducing body fat. In sport, it is unclear its possible ergogenic effect. Therefore, the aim of this review is to analyze the publications related to the use of p-synephrine and sports. A search was conducted in PubMed and 6 articles on this subject were reviewed with a total participation of 98 subjects. The duration of these studies comprised between 2 and 8 weeks and p-synephrine consumption varied between 5 mg and 58.5 mg per dose.

In all the papers significant differences in fat mass loss were found after a 6-week study. All of them agree that an exercise program combined with a diet control and administration of these type stimulants is effective to find significant differences in the loss of fat mass. Effectiveness of the isolated p-synephrine in sport has not been studied yet, so all its possible effects could not be attributed to this sympathomimetic.

Keywords: Citrus aurantium, bitter orange, p-synephrine, obesity, overweight, weight loss, safety, efficacy, caffeine, exercise.

INTRODUCCIÓN

La efedrina ha sido consumida durante un largo periodo de tiempo en productos dietéticos con el objetivo de pérdida de peso. En 2004, la *Food and Drug Administration* (FDA, 2004) prohibió su venta debido a la elevada incidencia en casos adversos, sobre todo, los relacionados con el sistema cardiovascular. Es aquí donde toma un papel importante la p-sinefrina. La p-sinefrina (Figura 1), presente en plantas del genero *Citrus*, tiene una estructura similar a la efedrina (Figura 3) y es consumida de manera libre en todo el mundo con el objetivo fisiológico de pérdida de peso (Arch, 2002). Es objeto de estudio debido a la entrada inminente de esta sustancia en el mercado de productos para pérdida de masa grasa y estimulante antes del entrenamiento, a pesar de la falta de conocimiento científico a cerca de la ingesta de esta sustancia y la práctica deportiva.

La presente revisión persigue el objetivo de hondar en la literatura científica existente mostrando todos los avances encontrados para entender mejor el efecto de esta sustancia durante la realización de práctica deportiva.

P-sinefrina y obesidad

Uno de los problemas más relevantes del siglo 21 es la obesidad (WHO, 2010). La obesidad en el mundo casi se ha duplicado desde 1980. En 2008, más de 1,4 millones de adultos de más de 20 años, tenían sobrepeso. De estos, más de 200 millones de hombres y 300 millones de mujeres eran obesos. El 35% de los adultos de más de 20 años tenían sobrepeso en 2008 y el 11% eran obesos. El 65% de la población mundial vive en países donde el sobrepeso y la obesidad matan a más personas que la desnutrición (WHO, 2013). La *World and Health Organization* clasificó esta enfermedad como una epidemia atendiendo a la gravedad del problema. Se han creado diferentes estrategias tanto para prevenirlo como para remitirlo. Es aquí, donde a través de la búsqueda de métodos alternativos para la pérdida de peso, surge la p-sinefrina, tomando gran popularidad por su procedencia natural y por suplir a la efedrina.

P-sinefrina exogena

La p-sinefrina (*p-synephrine*, en inglés) es una amina adrenérgica que se encuentra de forma natural en la fruta llamada *citrus aurantium* (CA) (naranja amarga) procedente de la familia de las rutáceas (Pellati, Benvenuti, & Melegari, 2004; Roman, Betz, & Hildreth, 2007). La p-sinefrina es una sustancia que se puede obtener/ingerir a través de productos naturales aunque también puede ser obtenida de manera artificial (Pellati & Benvenuti, 2007; Rossato et al., 2010). La p-sinefrina puede encontrarse en una gran variedad de alimentos que consumimos diariamente, como es el caso de zumos de cítricos, naranjas de Sevilla, mandarinas, pomelos, mermeladas de cítricos, etc. (Dragull, Breksa, & Cain, 2008), aunque la concentración y la cantidad ingerida a través de estos alimentos es muy inferior a las dosis que se establecen en productos comerciales de fabricación artificial (Arbo et al., 2008; Avula, Upparapalli, Navarrete, & Khan, 2005; Stohs et al., 2011). Un porcentaje muy alto de la sociedad consume esta sustancia desde el desconocimiento, ya que rara vez aparece en el etiquetado de los productos. La p-sinefrina comprende un 85% del total de los alcaloides del *citrus aurantium* convirtiéndose en su principal alcaloide (Nelson, Putzbach, Sharpless, & Sander, 2007). Las cantidades de p-sinefrina que podemos encontrar en frutas verdes como las anteriormente nombradas oscilarían entre 0,10-0,35%, en extractos secos 3,00-3,08% y en medicamentos a base de hierbas con presencia de aminas adrenérgicas en un rango de 0,25-0,99% (Pellati et al., 2004). Por otro lado, en su manera sintética, la p-sinefrina encontrada en suplementos alimenticios varía de 6,5% a 2,74% (Pellati & Benvenuti, 2007). En su forma sintética, la p-sinefrina es una sustancia de venta libre en todo el mundo y su consumo se ha incrementado notablemente en los últimos años. Sin embargo, la p-sinefrina ha recibido mucha menos atención social y científica que otros estimulantes de características similares (p.e, cafeína, efedrina, etc.).

P-sinefrina endógena

La p-sinefrina es considerada también como una amina traza debido a sus bajos niveles fisiológicos

(0,1-10 nM) (Zucchi, Chiellini, Scanlan, & Grandy, 2006). Estas concentraciones submicromolares clasifican a estas sustancias como “falsos transmisores”, has sido descritos por ejercer acciones neuromoduladores, aumentando o disminuyendo las respuestas catecolaminérgicas (Rossato, Costa, Limberger, Bastos Mde, & Remiao, 2011). Las aminorazas tienen la capacidad de inducir la liberación de catecolaminas desde los nervios simpáticos y compiten por los sitios de unión a su receptor, transportadores o lugares de almacenamiento (Zucchi et al., 2006). Las bajas cantidades de estas aminorazas en el plasma se puede explicar debido a su tasa de producción que es equivalente al de las catecolaminas, mostrando una rápida rotación, con una vida media de 20 s (Durdan & Philips, 1980), sin embargo, a diferencia de los neurotransmisores clásicos, la sinefrina no se almacena en las vesículas (Branchek & Blackburn, 2003). Durante mucho tiempo, las funciones fisiológicas de la p-sinefrina permanecieron bastante desconocidas debido a la falta de métodos sensibles para detectar aminorazas en muestras biológicas y la incapacidad para demostrar la existencia de los receptores específicos (D'Andrea et al., 2004). En resumen, las aminorazas se consideran neuromoduladores fisiológicos con efectos simpaticomiméticos indirectos (Grandy, 2007).

Efectos de la p-sinefrina en humanos

La p-sinefrina actúa en los receptores β -3 adrenérgicos de las membranas de varios tipos de células corporales (Arch, 2002; Brunton, Lazo, & Parker, 2005). En los adipocitos, la p-sinefrina promueve la liberación del mensajero intracelular AMP-cíclico que a su vez activa la enzima que promueve la liberación de triglicéridos (Arch, 2002; Mercader, Wanecq, Chen, & Carpené, 2011). Las principales acciones consisten en un aumento de la lipólisis y de la termogénesis (Gougeon et al., 2005; Haaz et al., 2006; Sale, Harris, Delves, & Corbett, 2006; Stohs, Preuss, & Shara, 2012; Tsujita & Takaku, 2007). Está demostrado que este alcaloide es un agonista potente y específico en ciertos receptores del cerebro como es el caso de los receptores neuromedina U2 (NMU2R), prominente en las

regiones hipotálamicas y asociado a la regulación de varias funciones fisiológicas importantes como la ingesta de alimentos, el balance de energía, la respuesta al estrés y la nocicepción (Zheng, Guo, Wang, & Deng, 2014). También se ha demostrado que la ingesta de CA en combinación con comida, multiplicaba por 2,4 la excreción de epinefrina (Gougeon et al., 2005).

P-sinefrina isómeros

La sinefrina presenta tres isómeros en función de donde este localizado el grupo carboxilo (*meta*, *orto* y *para*) cada uno con diferente actividad farmacológica. (Pellati et al., 2004; L. Rossato et al., 2011; Rossato et al., 2010; Stohs et al., 2012). La única que es de origen natural es la p-sinefrina (Stohs, 2013).

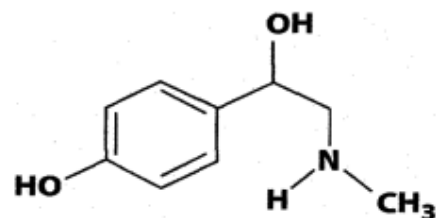


Figura 1. Estructura química de la p-sinefrina

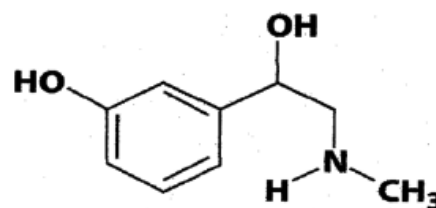


Figura 2. Estructura química de la m-sinefrina

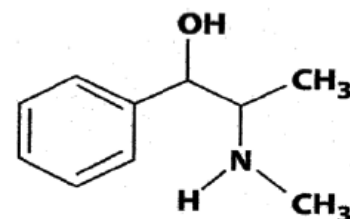


Figura 3. Estructura química de la efedrina

P-sinefrina y dopaje

La p-sinefrina fue incluida en el monitor de seguimiento (*Monitoring Program*) de la *World Anti Doping Agency* (WADA) en el 2009. En este monitor incluyen sustancias que necesitan investigación científica por la escasez de información relacionada con la salud y el rendimiento de los deportistas. El motivo de la llamada de atención por parte de la WADA viene dado por el aumento del consumo de esta sustancia y por sus efectos en el organismo. Desde un punto de vista científico, las investigaciones llevadas hasta el momento indican que esta sustancia, tiene una estructura muy similar a la epinefrina y efedrina, conocidas por su alta actividad estimulante en el organismo (de Oliveira, Comar, de Sa-Nakanishi, Peralta, & Bracht, 2014), también se relaciona con otras sustancias incluidas en la *prohibited list* como la oxilofrina, octopamina y seudoefedrina (WADA, 2014).

A pesar de los avances relacionados con la pérdida de peso y la aceptación científica como un estimulante en los receptores β -3 adrenérgicos, algunos trabajos mencionan que actúa también como un simpaticomimético indirecto catalogándolo como amina traza, estimulando el sistema nervioso central y la excreción de epinefrina (Fredholm, 2010; Fugh-Berman & Myers, 2004; Gougeon et al., 2005; Grandy, 2007).

Toxicidad y seguridad de la p-sinefrina

Diferentes estudios de toxicidad demuestran que es una sustancia con toxicidad baja si se ingiere de manera aislada sin presencia de otros estimulantes. En ratas, la administración de 300-450-600-800-1000-2000 mg/kg no produjo efectos adversos irreversibles. En dosis altas (1000 y 2000 mg/kg) se produjo salivación, exoftalmia y la reducción de la actividad locomotora, que se confirmó en la actividad locomotora espontánea de prueba. Todos los efectos fueron reversibles y persistieron durante 3-4 horas (Arbo et al., 2008; Arbo et al., 2009). En humanos se han realizado pocos estudios de toxicidad aislando esta sustancia. Kaats, Miller, Preuss, and Stohs (2013), realizaron un estudio suministrando oralmente 98 mg (dos dosis diarias de

49 mg) de p-sinefrina a 67 sujetos (13 hombres y 54 mujeres) durante 60 días. Los resultados indican que la administración oral diaria de esta cantidad no produjo efectos adversos significativos respecto al sistema cardiovascular, hepático, renal o sistemas hemopoyéticos.

Otros estudios sobre seguridad y toxicidad sugieren la existencia de efectos secundarios tras la ingesta de p-sinefrina, pero en todos ellos ha sido consumida junto con otros alcaloides o estimulantes, enmascarándose el verdadero precursor de estos efectos. La mayor parte de suplementos dietéticos que contienen p-sinefrina poseen también altas cantidades de cafeína. En los estudios que han investigado el efecto de la ingesta combinada de p-sinefrina y cafeína, comparándola con un grupo control (solo sinefrina) han encontrado que únicamente existen diferencias significativas en el aumento de la presión arterial y frecuencia para el grupo de cafeína más p-sinefrina (Stohs et al., 2011), lo que indica que el responsable de estos efectos es la cafeína.

METODOLOGÍA

Se revisó toda la información científica publicada empleando la base de datos pubmed. Se incluyeron como criterios de búsqueda los términos *p-synephrine*, *sport*, *citrus aurantium*. Un total de 32 artículos fueron encontrados de los que únicamente se revisaron 6 por cumplir el criterio de inclusión de relacionar el consumo de p-sinefrina y la práctica deportiva. Un total de 98 sujetos formaban parte de las investigaciones. La duración de estos estudios comprendieron una duración de 2 y 8 semanas y el consumo de p-sinefrina varió entre 5 mg a 58,5 mg por dosis.

ESTUDIOS CON HUMANOS, PÉRDIDA DE MASA GRASA Y EJERCICIO FÍSICO

Como hemos mencionado anteriormente, el mercado de productos para la pérdida de masa grasa relaciona una combinación de sustancias interaccionándose y potenciándose los efectos de estas. De aquí, que todas las

investigaciones que se relacionan con la p-sinefrina vayan acompañadas de otros simpaticomiméticos, enmascarando y escondiendo el efecto real y aislado de esta sustancia.

Dentro de la falta de investigación en relación a esta sustancia, encontramos diferentes estudios que mostramos a continuación en los que se relaciona con la pérdida de masa grasa y la práctica deportiva.

Colker et al. (1999), Realizaron un programa de ejercicio en circuito 3 días/semana al 70% de la Frecuencia Cardíaca Máxima durante 6 semanas. La muestra estaba formada por un total de 23 sujetos. La investigación se dividían en tres grupos: Grupo 1 ingerían 975 mg de extracto de CA, 528 mg de cafeína y 900 mg de Hierba de San Juan al día, grupo 2 ingería placebo (maltodextrina) y el 3 no recibía nada. Los resultados obtenidos sugirieron que el grupo experimental perdió una cantidad significativa de peso corporal equivalente 3,1 kilogramos. No se observaron cambios significativos en los resultados del Perfil de Estados de Ánimo (cuestionario) para la fatiga o el vigor en cualquiera de los 3 grupos. No se observaron cambios significativos en la presión arterial, la frecuencia cardíaca, electrocardiogramas ni las pruebas de análisis de orina en ninguno de los grupos.

Armstrong et al. (2001) administraron un combinado de ma huang, CA (5 mg p-sinefrina) y un suplemento de guaraná combinado con un plan de entrenamiento durante más de 6 semanas en un ensayo aleatorizado y controlado con un grupo control que tomo placebo. Encontraron diferencias significativas en la reducción de masa grasa, con una casi significativa reducción del IMC y porcentaje de masa grasa. Por el contrario, no encontraron diferencias significativas en el gasto metabólico en reposo en comparación con el grupo control.

Zenk et al. (2005) comprobaron la efectividad de un programa de ejercicio, combinándolo con dieta y un suplemento para la pérdida de masa grasa (Lean System 7) para la reducción de la tasa metabólica basal. El suplemento alimenticio estaba formado por 6 mg de p-sinefirina, 167 mg de mate, 233 mg de guaraná y 1,7 mg de piper nigrum. Un total de 35 sujetos con sobrepeso formaron parte del estudio. El estudio fue doble ciego controlado con placebo. Los

sujetos consumieron 3 capsulas del compuesto dos veces al día o uno idéntico (placebo) y siguieron un programa de ejercicio de 8 semanas. Se midió la tasa metabólica basal, masa corporal, índice de masa corporal, perímetro de la cintura, perímetro de la cadera y la composición corporal de energía dual por absorción de rayos X antes y al término de las 8 semanas. Los resultados obtenidos tras el estudio demostraron un efecto significativo en el aumento de la tasa metabólica basal, una disminución del perímetro de la cintura y de la cadera, por otro lado no se dieron eventos adversos. Las conclusiones a las que llegaron fueron que una combinación de actividad física, control de la dieta y consumo de un suplemento para pérdida de masa grasa actuaba significativamente para reducir la tasa metabólica basal de esta población sin ningún caso adverso.

Sale et al. (2006) realizaron un trabajo sobre efectos metabólicos y fisiológicos tras la ingesta de CA, té verde y guaraná, en reposo y durante ejercicio en tapiz rodante. La investigación estaba formada por 10 hombres sedentarios con más del 20% de grasa corporal. El estudio estaba formado por dos pruebas experimentales. En la primera los sujetos completaron 7 horas de reposo en posición supina y en la segunda realizaron 60 minutos al 60% de la frecuencia cardíaca de reposo. El grupo experimental tomó un producto formado por 6 mg de p-sinefrina, 150 mg de cafeína y 150 mg de catequina polifenoles y el grupo control ingirió un placebo isocalórico. Los resultados obtenidos destacaron un incremento significativo en la producción de ATP a partir de carbohidratos (CHO) y una disminución de los ácidos grasos libres (NEFA) en el grupo experimental en comparación con el grupo control en ambas pruebas.

En 2008, Haller et al, realizaron un trabajo con 10 adultos sanos (3 mujeres) suministrando al grupo control placebo y al experimental una dosis de *Ripped Fuel Extreme Cut* (DS) que contenía 21 mg de p-sinefrina y 304 mg de cafeína. La ingesta se realizó una hora antes del ejercicio de intensidad moderada (30 minutos de cicloergómetro al 75-80% FC max). Se les midió p-sinefrina en plasma y concentraciones de cafeína durante 12 horas, así como signos vitales, consumo de oxígeno y percepción del esfuerzo. La presión arterial y glucosa en plasma se

incrementaron significativamente en el grupo experimental que ingirió DS después de la

realización de actividad física (Haller et al., 2008).

Tabla 1. Resumen de publicaciones con humanos relacionados con el consumo de p-sinefrina y práctica deportiva

REFERENCIAS	SUJETOS	DURACIÓN	DOSIS P-SINEFRINA	OTROS ESTIMULANTES	CASOS ADVERSOS	PRÁCTICA DEPORTIVA	RESULTADOS RELEVANTES
Colker, S., Torina, and Chris Street (1999)	23	6 semanas	58,5 mg	SI	NO	3/DS Trabajo circuito 70% FCM	WL y LBF
Armstrong, Johnson, and Duhme (2001)	20	6 semanas	5 mg	SI	NO	3/DS 1609/3218 m 50/60% FCM	LBF
Zenk, Leikam, Kassen, and Kuskowski (2005)	35	8 semanas	36 mg	SI	NO	3/DS 45' Aeróbico 60/70% FCM	BMR y LBF
Sale et al. (2006)	10	6 horas	12 mg	SI	NO	60' Tapiz rodante 60% FCM	↑Kcal y BMR
Haller, Duan, Jacob, and Benowitz (2008)	10	2 horas	21 mg	SI	NO	30' bici 75% FCM	↑BP y PG

BMR= Tasa metabólica basal, WL= Pérdida de peso, LBF= Pérdida de masa grasa, Kcal= Aumento consumo calórico, BP= Presión arterial, PG= Glucosa en plasma sanguíneo, FCM= Frecuencia cardiaca máxima, DS= Días semana.

DISCUSIÓN

La obesidad es un grave problema de salud en todo el mundo. La incapacidad de muchas personas a mantener su peso en un estándar saludable, mediante el control de la dieta, ejercicio y la dificultad de modificar comportamientos o hábitos no saludables, ha creado la necesidad de medios terapéuticos adicionales para combatir la obesidad. A pesar del gran esfuerzo, no se ha llegado a una solución porque la mayoría de los medicamentos para bajar de peso, hasta la fecha, tienen efectos adversos graves para la salud y el bienestar. La teoría de que los agonistas beta, especialmente los 3 beta agonistas, pueden afectar al peso corporal y la masa grasa es bien aceptado, este es el caso de la p-sinefrina (L. G. Rossato et al., 2011).

Tras revisar la seguridad de la ingesta de la p-sinefrina, podemos concluir que su consumo no es peligroso debido a que es una sustancia con una

toxicidad baja y una ausencia en estimulación adrenérgica del sistema cardiovascular tal como hemos visto en apartados anteriores (Arbo et al., 2008; Arbo et al., 2009; Min, Cios, Kluger, & White, 2005).

Como hemos podido observar, los datos publicados no ayudan a determinar la eficacia de la p-sinefrina combinado con ejercicio físico debido a que se mezcla continuamente con otros compuestos de carácter estimulante y termogénico, siendo complicado determinar hasta qué punto este alcaloide es el responsable de la pérdida de masa grasa encontrada en los diferentes sujetos tras las investigaciones realizadas.

La administración de p-sinefrina ocasionalmente se da de manera aguda, normalmente es suministrada en forma de Cítrico (CA) combinándose con otros alcaloides como la octopamina, hordenina, m-metiltiramina y tiramina, que afectan en la pérdida

de masa grasa (Pellati et al., 2004), siendo complicado diferenciar el efecto de cada uno.

La cafeína, otro simpaticomimético que encontramos acompañando con frecuencia a la p-sinefrina, tiende a aumentar el metabolismo basal, la termogénesis y la movilización de masa grasa en los sujetos (Astrup & Toubro, 1993).

Otros compuestos utilizados en combinación con la p-sinefrina, como el Panax ginseng y Ginkgo Biloba, pueden tener efectos sobre la fisiología favoreciendo también la pérdida de peso a través de una pérdida de masa grasa (Markus & Lammers, 2003; Xie et al., 2002).

De todas las investigaciones encontradas, un total de 6 relacionan la ingesta de p-sinefrina con pérdida de masa grasa y ejercicio físico. En todas ellas no se suministra de manera aislada sino combinándola con más sustancias estimulantes. Se encontraron diferencias significativas en la pérdida de masa grasa tras un mínimo de 6 semanas de estudio. Todas ellas coinciden que un programa de ejercicio físico, combinado con un control de la dieta y una administración en la que se incluye la p-sinefrina, son efectivos para encontrar diferencias significativas en cuanto a la pérdida de masa grasa.

CONCLUSIONES

La p-sinefrina, en combinación con dieta, ejercicio físico y otros simpaticomiméticos, reduce la masa grasa significativamente tras un periodo de 6 semanas.

Es necesario realizar investigaciones combinando la ingesta de p-sinefrina de manera aislada y ejercicio físico para comprobar el efecto en la pérdida de masa grasa.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Arbo, M. D., Larentis, E. R., Linck, V. M., Aboy, A. L., Pimentel, A. L., Henriques, A. T., . . . Limberger, R. P. (2008). Concentrations of p-synephrine in fruits and leaves of Citrus species (Rutaceae) and the acute toxicity testing of

Citrus aurantium extract and p-synephrine. *Food Chem Toxicol*, 46(8), 2770-2775.

2. Arbo, M. D., Schmitt, G. C., Limberger, M. F., Charao, M. F., Moro, A. M., Ribeiro, G. L., . . . Limberger, R. P. (2009). Subchronic toxicity of Citrus aurantium L. (Rutaceae) extract and p-synephrine in mice. *Regul Toxicol Pharmacol*, 54(2), 114-117.
3. Arch, J. R. (2002). beta(3)-Adrenoceptor agonists: potential, pitfalls and progress. *Eur J Pharmacol*, 440(2-3), 99-107.
4. Armstrong, W. J., Johnson, P., & Duhme, S. (2001). The effect of commercial thermogenic weight loss supplement in body composition and energy expenditure in obese adults. *Journal of Exercise Physiology*, 4, 28-35.
5. Astrup, A., & Toubro, S. (1993). Thermogenic, metabolic, and cardiovascular responses to ephedrine and caffeine in man. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 17 Suppl 1, S41-43.
6. Avula, B., Upparapalli, S. K., Navarrete, A., & Khan, I. A. (2005). Simultaneous quantification of adrenergic amines and flavonoids in C. aurantium, various Citrus species, and dietary supplements by liquid chromatography. *J AOAC Int*, 88(6), 1593-1606.
7. Branchek, T. A., & Blackburn, T. P. (2003). Trace amine receptors as targets for novel therapeutics: legend, myth and fact. *Curr. Opin. Pharmacol*, 3, 90-97.
8. Brunton, L., Lazo, J., & Parker, K. (2005). *Pharmacological Basis of Therapeutics*.
9. Colker, C. M., S., K. D., Torina, G. C., & Chris Street, T. P. (1999). Effects of Citrus aurantium extract, caffeine and St John's wort on body fat loss, lipid levels and mood states in normal weight and obese individuals. *Current Therapeutic Research*, 60(3), 145-153.
10. D'Andrea, G., Terrazzino, S., Leon, A., Fortin, D., Perini, F., Granella, F., & Bussone, G. (2004). Elevated levels of circulating trace amines in primary headaches. *Neurology*, 62(10), 1701-1705.

11. De Oliveira, A. L., Comar, J. F., de Sa-Nakanishi, A. B., Peralta, R. M., & Bracht, A. (2014). The action of p-synephrine on hepatic carbohydrate metabolism and respiration occurs via both Ca(2+)-mobilization and cAMP production. *Mol Cell Biochem*, 388(1-2), 135-147.
12. Dragull, K., Breksa, A. P., 3rd, & Cain, B. (2008). Synephrine content of juice from Satsuma mandarins (*Citrus unshiu* Marcovitch). *J Agric Food Chem*, 56(19), 8874-8878.
13. Durden, D. A., & Philips, S. R. (1980). Kinetic measurements of the turnover rates of phenylethylamine and tryptamine in vivo in the rat brain. *J Neurochem*, 34(6), 1725-1732.
14. FDA. (2004). Public Health Service Food and Drug Administration College Park.
15. Fredholm, B. B. (2010). Adenosine receptors as drug targets. *Exp Cell Res*, 316(8), 1284-1288.
16. Fugh-Berman, A., & Myers, A. (2004). Citrus aurantium, an ingredient of dietary supplements marketed for weight loss: current status of clinical and basic research. *Exp Biol Med (Maywood)*, 229(8), 698-704.
17. Gougeon, R., Harrigan, K., Tremblay, J. F., Hedrei, P., Lamarche, M., & Morais, J. A. (2005). Increase in the thermic effect of food in women by adrenergic amines extracted from citrus aurantium. *Obes Res*, 13(7), 1187-1194.
18. Grandy, D. K. (2007). Trace amine-associated receptor 1-Family archetype or iconoclast? *Pharmacol Ther*, 116(3), 355-390.
19. Haaz, S., Fontaine, K. R., Cutter, G., Limdi, N., Perumean-Chaney, S., & Allison, D. B. (2006). Citrus aurantium and synephrine alkaloids in the treatment of overweight and obesity: an update. *Obes Rev*, 7(1), 79-88.
20. Haller, C. A., Duan, M., Jacob, P., 3rd, & Benowitz, N. (2008). Human pharmacology of a performance-enhancing dietary supplement under resting and exercise conditions. *Br J Clin Pharmacol*, 65(6), 833-840.
21. Kaats, G. R., Miller, H., Preuss, H. G., & Stohs, S. J. (2013). A 60day double-blind, placebo-controlled safety study involving Citrus aurantium (bitter orange) extract. *Food Chem Toxicol*, 55, 358-362.
22. Markus, C. R., & Lammers, J. H. (2003). Effects of Ginkgo biloba on corticosterone stress responses after inescapable shock exposure in the rat. *Pharmacol Biochem Behav*, 76(3-4), 487-492.
23. Mercader, J., Wanecq, E., Chen, J., & Carpéné, C. (2011). Isopropyl-norsynephrine is a stronger lipolytic agent in human adipocytes than synephrine and other amines present in Citrus aurantium. *J Physiol Biochem.*, 67(3), 443-452.
24. Min, B., Cios, D., Kluger, J., & White, C. (2005). Absence of QTc-interval-prolonging or hemodynamic effects of a single dose of bitter-orange extract in healthy subjects. *Pharmacotherapy.*, 12(17), 19-24.
25. Nelson, B. C., Putzbach, K., Sharpless, K. E., & Sander, L. C. (2007). Mass spectrometric determination of the predominant adrenergic protoalkaloids in bitter orange (*Citrus aurantium*). *J Agric Food Chem*, 55(24), 9769-9775.
26. Pellati, F., & Benvenuti, S. (2007). Fast high-performance liquid chromatography analysis of phenethylamine alkaloids in Citrus natural products on a pentafluorophenylpropyl stationary phase. *J Chromatogr A*, 1165(1-2), 58-66.
27. Pellati, F., Benvenuti, S., & Melegari, M. (2004). High-performance liquid chromatography methods for the analysis of adrenergic amines and flavanones in Citrus aurantium L. var. amara. *Phytochem Anal*, 15(4), 220-225.
28. Roman, M. C., Betz, J. M., & Hildreth, J. (2007). Determination of synephrine in bitter orange raw materials, extracts, and dietary supplements by liquid chromatography with ultraviolet detection: single-laboratory validation. *J AOAC Int*, 90(1), 68-81.
29. Rossato, L., Costa, V., de Pinho, P., Carvalho, F. I., de Lourdes Bastos, M., & Remião, F. (2011). Structural isomerization of synephrine influences its uptake and ensuing glutathione depletion in

- rat-isolated cardiomyocytes. *Arch Toxicol*, 85(8), 929-939.
30. Rossato, L. G., Costa, V. M., Limberger, R. P., Bastos Mde, L., & Remiao, F. (2011). Synephrine: from trace concentrations to massive consumption in weight-loss. *Food Chem Toxicol*, 49(1), 8-16.
31. Rossato, L. G., de Pinho, P. G., Silva, R., Carmo, H., Carvalho, F., Bastos Mde, L., . . . Remiao, F. (2010). Development and validation of a GC/IT-MS method for simultaneous quantitation of para and meta-synephrine in biological samples. *J Pharm Biomed Anal*, 52(5), 721-726.
32. Sale, C., Harris, R. C., Delves, S., & Corbett, J. (2006). Metabolic and physiological effects of ingesting extracts of bitter orange, green tea and guarana at rest and during treadmill walking in overweight males. *Int J Obes (Lond)*, 30(5), 764-773.
33. Stohs, S. J. (2013). Problems with Citrus aurantium information in "A review on botanical species and chemical compounds with appetite suppressing properties for body weight control". *Plant Foods Hum Nutr*, 68(3), 329-331.
34. Stohs, S. J., Preuss, H. G., Keith, S. C., Keith, P. L., Miller, H., & Kaats, G. R. (2011). Effects of p-synephrine alone and in combination with selected bioflavonoids on resting metabolism, blood pressure, heart rate and self-reported mood changes. *Int J Med Sci*, 8(4), 295-301.
35. Stohs, S. J., Preuss, H. G., & Shara, M. (2012). A review of the human clinical studies involving Citrus aurantium (bitter orange) extract and its primary protoalkaloid p-synephrine. *Int J Med Sci*, 9(7), 527-538.
36. Tsujita, T., & Takaku, T. (2007). Lipolysis induced by segment wall extract from Satsuma mandarin orange (Citrus unshu Mark). *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*, 53(6), 547-551.
37. WADA. (2014). World Anti-Doping agency.
38. WHO. (2010). World and Health Organization, Obesity and overweight.
39. WHO. (2013). World and Health Organization, Obesity and overweight.
40. Xie, J. T., Zhou, Y. P., Dey, L., Attele, A. S., Wu, J. A., Gu, M., . . . Yuan, C. S. (2002). Ginseng berry reduces blood glucose and body weight in db/db mice. *Phytomedicine*, 9(3), 254-258.
41. Zenk, J. L., Leikam, S. A., Kassen, L. J., & Kuskowski, M. A. (2005). Effect of lean system 7 on metabolic rate and body composition. *Nutrition*, 21(2), 179-185.
42. Zheng, X., Guo, L., Wang, D., & Deng, X. (2014). p-Synephrine: A novel agonist for neuromedin U2 receptor. *Biol Pharm Bull*.
43. Zucchi, R., Chiellini, G., Scanlan, T. S., & Grandy, D. K. (2006). Trace amine-associated receptors and their ligands. *Br J Pharmacol*, 149(8), 967-978.