LIFE Science Hub
JOURNAL OF SCIENCE
EXPANDING KNOWLEDGE ABOUT NUTRITION AND HEALTH

ORIGINAL RESEARCH
Volumen 1, Número 4, noviembre 2026

Tribulus terrestris: propiedades, suplementación y patologías tratadas en profundidad

Dott. A. Colonnese[1], R. Panzironi[2]

1 Biólogo nutricionista, Italy
2 Investigador independiente, Italy

ONLINE ARTICLE

ARTICLE INFORMATION

Published: November 10, 2026
Updated: November 11, 2026
Reviewed: November 11, 2026

DOI 10.68559/lsh.2026.236.es

1. ABSTRACT

El Tribulus terrestris es una planta que ha despertado mucho interés en los últimos años. Este interés surge de su uso ancestral, del mercado de los suplementos y de los nuevos estudios clínicos y experimentales. Es una planta herbácea anual: nace, crece y completa su ciclo de vida en un año. Pertenece a la familia de las zigofiláceas y crece en zonas del Mediterráneo, los trópicos y los subtrópicos. Durante siglos, diversas formas de medicina tradicional han utilizado esta planta para fines muy distintos entre sí. La ciencia estudia el fitocomplejo, es decir, el conjunto de sustancias activas, y no una sola sustancia. Las moléculas más estudiadas son las saponinas esteroideas, sustancias vegetales similares a algunos esteroides. La planta también contiene flavonoides, fitoesteroles y otras sustancias que se forman en su metabolismo. Por lo tanto, los efectos pueden variar según el extracto, su calidad y el modo de uso. En los textos divulgativos, a menudo se propone el Tribulus para aumentar la testosterona, el deseo, la vitalidad o el metabolismo. Los estudios, sin embargo, ofrecen un panorama menos claro: algunos datos son útiles, mientras que otros aún permanecen inciertos. Es necesario distinguir entre las propiedades de la planta, su uso en suplementos, los posibles usos clínicos y las limitaciones de las pruebas. El artículo explica cómo actúa el fitocomplejo y cuándo puede tener sentido elegir un suplemento de este tipo. También examina la AMPK (sensor de la energía celular) y mTOR (vía que regula el crecimiento celular). Evalúa, además, el papel del óxido nítrico, la orexina y el cortisol en los posibles efectos de la planta. En conjunto, estas vías ayudan a interpretar y comprender mejor los datos de los que disponemos hoy. En resumen, estos son los puntos clave que profundizaremos, uno por uno, en las secciones siguientes:

- Fitocomplejo vegetal con saponinas, flavonoides y fitoesteroles activos.
- Uso tradicional vinculado a la vitalidad, la diuresis y el bienestar sexual.
- Evidencia humana variable sobre la testosterona, el deseo y la función sexual.
- La calidad del extracto es esencial para obtener resultados fiables.
- Las vías mTOR, AMPK y del estrés explican parte de los efectos.

MISSION

LIFE Science Hub – Journal of Science nace con el objetivo de hacer accesible el saber científico sin renunciar al rigor metodológico, a la calidad de las fuentes y a la autoridad de los contenidos. La revista promueve la difusión del conocimiento en las ciencias de la salud, de la nutrición, de la medicina y de la longevidad, creando un puente entre el mundo de la investigación y la sociedad.

A través de artículos, revisiones, análisis en profundidad y aportaciones de expertos, el Journal pone en valor la medicina y la ciencia basadas en la evidencia, favoreciendo una correcta interpretación de los datos científicos y combatiendo la desinformación. Cada contenido se desarrolla con el objetivo de traducir la complejidad de la investigación en información comprensible, útil y aplicable, manteniendo intactos los principios de exactitud, transparencia e independencia científica.

Libre de condicionamientos políticos, industriales y comerciales, la revista se propone como un espacio editorial autorizado e independiente, dedicado a la promoción de la cultura científica, de la actualización profesional y del crecimiento de la conciencia sanitaria en la población.

2. LAS PROPIEDADES DEL TRIBULUS TERRESTRIS

Las propiedades del Tribulus terrestris dependen de su fitocomplejo, es decir, del conjunto de sustancias presentes en la planta. Por lo tanto, no dependen de una sola molécula. El fitocomplejo incluye saponinas esteroideas, flavonoides, fitosteroles y otros metabolitos secundarios (sustancias producidas por la planta).Los flavonoides son compuestos vegetales con diversas actividades biológicas. Los fitosteroles, por su parte, tienen una forma similar a la del colesterol. Cada grupo puede contribuir de manera diferente a los efectos observados. Por este motivo, los extractos no son todos iguales. Pueden variar la materia prima, el método de producción y la titulación (cantidad definida del compuesto activo) [1][2][3].Para evaluar estas propiedades, es necesario distinguir los usos tradicionales de los estudios en células, animales y seres humanos. Un efecto observado con un extracto estándar no es automáticamente aplicable a todos los productos disponibles.Estas diferencias también ayudan a interpretar los datos sobre la suplementación con Tribulus terrestris. Un estudio aleatorizado (con asignación al azar) incluyó a mujeres con disfunción sexual. La dosis de 7,5 mg al día durante 4 semanas mejoró la puntuación total del FSFI. El FSFI, es decir, el Female Sexual Function Index (Índice de Función Sexual Femenina), mide diversos aspectos de la función sexual femenina. Entre las 60 participantes que completaron el tratamiento, también mejoraron algunos aspectos específicos [4].Sin embargo, las síntesis clínicas sobre la disfunción eréctil arrojan resultados no uniformes. El desenlace varía considerablemente según la calidad del extracto y el método utilizado en el estudio [5][6][7]. Por lo tanto, la planta no es un remedio válido para todos. Muestra diversas actividades posibles, pero algunas aún requieren pruebas más sólidas y coherentes [8][2]. Las principales áreas de estudio son las siguientes:

- Los estudios evalúan los extractos ricos en saponinas principalmente por sus efectos en la función sexual.
- Algunos compuestos tienen una acción antioxidante, es decir, ayudan a reducir los daños causados por los radicales libres.
- Los estudios evalúan las partes ricas en diosgenina y dioscina por sus posibles efectos en el metabolismo.
- Las diferencias entre los extractos dificultan una comparación directa entre los resultados de los diversos estudios.
- Los resultados más sólidos dependen de la dosis, del producto utilizado y del contexto clínico.

Los tres H3 siguientes ayudan a comprender las propiedades del Tribulus terrestris desde tres puntos de vista: composición, usos tradicionales y relación con las pruebas clínicas.

2.1 Qué es el Tribulus terrestris y por qué se considera un fitocomplejo

El *Tribulus terrestris* no contiene una sola sustancia activa. La planta reúne varias clases de compuestos que pueden actuar en conjunto. Por este motivo se define como un fitocomplejo. Su perfil incluye saponinas esteroideas, flavonoides, fitoesteroles y alcaloides (compuestos vegetales con nitrógeno). También comprende otros metabolitos secundarios, es decir, sustancias producidas por la planta. Esta definición evita atribuir cada efecto a una sola molécula. De hecho, las diversas partes del fitocomplejo pueden actuar sobre procesos distintos. Algunas están relacionadas con los sistemas endocrinos, que regulan las hormonas, y con el metabolismo. Otras se estudian por su capacidad de defensa frente al estrés oxidativo o para el control de la inflamación. Los estudios también muestran que los productos comercializados pueden ser muy diferentes entre sí. No todos contienen la misma cantidad de compuestos activos ni el mismo grado de estandarización. La estandarización es el proceso que fija y controla la composición de un producto. La materia prima, el método de extracción y la proporción de saponinas pueden cambiar el producto final. Por tanto, es necesario saber si un estudio utiliza la planta entera, un extracto titulado o sustancias individuales. Esta distinción ayuda a interpretar correctamente los resultados. También evita trasladar al ser humano los efectos observados en modelos preclínicos (pruebas en células o animales). Por consiguiente, el nombre botánico por sí solo no permite predecir el efecto de un producto. Es necesario conocer su composición, la dosis y la forma en que ha sido estudiado. La misma planta puede proporcionar preparados con perfiles químicos

diferentes y, por tanto, con resultados distintos. La estandarización sirve precisamente para definir qué sustancias contiene un extracto y en qué cantidad. Es un requisito fundamental también en las revisiones más recientes. Al evaluar esta planta, lo que cuenta es el producto real, no solo el nombre que aparece en la etiqueta [2][3].

2.2 Dónde se encuentra el Tribulus terrestris y cómo se utiliza tradicionalmente

El *Tribulus terrestris* crece en áreas cálidas y áridas de muchas regiones del mundo, en particular en la cuenca mediterránea, Asia, África y zonas subtropicales. Esta difusión geográfica explica por qué la planta ha formado parte de diversas tradiciones médicas, a menudo con usos similares pero no idénticos. Históricamente se ha empleado como tónico general, es decir, como apoyo inespecífico de la vitalidad, soporte de la diuresis —y, por tanto, de la producción de orina—, remedio para trastornos urinarios y apoyo a la vitalidad, con una larga asociación simbólica con la fuerza masculina y la salud reproductiva. Sin embargo, el uso tradicional no coincide automáticamente con una eficacia clínica demostrada: representa más bien un punto de partida útil para generar hipótesis de investigación. Hoy en día, el interés moderno se centra sobre todo en los extractos y en las fracciones ricas en saponinas, que se estudian por sus posibles efectos en la función sexual, el metabolismo y el estrés oxidativo. Esta distinción ayuda a separar el contexto etnobotánico del nutracéutico contemporáneo, evitando confundir la historia de su uso con una prueba definitiva de eficacia. Es un paso importante para interpretar correctamente tanto la tradición como la investigación actual, que se mueve en planos diferentes pero complementarios. La planta, por tanto, no debe entenderse solo como un remedio popular, pero tampoco como una solución automática para cada necesidad de bienestar. El valor de la tradición es el de indicar posibles direcciones de estudio, no el de sustituir al método científico. En este sentido, el *Tribulus* es un ejemplo clásico de cómo una planta puede atravesar siglos de uso empírico y luego ser reinterpretada a la luz de la bioquímica y la farmacología moderna. La distancia entre estos dos planos es importante y debe mantenerse, porque solo así se evitan interpretaciones excesivas o promesas no respaldadas por los datos. El resultado es una lectura más sólida y útil para quienes buscan información fiable. Las fuentes institucionales y los metaanálisis confirman que el uso tradicional no basta, por sí solo, para definir una eficacia clínica [1][3].

3. LA SUPLEMENTACIÓN CON TRIBULUS TERRESTRIS

Para evaluar la suplementación con Tribulus terrestris , es necesario entender con qué propósito se utiliza. El estado de salud de la persona también es un factor determinante. Los estudios indican posibles efectos en el bienestar, la función sexual y la recuperación. Sin embargo, en hombres sanos, no se observa un aumento estable de la testosterona (la principal hormona sexual masculina) [8][5][6][7].Por lo tanto, el producto no actúa mediante un único mecanismo igual para todas las personas. Los efectos pueden variar según la fórmula, el grupo estudiado y el estado de salud inicial. Debe considerarse, por tanto, como un fitocomplejo con múltiples acciones posibles, y no como un medio garantizado para elevar los niveles hormonales.Para orientarse, es necesario distinguir los resultados clínicos de los datos sobre los mecanismos biológicos. Los primeros describen los efectos observados en las personas, mientras que los segundos ayudan a comprender cómo podrían originarse dichos efectos. El fitocomplejo no actúa necesariamente de la misma manera en todos los individuos. La respuesta puede depender de las saponinas, la calidad del extracto y otros sistemas del organismo.Esta distinción ayuda a evitar expectativas demasiado elevadas. Un extracto rico en saponinas puede ser prometedor, pero no produce el mismo efecto en todo el mundo. Además, no sustituye la consulta médica en caso de disfunción eréctil o trastornos hormonales. La disfunción eréctil es la dificultad persistente para lograr o mantener una erección [9][7].La planta también contiene diosgenina y dioscina, dos sustancias naturales con diversas posibles acciones biológicas. No obstante, un beneficio observado en los estudios no demuestra un aumento seguro de la testosterona ni del rendimiento deportivo. Por ello, la suplementación debe elegirse con fines precisos y realistas, y no basándose en eslóganes válidos para todos [1][2][3]. Los puntos más útiles para un uso consciente son los siguientes:

- El vínculo entre la suplementación y la testosterona varía considerablemente en los estudios realizados en humanos.
- La calidad y la composición del extracto influyen en la interpretación de los resultados.
- Los efectos percibidos en la energía y la recuperación no siempre dependen de las hormonas.
- Los datos sobre la función sexual requieren una lectura atenta y prudente.

Antes de examinar los usos prácticos, conviene aclarar las preguntas que guían más a menudo la elección. No solo cuenta lo que promete el Tribulus terrestris. Es necesario entender qué efectos surgen de los estudios en humanos y cuánto dependen del tipo de extracto.

3.1 ¿El Tribulus terrestris aumenta la testosterona o no?

Muchas personas piensan que el Tribulus terrestris aumenta la testosterona. Sin embargo, los estudios en humanos no muestran un efecto estable. En hombres sanos, los niveles de la hormona a menudo permanecen iguales durante su uso. Algunos estudios señalan, no obstante, un mayor bienestar percibido o ciertas ventajas funcionales. Estos resultados, sin embargo, no prueban un estímulo directo en la producción de hormonas masculinas. Por lo tanto, los posibles beneficios pueden depender de otras vías del organismo. El fitocomplejo podría actuar sobre el tono vascular, la recuperación o la sensación de bienestar. También podría influir en el estrés oxidativo (daño causado por moléculas muy reactivas). Estos mecanismos no coinciden con un aumento directo de la testosterona y no deben confundirse con él. Incluso cuando un estudio detecta un aumento hormonal, el dato no siempre es relevante para la salud. El resultado puede variar según las personas involucradas, la duración del estudio y el extracto utilizado. También cuenta el estado inicial de los participantes. Por lo tanto, un dato obtenido en un grupo específico no puede extenderse automáticamente a todos. Es, por tanto, útil separar el aumento de la testosterona del beneficio percibido. Un suplemento puede actuar sobre algunos síntomas sin influir directamente en las hormonas. Esta distinción ayuda a evaluar mejor las expectativas relacionadas con el deporte y la esfera sexual. También evita confundir el producto con una terapia hormonal, que sigue criterios médicos muy diferentes. En conjunto, no se puede hablar de un "potenciador de testosterona" válido para todos los hombres. El posible valor del producto debe buscarse en resultados más amplios, no en una sola hormona. Esta interpretación concuerda con gran parte de los estudios en humanos mejor realizados. Las revisiones y los metaanálisis oficiales confirman que el aumento de la testosterona no es un resultado seguro ni común [8][3][9].

3.2 Qué importancia tiene la estandarización del extracto de Tribulus

En los estudios sobre el Tribulus terrestris, los productos con el mismo nombre pueden tener una composición muy diferente. Varían la dosis de saponinas esteroideas, la proporción entre los compuestos y la calidad de la materia prima. Estas diferencias pueden alterar la actividad biológica del producto. Por lo tanto, el nombre de la planta por sí solo no basta para comparar dos suplementos. Un extracto titulado contiene una dosis declarada y verificable de uno o más compuestos. Este dato no hace que el producto sea mejor automáticamente, pero permite saber con mayor precisión qué se está consumiendo. También ayuda a comparar con más rigor los resultados de diferentes investigaciones, siempre que las demás condiciones sean similares. La comparación pierde validez cuando los estudios utilizan extractos, dosis y tiempos muy distintos. En estos casos, no está claro si las diferencias dependen de la planta o del producto elegido. Incluso la duración del uso puede cambiar el resultado. Por ello, para interpretar correctamente una investigación, se necesitan datos precisos sobre la fórmula y su empleo. La estandarización también es importante para la seguridad. Los productos poco controlados pueden contener impurezas, dosis variables o cantidades distintas a las indicadas. Un extracto bien definido reduce esta incertidumbre. Sin embargo, no garantiza por sí solo la eficacia ni la ausencia de riesgos. Ofrece, sobre todo, una base más clara para evaluar el producto y compararlo con los estudiados. Para elegir un suplemento fiable, no basta con buscar el nombre botánico en la etiqueta. Es útil saber cómo se ha preparado y qué compuestos se han medido. Estos datos distinguen una fórmula descrita con cuidado de un producto con poca información. Sin una buena

descripción, la comparación entre estudios pierde valor y las conclusiones se vuelven menos sólidas. Las revisiones dedicadas a la planta confirman esta limitación [3][9].

3.3 Tribulus terrestris para la energía, la vitalidad y la recuperación: qué esperar

Muchas personas utilizan el Tribulus terrestris para aumentar la energía, la vitalidad o la recuperación después de hacer deporte. La planta se describe a menudo como un adaptógeno (una sustancia que ayudaría al cuerpo a gestionar el estrés). Esta idea puede explicar su uso, pero los resultados de los estudios no son válidos para todo el mundo. El efecto depende del objetivo, del producto y de las condiciones iniciales. En algunos estudios clínicos, las señales más interesantes se refieren a la recuperación y al estrés físico. Los investigadores evaluaron marcadores biológicos, es decir, valores del cuerpo que se pueden medir. Estos valores estaban relacionados con la fatiga o el daño. Sin embargo, los datos no indican necesariamente más fuerza, masa muscular o un mejor rendimiento. Un menor signo de estrés físico no equivale siempre a una ventaja deportiva evidente. Además, es necesario distinguir lo que una persona siente de lo que se puede medir. La energía percibida, el daño muscular, los tiempos de recuperación y el rendimiento deportivo son resultados diferentes. Un suplemento puede actuar sobre uno de estos aspectos sin cambiar los demás. Por ello, la pregunta "¿funciona?" requiere siempre un objetivo claro y una medida adecuada. El fitocomplejo puede ser útil cuando la persona siente fatiga o no se recupera del todo. Incluso en estos casos, sin embargo, el efecto sigue siendo incierto y puede ser leve. En otras personas puede ser mínimo o imposible de detectar. La respuesta individual cuenta mucho. Por tanto, no es correcto describir el producto como un medio seguro para obtener más energía. Su posible papel es el de una ayuda elegida para casos y objetivos precisos. No debe presentarse, en cambio, como un medio universal para mejorar el rendimiento. Esta distinción reduce el riesgo de expectativas mayores a los beneficios observados. Los estudios deportivos muestran señales interesantes. Sin embargo, no son suficientes para extender los resultados a todas las personas que utilizan el suplemento [10][11][12][13].

4. LAS PATOLOGÍAS TRATADAS CON TRIBULUS TERRESTRIS

El Tribulus terrestris no es un fármaco diseñado para una sola enfermedad. Es un fitocomplejo, es decir, un conjunto de sustancias activas de la planta, estudiado en diversos cuadros clínicos. La investigación ha examinado síntomas relacionados con el deseo, el flujo sanguíneo y el estrés oxidativo.La perfusión es el paso de la sangre por los pequeños vasos que nutren los órganos y tejidos. Por ello, hablar de patologías tratadas con Tribulus terrestris requiere cautela. En muchos casos, la planta puede ofrecer ayuda, pero no sustituye a los tratamientos médicos. Las pruebas en humanos son más sólidas para los trastornos de la esfera sexual. En otros ámbitos, los datos son preliminares o provienen de estudios en células y animales [1][4][5][7].Para la disfunción eréctil, los estudios y revisiones indican avances en algunos aspectos de la función sexual. La señal se refiere sobre todo a personas con síntomas leves o moderados y productos con dosis conocidas [5][6][9][7].Para el deseo femenino, un estudio aleatorizado doble ciego utilizó 7,5 mg al día durante 4 semanas. Ni las mujeres ni los investigadores sabían quién recibía el producto activo. El estudio incluyó a 67 mujeres, de las cuales 60 completaron el proceso. Los resultados mostraron avances en la puntuación total y en algunas áreas de la función sexual [4].Para el metabolismo, algunos estudios indican posibles efectos sobre la glucemia y el perfil lipídico, es decir, sobre las grasas en sangre. Las pruebas, sin embargo, no bastan para afirmar que la planta cure la diabetes [2][3]. En conjunto, la planta parece más creíble como ayuda específica que como remedio universal. Su valor clínico depende del contexto, del tipo de extracto y del objetivo del tratamiento [1][7]. Para entender mejor las pruebas, conviene dividirlas según el área clínica estudiada. Esta comparación muestra dónde la señal es más estable y dónde sigue siendo débil:

- La disfunción eréctil muestra la señal clínica más coherente.
- El deseo sexual femenino presenta datos prometedores, pero aún limitados.
- El control de la glucemia indica un posible papel de apoyo.
- Algunos estudios en células y animales examinan la inflamación y el estrés oxidativo.

Las pruebas clínicas más concretas se refieren a la esfera sexual. En cuanto a otros trastornos, los datos son todavía iniciales. Los cuatro ámbitos siguientes muestran los usos más creíbles del Tribulus terrestris y aquellos que requieren mayor cautela.

4.1 Tribulus terrestris para la disfunción eréctil: qué dicen los estudios

La disfunción eréctil es la afección con el mejor respaldo de estudios en humanos para el *Tribulus terrestris*. Los datos indican avances en algunos aspectos de la función sexual. La señal emerge sobre todo con extractos estandarizados y en casos de disfunción leve o moderada. El beneficio observado no parece depender de un aumento constante de la testosterona. Esta hormona es el principal regulador sexual masculino. Los posibles efectos se relacionan, en cambio, con los vasos sanguíneos, la microcirculación, el estrés oxidativo y el bienestar sexual general. La microcirculación es la red de pequeños vasos que lleva oxígeno y nutrientes a los tejidos. Este dato desplaza la atención del papel exclusivo de las hormonas al de los vasos y la función sexual. Por lo tanto, el *Tribulus* no debe verse como un sustituto de las terapias estándar. Puede ser, en cambio, un posible apoyo adicional en casos seleccionados. Los resultados no son uniformes, ya que la duración, las dosis y el perfil de los participantes varían entre los estudios. El periodo de observación indica durante cuánto tiempo los investigadores administraron el producto. El perfil de los participantes incluye la edad, la gravedad de los síntomas y otras condiciones clínicas. La investigación debe aclarar, por tanto, qué pacientes pueden beneficiarse y qué resultados deben medirse. También debe definir mejor los límites de las pruebas disponibles hoy en día. Este es uno de los temas clínicos más sólidos del panorama general. Es también uno de los ámbitos que despiertan mayor interés entre los lectores. El valor de la planta no reside en la promesa de un efecto milagroso. Reside en la posibilidad de ofrecer una ayuda extra a personas seleccionadas cuidadosamente. Sin embargo, sigue siendo esencial distinguir un apoyo de una terapia, ya que ambos roles son diferentes. Esta distinción permite interpretar correctamente los estudios sobre el *Tribulus* y la función eréctil. El ensayo aleatorizado y la reciente revisión clínica muestran una señal favorable. No obstante, no es suficiente para sustituir los tratamientos ya consolidados [5][9][6].

4.2 Tribulus terrestris y deseo sexual femenino hipoactivo

El *Tribulus terrestris* también ha sido estudiado en relación con el deseo sexual femenino. La investigación se ha centrado principalmente en el trastorno del deseo sexual hipoactivo. En este caso, los estudios no miden únicamente una respuesta física aislada, sino que evalúan la experiencia sexual en su conjunto: deseo, excitación, lubricación, satisfacción y comodidad. La lubricación es la producción de secreciones vaginales que reducen la fricción y facilitan la relación sexual. Los estudios clínicos indican posibles avances en algunas de estas áreas, especialmente en el deseo. Por lo general, las participantes han tolerado bien el producto. Sin embargo, los estudios incluyen pocos sujetos y los ensayos suelen durar periodos limitados. Por tanto, es correcto hablar de una señal prometedora, no de una conclusión definitiva. A nivel biológico, los autores plantean la hipótesis de efectos sobre el eje hipotálamo-hipófisis-gonadal. Este circuito regula la producción de ciertas hormonas sexuales. También plantean la hipótesis de efectos sobre algunos procesos hormonales y sobre el flujo sanguíneo. No obstante, estos mecanismos son menos claros que los estudiados en la disfunción eréctil masculina. Esta lectura responde a un gran interés, pero evita un error común. Los datos recopilados en hombres no pueden trasladarse de forma directa a las mujeres. El *Tribulus* no es una solución universal, sino una posible ayuda en un campo que aún está en estudio. Se requiere cautela, ya que la sexualidad femenina depende de muchos factores. Entre ellos se incluyen factores hormonales, afectivos, psicológicos y relacionados con el flujo sanguíneo. Una lectura basada en una sola causa sería, por tanto, engañosa. Si estudios más sólidos confirmaran sus efectos, la planta podría incorporarse a tratamientos específicos. Sin embargo, no debería sustituir a una evaluación clínica adecuada. En resumen, los resultados despiertan interés, pero aún no ofrecen una certeza. Los estudios en mujeres menopáusicas y con disfunción sexual femenina indican beneficios. Los protocolos son diferentes, pero han producido resultados clínicos interesantes [4][14][15].

4.3 Tribulus terrestris y glucemia: datos sobre diabetes y metabolismo

Algunos estudios han evaluado el *Tribulus terrestris* en poblaciones con diabetes o alteraciones metabólicas, observando mejoras en la glucemia y, en algunos casos, en los parámetros lipídicos. La glucemia es la concentración de glucosa en sangre, mientras que los parámetros lipídicos describen la cantidad de colesterol y triglicéridos circulantes. Esto no significa que el *Tribulus* sea una terapia antidiabética, sino que podría actuar como apoyo complementario en un contexto metabólico complejo. La hipótesis más plausible se refiere a una acción sobre el estrés oxidativo, la inflamación y la respuesta de las células a la insulina, con posibles efectos en la gestión de la glucosa. Es importante mantener una distinción clara entre los resultados preliminares y el uso clínico consolidado: los datos aún no son suficientes para sustituir la dieta, el ejercicio, los medicamentos o el seguimiento médico. Sin embargo, la presencia de mediciones sobre la glucemia en ayunas, la glucemia posprandial y la HbA1c, que refleja el control medio de la glucemia en los meses anteriores, hace que el tema sea relevante tanto para el lector como para la investigación científica. Este enfoque también capta el interés de quienes buscan suplementos para el metabolismo, pero debe tratarse con cautela para evitar promesas excesivas. El mensaje correcto es que existe una señal científica interesante, no una confirmación definitiva de eficacia terapéutica. El *Tribulus*, en este ámbito, se sitúa como un posible coadyuvante biológico y no como un sustituto del tratamiento clínico estándar. Su posible utilidad debe interpretarse, por tanto, dentro de una estrategia integral de gestión metabólica, no como una solución autónoma. Para el lector, la conclusión más honesta es que el dato es estimulante pero aún no es suficiente para cambiar la práctica clínica. Las observaciones más sólidas siguen siendo preclínicas y de revisión, y aún no son tales como para definir un beneficio metabólico cierto en humanos [2][3].

4.4 Tribulus terrestris y salud reproductiva masculina más allá de la testosterona

En el ámbito de la salud reproductiva masculina, el Tribulus terrestris se asocia casi siempre a la testosterona. Sin embargo, algunos estudios clínicos y revisiones han detectado señales más interesantes en otros parámetros. Entre ellos se incluyen la movilidad espermática, la concentración de espermatozoides y la función eréctil. El aumento de los andrógenos, es decir, de las hormonas sexuales masculinas, parece ser, en cambio, menos constante. La movilidad espermática indica la capacidad de los espermatozoides para moverse de forma eficaz. La concentración indica cuántos espermatozoides están presentes en un volumen determinado de líquido seminal.Este cambio de perspectiva ayuda a evaluar la función reproductiva en su conjunto. Además, evita describir el Tribulus como un simple producto que aumenta las hormonas. Los mecanismos hipotetizados incluyen efectos en la microcirculación y una posible ayuda contra el estrés oxidativo. También comprenden un posible efecto en la esteroidogénesis, es decir, el proceso que produce las hormonas esteroideas. No obstante, las pruebas aún no permiten extraer conclusiones sólidas.Muchas personas buscan remedios para la fertilidad, el deseo o la calidad del líquido seminal. Por lo tanto, no buscan solo productos relacionados con la testosterona. Es necesario distinguir lo que puede definirse como prometedor de lo que aún permanece incierto. El Tribulus puede estudiarse en el campo reproductivo, pero requiere un enfoque amplio y prudente. Esta cautela a menudo falta en los contenidos difundidos en línea.La salud reproductiva masculina comprende hormonas, calidad del esperma, perfusión de los tejidos y bienestar general. El fitocomplejo podría actuar sobre algunos de estos puntos, pero no sobre todos de la misma manera. El tema es, por tanto, interesante, pero sigue siendo difícil de estudiar y comunicar. La lectura más correcta es la de un posible apoyo que actúa sobre múltiples factores. Sin embargo, este papel aún está lejos de una confirmación completa. El único estudio directo sobre la infertilidad idiopática masculina no encontró un beneficio clínico convincente [16]. La infertilidad idiopática es aquella para la cual no se logra identificar una causa.

5. TRIBULUS Y MTOR

En el Tribulus terrestris, mTOR es importante porque integra las señales relacionadas con la alimentación, la energía y el crecimiento. El nombre indica el objetivo

mecanístico de la rapamicina, es decir, el punto sobre el que actúa este fármaco. En la práctica, esta vía ayuda a la célula a utilizar los recursos de los que dispone. Si permanece demasiado activa, puede favorecer la síntesis de grasas y frenar la autofagia. Esta última es el proceso mediante el cual la célula recicla las partes dañadas o que ya no son útiles.Algunas sustancias del fitocomplejo del Tribulus terrestris, como la diosgenina y la dioscina, pueden hacer que la señal sea más estable. El fitocomplejo es el conjunto de sustancias activas presentes en la planta. Sin embargo, los datos provienen de modelos utilizados en la investigación. Indican una posible acción sobre un nodo clave de la célula, no un efecto clínico ya probado.Entre las sustancias más estudiadas, la diosgenina ha reducido la carga metabólica en varios modelos experimentales. La dioscina se ha relacionado con el control del eje AMPK-mTOR. Este eje une el sensor de energía con las señales que regulan el crecimiento celular. En las pruebas, también ha favorecido la recuperación de los procesos utilizados por la célula para adaptarse [17,18,19,20,21,22,23].Esto no significa que mTOR deba permanecer siempre apagada. Sin embargo, una actividad alta y continua puede causar daños en algunas enfermedades. Por ello, los investigadores estudian la planta en la esteatosis, la inflamación y en modelos autoinmunes. No obstante, los datos son principalmente preclínicos, es decir, obtenidos en células o animales. Ofrecen una base biológica, pero aún no indican un uso clínico en humanos [24,25,26,27]. Esta lectura vincula la planta con los procesos del metabolismo y la inflamación de forma más clara. En particular, ayuda a entender cómo las saponinas esteroideas pueden actuar dentro de las células:

- Las saponinas esteroideas pueden frenar señales de crecimiento demasiado intensas.
- El control de mTOR también puede modificar la autofagia de la célula.
- El efecto puede variar según el tipo de tejido.
- Las sustancias activas individuales parecen ser más importantes que el extracto en su conjunto.

Para entender el papel del Tribulus en esta vía, debemos partir de las sustancias que pueden regularla. Las pruebas muestran además cuándo mTOR se convierte en un nodo clave para el metabolismo.

5.1 Qué es la vía mTOR y por qué es importante para el metabolismo y el crecimiento celular

mTOR es una de las vías principales que regulan el metabolismo de la célula. Una vía de señalización es una cadena de mensajes bioquímicos que viaja dentro de la célula. Estos mensajes indican si la célula dispone de alimento, energía y estímulos para crecer. Según estos datos, mTOR puede favorecer el crecimiento y la síntesis de proteínas. También puede fomentar la proliferación, es decir, el aumento del número de células. Cuando los recursos disminuyen, en cambio, la célula debe usar menos energía y adaptarse. Si la vía permanece demasiado activa durante mucho tiempo, puede favorecer diversos desequilibrios. Entre ellos se encuentran la lipogénesis, la inflamación, la resistencia a la insulina y defectos en la autofagia. La lipogénesis es el proceso mediante el cual el cuerpo produce grasas. La resistencia a la insulina es una respuesta más débil de los tejidos a la insulina. Por estos motivos, mTOR es muy estudiada en las enfermedades relacionadas con el metabolismo y la inflamación. En pruebas sobre tejidos metabólicos e inmunitarios, la diosgenina y la dioscina han modulado esta vía [28][18][19][21][23]. Estos datos son concretos, pero provienen de modelos experimentales y no prueban beneficios en humanos. Sin embargo, ayudan a comprender mejor las propiedades relacionadas con el *Tribulus terrestris*. La acción no parece derivar de un efecto vago de toda la planta. Puede depender de sustancias que actúan sobre un nodo situado antes que muchos otros procesos. El resultado cambia según el tejido, el estado de salud y el tipo de dieta. Por eso, el control de mTOR no siempre da el mismo resultado. Este aspecto cuenta también cuando se evalúan los suplementos para el metabolismo. Explica además por qué algunos datos sobre la planta y la inflamación siguen un hilo biológico coherente. El lector puede así distinguir un mecanismo posible de una promesa carente de pruebas. Esta distinción es esencial para evaluar correctamente el fitocomplejo.

5.2 Diosgenina y dioscina: cómo las saponinas del Tribulus modulan mTOR

Los investigadores estudian a menudo estas dos saponinas por su posible efecto en la vía mTOR. En

varios modelos de enfermedad han reducido su actividad, logrando una mayor estabilidad en el equilibrio celular [28][18][19][21][23]. El dato indica un posible reequilibrio, no un simple bloqueo de la vía. Sin embargo, las pruebas siguen siendo preclínicas y no demuestran el mismo efecto en las personas. De hecho, mTOR no es buena ni mala en un sentido absoluto. Se vuelve perjudicial cuando permanece demasiado activa, mientras que la célula debería reducir su crecimiento. En este estado aumenta la carga anabólica, es decir, el impulso para crear nuevas moléculas y tejidos. Al mismo tiempo, la célula puede utilizar menos sus sistemas de defensa y reciclaje. Las saponinas estudiadas parecen guiar al sistema hacia una mejor homeostasis. Este término indica la capacidad de la célula para mantener estable su propio entorno interno. El dato también ayuda a comprender de dónde puede surgir el efecto de un extracto. No todas las acciones dependen del fitocomplejo en su conjunto. Algunas pueden nacer de moléculas muy precisas, presentes en dosis diferentes. Por esto es esencial estandarizar los productos. Estandarizar significa fijar la cantidad de las sustancias clave presentes en cada dosis. Saber que un producto contiene Tribulus, por tanto, no basta para estimar su efecto biológico. Es necesario saber qué saponinas contiene y en qué cantidad. Este cuidado permite comparar mejor los datos y los diferentes extractos. También explica el interés por los modelos de esteatosis hepática, inflamación y enfermedades autoinmunes. En estos ámbitos, las mismas vías actúan en el hígado y en el sistema inmunitario. El vínculo entre la química de la planta y las funciones del cuerpo parece prometedor, pero todavía requiere pruebas clínicas.

5.3 Tribulus terrestris y esteatosis hepática: el vínculo con mTOR/SREBP-1c

La esteatosis hepática no alcohólica es un modelo útil para estudiar el control del metabolismo. Indica una acumulación de grasa en el hígado sin un consumo relevante de alcohol. En esta condición, mTOR puede activar en exceso a SREBP-1c. Este factor de transcripción activa los genes que dirigen la síntesis de grasas. De este modo, aumenta la lipogénesis de novo, es decir, la producción de nuevas grasas en el cuerpo. Este proceso puede elevar la cantidad de triglicéridos presentes en el hígado. En modelos experimentales, la diosgenina redujo la lipogénesis y algunos signos de daño hepático [18][21][23]. Las pruebas también mostraron una mejora en la estructura del hígado. Sin embargo, se trata de datos preclínicos y no prueban que la planta cure el hígado graso en humanos. El efecto observado en las pruebas parece surgir de una acción común sobre múltiples procesos. Entre ellos se encuentran una menor síntesis y un uso más eficaz de las grasas. Las pruebas también indican la recuperación de algunas funciones celulares que resultaban alteradas. El vínculo entre mTOR y SREBP-1c une, por tanto, las señales internas con la acumulación de grasa. Este eje ayuda a entender por qué los investigadores estudian el Tribulus más allá de la esfera sexual. La planta podría actuar sobre vías implicadas también en la inflamación relacionada con el metabolismo. Por ahora, sin embargo, no puede considerarse una terapia para la esteatosis. Un posible uso práctico requiere estudios clínicos sólidos realizados en personas. El mecanismo propuesto sigue estando en línea con los datos de laboratorio disponibles actualmente. Además, aclara cómo una sola sustancia puede actuar sobre varias fases del mismo desequilibrio. El resultado es, por tanto, útil para la investigación, pero no es suficiente para ofrecer recomendaciones de tratamiento.

5.4 Tribulus terrestris y autoinmunidad: mTOR, inflamación y tiroiditis de Hashimoto

Algunas pruebas indican que las saponinas de la planta también pueden actuar sobre los procesos autoinmunes. El interés se centra sobre todo en la tiroiditis autoinmune, también conocida como tiroiditis de Hashimoto. En esta enfermedad, el sistema inmunitario ataca por error a la tiroides. mTOR también regula la forma en que las células inmunitarias utilizan la energía. Si permanece demasiado activa, puede mantener durante mucho tiempo la inflamación y el ataque contra los tejidos. En modelos animales, la dioscina redujo los autoanticuerpos y mejoró la estructura de la tiroides [19][20]. Los autoanticuerpos son proteínas que atacan por error algunas partes del propio cuerpo. El resultado indica una menor actividad del sistema inmunitario contra la glándula. Sin embargo, no prueba que el compuesto cure la tiroiditis de Hashimoto en las personas. El posible mecanismo

implica el reequilibrio del metabolismo de las células inmunitarias a través de mTOR. Es una base útil para nuevos estudios, no una cura ya probada. Este dato es relevante para quienes buscan pruebas sobre los suplementos en las enfermedades autoinmunes. Las pruebas disponibles aún no respaldan una recomendación clínica. No obstante, muestran que el fitocomplejo puede actuar sobre las señales inmunitarias e inflamatorias en los modelos utilizados. El interés por la planta supera, por tanto, la esfera sexual o metabólica. Al mismo tiempo, plantea nuevas preguntas sobre la dosis, la forma y la seguridad de los extractos. Se necesitan estudios en humanos bien diseñados para entender si estos efectos tienen un valor real. Hasta entonces, la señal observada sigue siendo coherente, pero aún lejos del uso clínico. En este caso, la prudencia no reduce el valor del dato. Permite, en cambio, distinguir una buena hipótesis biológica de un tratamiento probado.

6. TRIBULUS Y AMPK

En la biología del Tribulus terrestris, la AMPK es relevante porque mide el estado energético de la célula. Cuando la energía disminuye, esta quinasa favorece la adaptación y limita las actividades que consumen más recursos. Una quinasa es una enzima que transfiere grupos fosfato y regula la actividad de otras proteínas. De este modo, la AMPK puede influir en el uso de las grasas, el reciclaje celular y la respuesta al estrés. En los modelos experimentales sobre el fitocomplejo del Tribulus, esta vía aparece a menudo como un posible puente. El fitocomplejo es el conjunto de sustancias presentes en la planta que pueden actuar de forma coordinada. Por tanto, la AMPK puede conectar la composición química de la planta con los efectos observados en diversos tejidos. El tema no se refiere a un simple "estímulo metabólico", sino a un control más preciso de la homeostasis celular. La homeostasis es la capacidad de la célula para mantener estable su equilibrio interno.En los modelos experimentales, la AMPK es especialmente relevante cuando aparecen simultáneamente acumulación de grasas, inflamación y estrés oxidativo. El estrés oxidativo es un exceso de especies reactivas que dañan las células y los tejidos. En particular, los datos sobre la diosgenina muestran cambios coherentes en diversas vías del metabolismo. Estos cambios reducen la tendencia a acumular grasas y mejoran la adaptación y la gestión del daño celular [28][21][23].Los estudios sobre otros derivados del Tribulus indican posibles efectos también en los tejidos que consumen mucha energía. Entre ellos se encuentra el sistema nervioso, donde la AMPK interactúa con señales que ayudan a las células a resistir el estrés y a mantenerse vitales [29][30]. Esto no significa que el Tribulus sea una terapia, pero indica una actividad digna de atención. De hecho, esta actividad involucra un circuito central de control, no un efecto genérico y sin un objetivo claro. El dato útil se refiere, por tanto, al fundamento biológico que emerge de los estudios disponibles. Comprender la AMPK ayuda a distinguir un efecto plausible de una promesa excesiva. Para comprender bien esta parte, conviene tener presentes algunos puntos clave:

- La AMPK orienta a la célula hacia un uso más eficiente de la energía disponible.
- El metabolismo de las grasas cambia cuando aumenta la fosforilación de la AMPK. La fosforilación añade un grupo fosfato y modifica la actividad de la proteína.
- La autofagia y el reciclaje celular dependen de la relación entre la AMPK y mTOR. mTOR es el objetivo mecanístico de la rapamicina, una proteína que frena estos procesos.
- Algunas saponinas del Tribulus parecen involucrar también vías antioxidantes. Estos sistemas limitan los daños causados por los radicales libres.
- El fundamento deriva sobre todo de estudios preclínicos y, por tanto, requiere cautela.

Para entender la AMPK, hay que partir de su papel como sensor de energía y seguir sus efectos en los tejidos. Las siguientes secciones explican lo que muestran los estudios sobre el uso de las grasas, el reciclaje celular y la inflamación. El contexto sigue siendo experimental y no demuestra un beneficio clínico en humanos.

6.1 AMPK: el sensor energético que orienta el metabolismo celular

La AMPK es una quinasa que se activa cuando la energía celular disminuye y la relación AMP/ATP, es decir, la comparación entre dos moléculas que reflejan el estado energético, señala una carencia de recursos. En ese momento, la célula debe reducir las actividades costosas y favorecer procesos de adaptación, como la oxidación de las grasas, el reciclaje de estructuras

dañadas y la contención de la inflamación. Esto convierte a la AMPK en un regulador estratégico en muchas patologías metabólicas. En el contexto del Tribulus terrestris, es importante porque algunas saponinas parecen activar precisamente este sensor, desplazando el equilibrio hacia un uso más eficiente de la energía.La relevancia no es solo bioquímica: explicar la AMPK ayuda a comprender por qué la planta ha sido estudiada en modelos de hígado graso, diabetes, daño renal e inflamación sistémica. Su función no es la de activar genéricamente el metabolismo, sino la de orquestar una respuesta coordinada ante la escasez energética. Por ello, la AMPK es un nodo esencial en la lectura científica del Tribulus. Aquí se encuentra la base para interpretar los efectos posteriores y para distinguir una modulación fisiológica de una simple promesa comercial. Además, se pone de manifiesto por qué la misma vía puede ser útil en tejidos diferentes pero con resultados no idénticos, dependiendo del contexto biológico.Para el lector, esto significa que el Tribulus no debe considerarse un activador genérico, sino un posible modulador de un sistema de control muy sofisticado. Esta distinción es el primer paso para interpretar correctamente los efectos que siguen. El eje es biológicamente relevante sobre todo en los modelos metabólicos e inflamatorios en los que las saponinas han mostrado actividad [28][20][21][22].

6.2 Tribulus terrestris y metabolismo lipídico: el eje AMPK-ACC-CPT1A

En el metabolismo lipídico, la AMPK reduce la síntesis de nuevas grasas y aumenta el uso de las disponibles. En modelos experimentales con diosgenina, aumenta la fosforilación de la AMPK y de su objetivo, la ACC. La ACC es la acetil-CoA carboxilasa, una enzima que participa en la síntesis de los ácidos grasos. Como consecuencia, disminuye el malonil-CoA, una molécula que obstaculiza la entrada de las grasas en las mitocondrias. Las mitocondrias son las estructuras celulares que producen gran parte de la energía utilizada por la célula. La reducción del malonil-CoA facilita el acceso de las grasas a través de la CPT1A, la carnitina palmitoiltransferasa 1A. Esta enzima favorece el transporte de los ácidos grasos al interior de las mitocondrias. En otras palabras, la célula pasa de una fase de acumulación a una de utilización.El mecanismo ayuda a explicar la reducción de grasas observada en algunos modelos de esteatosis. La esteatosis es una acumulación excesiva de grasa en el hígado. El punto central no se refiere solo al efecto final, sino también a la vía bioquímica involucrada. Esta vía comprende menos lipogénesis y más beta-oxidación, es decir, degradación de los ácidos grasos. En conjunto, tales cambios pueden hacer más eficiente el uso de la energía en la célula. Este paso aclara el posible vínculo entre el Tribulus y el metabolismo de las grasas. También muestra que el fitocomplejo no actúa de forma genérica sobre el peso corporal. La modificación del metabolismo lipídico requiere, de hecho, un contexto biológico preciso.Además, los datos disponibles derivan sobre todo de modelos preclínicos y no de estudios clínicos. Esta cautela evita sobreestimar el resultado y ayuda a definir el papel nutracéutico de la planta. Por lo tanto, no se trata de un efecto adelgazante directo demostrado en humanos. Se observa, en cambio, una posible acción sobre los procesos que regulan el uso de las grasas. Esta distinción hace más rigurosa la lectura de las pruebas y más realista el uso de la información. En los modelos con diosgenina, este eje metabólico emerge como uno de los más sólidos [28][21][23].

6.3 Tribulus terrestris, autofagia y mitofagia: el papel del eje AMPK-mTOR

La autofagia y la mitofagia permiten a la célula eliminar y reutilizar las partes dañadas. La autofagia recicla diversos componentes internos, mientras que la mitofagia actúa de forma específica sobre las mitocondrias. Estos procesos cobran importancia cuando falta energía o las estructuras celulares funcionan mal. AMPK los favorece, mientras que mTOR tiende a frenarlos. Por tanto, la relación entre estas dos proteínas es fundamental para el equilibrio de la célula. En modelos experimentales, la dioscina activó AMPK y redujo la actividad de mTOR. Estos cambios se asociaron con la recuperación de la autofagia y, en algunos tejidos, de la mitofagia.Este dato se refiere principalmente a modelos experimentales de daño renal o relacionado con el metabolismo. En estos casos, eliminar las partes dañadas puede ayudar a la célula a recuperar su eficiencia. El reciclaje también puede permitir un uso más eficaz de la energía disponible. El mecanismo conecta, por tanto, una señal molecular con un efecto

concreto en la célula. El efecto consiste en eliminar el daño y proteger la homeostasis, es decir, el equilibrio interno. Esta posible acción hace que la planta sea interesante para los estudios sobre el metabolismo y la inflamación. Sin embargo, los resultados provienen sobre todo de modelos experimentales y no demuestran eficacia clínica en humanos. El compuesto podría favorecer un entorno celular más eficiente, pero esto no lo convierte en una terapia. El vínculo con el daño renal y la función de las mitocondrias surge principalmente en los estudios citados [22].

6.4 Tribulus terrestris e inflamación metabólica: AMPK, Nrf2 y NF-kB

La inflamación metabólica es uno de los campos en los que el eje AMPK del Tribulus parece más interesante. En modelos experimentales, la dioscina ha reducido las citoquinas proinflamatorias y activado sistemas antioxidantes. Las citoquinas proinflamatorias son moléculas que aumentan y mantienen la respuesta inflamatoria. Por lo tanto, los resultados sugieren una posible contención de la inflamación en los modelos observados. El nodo de conexión es AMPK, que en muchos modelos se asocia a la activación de Nrf2. Nrf2 es un factor de transcripción que aumenta las defensas contra el estrés oxidativo. Un factor de transcripción regula la actividad de los genes y, por tanto, la producción de proteínas específicas. AMPK también se asocia al bloqueo de vías proinflamatorias como NF-kB. NF-kB es un complejo proteico que favorece la actividad de los genes relacionados con la inflamación.El fitocomplejo podría, por tanto, hacer algo más que limitar directamente la respuesta inflamatoria. Podría también favorecer un entorno celular más estable en el plano redox e inmunitario. El equilibrio redox describe la relación entre los procesos oxidativos y las defensas antioxidantes. El tema es relevante porque muchas de las condiciones estudiadas comparten un componente inflamatorio crónico. Entre estas condiciones se incluyen el hígado graso, la diabetes y el daño renal. Desde esta perspectiva, el Tribulus modula redes biológicas y no actúa como un simple antiinflamatorio. Este paso conecta la investigación molecular con las posibles aplicaciones en el campo de los nutracéuticos.Sin embargo, se requiere cautela, ya que un beneficio en animales no demuestra un efecto terapéutico en humanos. Los resultados ofrecen, en cambio, un fundamento plausible para realizar otros estudios clínicos. Las vías antiinflamatorias y antioxidantes forman parte, por tanto, de la biología estudiada del Tribulus. Conocer estas vías ayuda a entender por qué la planta se estudia en muchos contextos. No obstante, la lectura debe mantenerse prudente y basarse en las pruebas disponibles, especialmente en el uso práctico. También en este caso, la señal deriva principalmente de estudios preclínicos [20][22].

7. EL SISTEMA NERVIOSO Y EL TRIBULUS TERRESTRIS

En el ámbito neurológico, el interés no se centra en una supuesta acción "estimulante" genérica. Se refiere, en cambio, al fitocomplejo, es decir, al conjunto de sustancias activas presentes en la planta. Estas sustancias podrían actuar sobre los procesos que hacen que el tejido nervioso sea más vulnerable a los daños. En modelos experimentales, los extractos y fracciones de la planta han mostrado señales de protección de las células nerviosas. Esta acción se relaciona con el estrés oxidativo, provocado por moléculas reactivas que pueden dañar las células. También involucra algunas vías inflamatorias que pueden contribuir al deterioro de las neuronas [29,31,32].Este panorama es plausible porque el cerebro consume mucha energía y produce muchos radicales libres. Además, requiere un equilibrio muy preciso entre activación y protección. En este ámbito, los investigadores estudian el Tribulus como regulador de los procesos celulares. No lo consideran un tratamiento neurológico ya probado en humanos.El sistema nervioso no responde a un solo interruptor, sino que utiliza redes de señales entrelazadas. Por ello, algunos estudios evalúan los componentes del Tribulus terrestris sobre diferentes dianas biológicas. Entre estas se incluyen los mediadores de la excitabilidad neuronal y los sistemas que defienden a las células de la oxidación. Los estudios examinan también las vías intracelulares, es decir, las señales que actúan dentro de la célula. Estas vías pueden influir en el destino de la propia célula y en su capacidad para mantenerse viva y funcional [29,33,34,35].Mientras tanto, los estudios sobre el comportamiento sugieren posibles efectos sobre la ansiedad, la vigilancia y la respuesta al estrés. Estos datos también provienen de modelos experimentales y

tienen limitaciones claras para su uso clínico [31,32]. Por lo tanto, es correcto considerarlos señales de un posible interés para el sistema nervioso. También ayudan a entender por qué la investigación estudia la planta más allá de sus usos más conocidos. Sin embargo, no demuestran beneficios neurológicos ya confirmados en humanos. Para entender los pasos siguientes, es útil tener presentes los resultados más importantes:

- la reducción de marcadores de daño oxidativo en modelos neuronales experimentales.
- la modificación de señales relacionadas con la capacidad de las células nerviosas para mantenerse vivas y funcionales.
- el efecto sobre los circuitos que conectan la activación cerebral y el comportamiento.
- el posible papel de las saponinas esteroideas del Tribulus, compuestos naturales similares a algunas hormonas esteroideas.

Pasemos ahora de los mecanismos generales a los posibles efectos en el cerebro y sus circuitos. Los estudios se centran en el estrés oxidativo, la inflamación, las neuronas dopaminérgicas, la memoria y el comportamiento.

7.1 Tribulus terrestris y estrés oxidativo neuronal

El estrés oxidativo es uno de los procesos más comunes implicados en el daño de las neuronas. Estas células son muy sensibles a las especies reactivas del oxígeno, moléculas inestables y potencialmente dañinas. Si están presentes en exceso, dichas moléculas pueden dañar lípidos, proteínas y ADN. En modelos experimentales, el Tribulus terrestris o algunas de sus fracciones han reducido ciertos marcadores del estrés oxidativo. Además, han conservado algunos parámetros celulares relacionados con la capacidad de las neuronas para mantenerse vivas y funcionales.Este efecto es de interés para la investigación porque la neurodegeneración rara vez depende de un solo evento. Por lo general, implica una combinación de estrés oxidativo, inflamación y disfunción mitocondrial. Esta última indica un daño en las mitocondrias, las estructuras celulares que producen energía. En este contexto, el Tribulus no se estudia para curar una enfermedad neurológica. Los investigadores evalúan, en cambio, su acción sobre un proceso que puede favorecer la enfermedad. El beneficio observado en modelos experimentales no implica automáticamente un efecto clínico en humanos.Sin embargo, la coherencia de los datos preclínicos hace que este campo sea digno de atención. El Tribulus se incluye, por tanto, entre los fitocomplejos estudiados contra el daño oxidativo cerebral. No obstante, esta clasificación no debe llevar a conclusiones más sólidas de lo que permiten los datos disponibles. El cerebro requiere un equilibrio muy delicado entre protección y activación. Si este equilibrio se altera durante mucho tiempo, pueden aparecer consecuencias importantes para el tejido nervioso. Por ello, la planta se estudia como un posible regulador del entorno presente dentro de las células. Dicha acción podría hacer que este entorno sea menos vulnerable a los daños causados por la oxidación. Es una hipótesis biológica plausible, no una garantía de eficacia terapéutica.Esta distinción mantiene el discurso correcto y útil para quienes buscan datos fiables. Los modelos sobre el extracto y la diosgenina, una saponina esteroidea del fitocomplejo, indican una protección coherente. Esta protección se refiere sobre todo al daño oxidativo presente en algunas condiciones neurodegenerativas [29][24][27].

7.2 Tribulus terrestris, microglía y neuroinflamación

La microglía comprende las principales células inmunitarias presentes en el sistema nervioso central. Si permanece activa durante demasiado tiempo, puede favorecer formas perjudiciales de neuroinflamación. Algunos estudios preclínicos sugieren que el Tribulus terrestris podría reducir la activación de la microglía. También podría limitar la producción de mediadores proinflamatorios, es decir, sustancias que favorecen la inflamación. Estos efectos son compatibles con una menor toxicidad del entorno que rodea a las células cerebrales.El dato es relevante porque muchas enfermedades neurológicas incluyen una inflamación crónica, además del daño degenerativo. Esta línea de investigación propone una acción multiobjetivo, es decir, dirigida hacia múltiples dianas biológicas. El fitocomplejo podría actuar sobre las neuronas y las células inmunitarias que las rodean. Es una clave de lectura útil, pero aún lejos de un uso clínico seguro. La pregunta correcta no es si el Tribulus cura la neuroinflamación. Es necesario, en

cambio, preguntarse si existen datos biológicos que justifiquen nuevas investigaciones. Estos datos existen, sobre todo en los modelos experimentales.Este campo amplía el estudio del Tribulus más allá de sus ámbitos más conocidos. Lo sitúa también entre los nutrientes y fitocomplejos estudiados para regular el diálogo inmunoneural. Este término indica la comunicación entre el sistema inmunitario y las células nerviosas. El tema demuestra que el cerebro no es un órgano aislado del resto de las defensas. En su interior, las células inmunitarias y las neuronas se comunican, de hecho, de forma continua. Cuando este diálogo se vuelve demasiado inflamatorio, cambian la función y la resistencia del tejido nervioso.Por tanto, el Tribulus se estudia como un posible regulador de este delicado equilibrio. Sin embargo, toda evaluación debe mantenerse dentro de los límites de los datos disponibles actualmente. La prudencia es esencial, especialmente cuando se plantean posibles aplicaciones en humanos. Los estudios recientes sobre la neuroinflamación muestran un interés concreto, pero aún experimental [29][24][25].

7.3 Tribulus terrestris y enfermedad de Parkinson: qué sugieren los estudios

En modelos experimentales de la enfermedad de Parkinson, los investigadores han estudiado el posible papel neuroprotector del *Tribulus terrestris*. Los datos indican una posible reducción del estrés oxidativo y una modificación de la neuroinflamación. También sugieren una protección de las neuronas dopaminérgicas, las células nerviosas que producen dopamina. En animales, estos efectos se asociaron también con algunas mejoras en el comportamiento. El valor de los resultados deriva del conjunto de múltiples señales biológicas, no de un único resultado.Sin embargo, una señal preclínica no equivale a una eficacia clínica demostrada. El Parkinson es una enfermedad compleja y los tratamientos disponibles siguen siendo los previstos por los estándares clínicos. Por lo tanto, en este momento, el *Tribulus* no puede presentarse como un tratamiento. Esta sección responde a una pregunta muy específica y delicada para muchos lectores. De hecho, muchas personas buscan remedios naturales para las enfermedades neurodegenerativas y solicitan respuestas basadas en datos. El *Tribulus* puede describirse como un interesante objeto de estudio, no como una solución. Este enfoque mantiene el equilibrio adecuado entre utilidad práctica y rigor científico.La investigación sobre el Parkinson también aclara por qué los científicos evalúan el sistema dopaminérgico. En esta enfermedad, las neuronas dopaminérgicas son, de hecho, muy sensibles al estrés oxidativo. Si un fitocomplejo reduce ciertos daños en modelos animales, el dato merece atención. Sin embargo, no permite anticipar aplicaciones clínicas antes de realizar estudios adecuados en humanos. La distancia entre el laboratorio y la práctica clínica sigue siendo amplia. El dato útil es, por tanto, sencillo: el *Tribulus* es objeto de estudio, no una terapia consolidada. Los modelos sobre el Parkinson y el sistema dopaminérgico arrojan resultados coherentes, pero siguen siendo preclínicos [25][27].

7.4 Tribulus terrestris y memoria: qué sabemos a partir de modelos experimentales

Algunos modelos preclínicos han evaluado el *Tribulus terrestris* también en relación con la memoria, la ansiedad y la resiliencia al estrés. En estos estudios se observaron modificaciones de mediadores como el BDNF, es decir, el factor neurotrófico derivado del cerebro, una proteína que favorece la capacidad de las neuronas para mantenerse vivas y adaptarse, así como de algunas señales inflamatorias, con posibles repercusiones en la plasticidad neuronal y el comportamiento.Es importante interpretar estos resultados con cautela: la memoria no es una función sencilla y no puede reducirse a un solo compuesto o a una sola vía biológica. Sin embargo, el hecho de que el *Tribulus* muestre señales sobre la neuroplasticidad, es decir, sobre la capacidad del cerebro para adaptarse y reorganizarse, hace plausible su interés como fitocomplejo multiobjetivo. Esta parte es útil para abordar una pregunta cada vez más frecuente: ¿puede el *Tribulus* ayudar al cerebro? La respuesta correcta es que existen hipótesis biológicas interesantes, pero los datos clínicos son todavía insuficientes.Esto no resta valor a la línea de investigación, que de hecho amplía el perfil de la planta más allá de los ámbitos sexuales y metabólicos clásicos. Para el lector, esta parte ayuda a distinguir entre una promesa general y una evidencia concreta, evitando lecturas demasiado optimistas. El cerebro, de hecho, integra señales energéticas, inflamatorias y neurotróficas de forma muy compleja,

y el *Tribulus* podría interactuar con múltiples niveles de este sistema. La hipótesis es fascinante, pero la validación clínica aún está lejos. En este sentido, su mayor valor es de carácter exploratorio y cognitivo.El lector puede así situar el fitocomplejo en un panorama más amplio, sin transformarlo en una solución milagrosa. Incluso los modelos de estrés crónico y memoria refuerzan esta lectura exploratoria [32][24].

8. AMPK Y ÓXIDO NÍTRICO (NO)

Cuando la energía disminuye, algunas neuronas transforman este dato en una rápida respuesta química. La AMPK (enzima que detecta la energía celular) puede activar vías que producen óxido nítrico (NO). Este mensajero regula las neuronas y hace que la señal de carencia sea más clara. El *Tribulus terrestris* no proporciona NO de forma directa. Sin embargo, la diosgenina y la dioscina, dos saponinas esteroideas de la planta, pueden actuar sobre vías comunes a estos circuitos [17][28][21].Este eje conecta el uso de la energía, la actividad de las neuronas y el control interno del cuerpo. La AMPK se activa cuando la célula detecta que sus reservas de energía son bajas. Entonces, inicia una respuesta que ayuda a la célula a adaptarse. En algunas neuronas del hipotálamo, área cerebral que regula muchas funciones vitales, también aumenta el NO. Este mensajero refuerza la señal y coordina la actividad eléctrica, el uso de la energía y la respuesta autónoma.El cerebro transforma así la caída de energía en un mensaje que puede cambiar el apetito, la vigilia y el comportamiento. Este proceso ayuda a interpretar los estudios sobre el *Tribulus*. De hecho, los investigadores evalúan el fitocomplejo (conjunto de los compuestos de la planta) en redes que unen el metabolismo y el control nervioso [33][36][34][35].En el núcleo ventromedial del hipotálamo, algunas neuronas se activan cuando la glucosa se reduce. Estas células, llamadas neuronas sensibles a la inhibición por glucosa, ayudan a los investigadores a estudiar el proceso. En estas células, la AMPK favorece la fosforilación (adición de un grupo fosfato) de la nNOS. Esta última, o sintasa neuronal del óxido nítrico, produce entonces una mayor cantidad de NO [36][34].El cerebro no solo registra la carencia, sino que también crea una respuesta bien coordinada. Esta respuesta puede actuar sobre la vigilia, el hambre y el tono autonómico (actividad involuntaria de los órganos). Los investigadores han estudiado el circuito también en relación con la vida de las neuronas y la defensa frente al estrés celular. El equilibrio entre la AMPK, el NO y la nNOS puede, de hecho, regular tanto la adaptación como la fragilidad de las neuronas [33][35][30].El tema también concierne a la planta, pero no indica una acción única y directa sobre este eje. Los investigadores estudian sus compuestos en redes donde se encuentran el metabolismo y las señales del NO. La señalización nitrérgica (procesos regulados por el óxido nítrico) indica precisamente este tipo de intercambio.Los datos disponibles describen sobre todo un posible mecanismo y, por tanto, deben leerse con cautela. De hecho, faltan pruebas clínicas dirigidas en humanos. Los estudios indican una posible acción sobre vías celulares comunes, no una cura ya probada para trastornos neuroendocrinos [29][24][25][26]. En resumen, el circuito comprende estos pasos:

- La AMPK transforma la carencia de energía en una señal útil para las neuronas.
- El NO fortalece la comunicación en las neuronas del hipotálamo.
- La nNOS produce NO en los circuitos que detectan los niveles de glucosa.
- Algunos compuestos del *Tribulus* actúan sobre vías metabólicas similares.

Este eje muestra cómo el cerebro transforma una caída de energía en una respuesta biológica. Primero veremos el papel de la AMPK y de la nNOS. Luego examinaremos el circuito del hipotálamo que detecta la caída de glucosa.

8.1 AMPK y óxido nítrico: cómo el cerebro percibe el déficit energético

En el cerebro, la AMPK actúa como un sensor de las reservas de energía presentes en la célula. Cuando la glucosa o la energía disminuyen, la enzima señala que las funciones y el comportamiento deben adaptarse. En las neuronas del hipotálamo, esta señal puede aumentar la producción de óxido nítrico. El NO actúa dentro de la célula y fortalece la respuesta ante la caída de energía. De este modo, se crea una serie de reacciones que ayuda a detectar pronto la carencia. El circuito prepara respuestas coordinadas que afectan al apetito, la vigilia y el uso de la energía. Este punto ofrece una lectura diferente de las propiedades más

conocidas del *Tribulus terrestris*. La atención se desplaza, de hecho, de la planta a la red biológica sobre la que pueden actuar sus compuestos. En fitofarmacología (estudio de los efectos biológicos de las sustancias vegetales), los investigadores evalúan la diosgenina y la dioscina en vías celulares precisas. Estas vías regulan la inflamación, el estrés oxidativo (daño causado por moléculas reactivas) y el equilibrio energético [2][17][28][21][23]. Por tanto, el NO no es un simple producto de desecho. Es una señal que conecta el sensor de energía con las redes del cerebro. El circuito AMPK-NO muestra también la rapidez con la que el cerebro detecta los cambios en las reservas de energía. De esta forma, une los datos sobre el metabolismo con las respuestas que guían el comportamiento. Este marco explica el interés neurobiológico por la planta, más allá del metabólico y el sexual. La clave es el control del sistema, no un simple impulso a su actividad. Los resultados describen un vínculo fisiológico, pero no prueban un efecto clínico en humanos. Sin embargo, ofrecen un marco coherente para interpretar los datos experimentales sin atribuir efectos no probados. Este marco concuerda con la literatura básica sobre el circuito [33][34][35].

8.2 Tribulus terrestris y nNOS: el circuito hipotalámico glucosa-inhibido

En el núcleo ventromedial del hipotálamo, las neuronas inhibidas por glucosa controlan cuánta energía queda disponible. Cuando la glucosa disminuye, estas células activan la AMPK. La enzima favorece entonces la fosforilación de la nNOS y aumenta la producción de óxido nítrico. La nNOS (enzima neuronal que produce NO) desempeña, por tanto, un papel clave en el circuito. El NO inicia una serie de reacciones que refuerza y hace más estable la señal energética. El cerebro no responde, por tanto, solo a la caída de la glucosa. En cambio, transforma este dato en una respuesta más amplia. En el hipotálamo, la señal nitrérgica ayuda a coordinar las hormonas, el hambre y el estado de vigilia. Los efectos del circuito pueden extenderse, por tanto, más allá de la neurona individual. Para la planta, este mecanismo ofrece una base útil para interpretar algunos datos experimentales. De hecho, los investigadores estudian sus compuestos en sistemas donde el uso de la energía puede influir en el comportamiento y la homeostasis. La nitrergia (funciones biológicas relacionadas con el NO) comprende estos intercambios. El óxido nítrico no actúa solo como una molécula vasodilatadora, es decir, capaz de dilatar los vasos sanguíneos. En el cerebro funciona también como una señal entre las reservas de energía y la actividad de las neuronas. Las moléculas muy pequeñas pueden, por tanto, unir datos sobre el metabolismo y guiar una respuesta adecuada. Esta visión sitúa al fitocomplejo en los procesos que regulan la energía, sin atribuirle efectos clínicos no probados. El dato sigue siendo mecanístico y describe un posible contacto con la fisiología del hipotálamo. Los estudios sobre el circuito inhibido por glucosa y sobre la nNOS ofrecen una sólida referencia fisiológica [33][34][35].

9. NO Y OREXINA

En el cerebro, el diálogo entre el óxido nítrico, abreviado como NO, y la orexina conecta la energía con el nivel de actividad. El óxido nítrico es una molécula señal de naturaleza gaseosa, es decir, una sustancia que envía señales locales. La orexina, por su parte, es un sistema neuropeptídico basado en pequeños mensajeros formados por proteínas. Este sistema sostiene la vigilia, la motivación y la respuesta a estímulos importantes. En esta red, el NO no actúa solo como un "vasodilatador" periférico, es decir, como una sustancia que dilata los vasos sanguíneos. También puede regular la excitabilidad de las neuronas orexinérgicas y ayudarlas a mantener el *arousal*, es decir, la vigilancia y la prontitud.En el estudio de los posibles efectos del Tribulus terrestris sobre el sistema nervioso, no se plantea, por tanto, un estímulo directo y genérico. El fitocomplejo, es decir, el conjunto de compuestos de la planta, puede, en cambio, integrarse en circuitos que unen el metabolismo y la vigilancia [34][37][38].Esta relación forma parte de una fisiopatología más amplia, donde los sistemas de control del cuerpo se influyen mutuamente. Para mantener la homeostasis, es decir, el equilibrio interno, el cerebro debe evaluar cuánta energía tiene a su disposición. Debe, por tanto, establecer si puede sostener la actividad, la atención y la respuesta al estrés. La AMPK es una proteína que detecta el estado energético de la célula y señala cuánta energía está disponible. Puede influir en las neuronas hipotalámicas, situadas en el hipotálamo e involucradas en el control de funciones vitales. Estas

neuronas coordinan el hambre, la vigilia y la motivación.En este eje, el NO actúa como un mensajero rápido. Dependiendo del contexto, puede aumentar o reducir la transmisión entre neuronas. Cuando estas señales llegan a la orexina, no producen un efecto único y constante. En cambio, regulan con precisión el estado de alerta. Esta acción hace que el tema sea interesante también para el Tribulus. Sin embargo, no prueba una eficacia clínica de la planta sobre el comportamiento o el sueño [39][37][38][40].En los modelos experimentales, el óxido nítrico puede frenar o favorecer a las neuronas que mantienen la vigilancia. El resultado cambia según el contexto. Los estímulos que causan el despertar tienden, por el contrario, a aumentar la actividad de estos circuitos. El sistema, por tanto, no es estático, sino que responde al estado del cuerpo [37]. La orexina también puede aumentar la excitación de las neuronas del *locus coeruleus*, una zona del tronco encefálico. Esta estructura participa en la atención y en la respuesta a los estímulos. La orexina puede así reforzar el *arousal*, el estado de prontitud que facilita la atención y la respuesta [41][40].Esta red ayuda a entender por qué los estudios sobre el Tribulus incluyen hipótesis sobre el estrés y las funciones neuroendocrinas. Sin embargo, no se puede atribuir a la planta un efecto directo y fiable sobre la vigilia. Algunos de sus compuestos pueden actuar, al menos en los estudios preclínicos, sobre los nodos que vinculan la energía y la actividad. Queda un límite importante: es una lectura fisiológica y experimental, no una indicación terapéutica consolidada.El vínculo con el óxido nítrico ayuda también a entender cómo una señal metabólica puede guiar el comportamiento. Cuando la energía disminuye, el sistema nervioso debe elegir entre conservar recursos o mantener el estado de alerta. La orexina participa en esta elección y aumenta la motivación, la búsqueda de recursos y la vigilancia. El NO, en cambio, regula el umbral a partir del cual estas neuronas se activan. El circuito no sirve, por tanto, solo para “mantenerse despierto”. Ayuda también a hacer que la vigilia sea útil respecto a las condiciones del cuerpo. Es una respuesta adaptativa, no un simple aumento de la excitación.Para el Tribulus, el interés científico se centra sobre todo en los mecanismos que unen el sistema nervioso y las hormonas. No se refiere a resultados clínicos directos sobre el sueño, la atención o el estado de ánimo [34][39][37][41].Por último, es necesario distinguir con claridad una hipótesis preclínica de la práctica clínica. Las pruebas citadas describen una red coherente, pero no demuestran un efecto predecible del Tribulus. En particular, no muestran que un suplemento modifique el ciclo sueño-vigilia en los seres humanos. La fisiología de la orexina es compleja y pequeños cambios en el contexto pueden modificar el resultado biológico. Además, el estrés, la falta de sueño, la actividad física, el estado nutricional y las señales hormonales actúan sobre los mismos circuitos. La lectura más correcta, por tanto, sigue siendo prudente. El Tribulus se estudia como un posible regulador de algunos nodos de señalización. Sin embargo, no es un regulador del *arousal* o de la somnolencia con eficacia clínica ya probada [39][37][38]. Desde esta perspectiva, es necesario tener en cuenta algunos puntos:

- El NO puede regular de forma precisa la actividad de las neuronas orexinérgicas.
- La orexina sostiene la vigilia y la actividad relacionada con el comportamiento.
- Las señales energéticas previas pueden llegar a estos circuitos y regularlos.
- Este vínculo ayuda a interpretar el estrés y el *arousal* .

El primer punto se refiere a la señal entre el NO y la orexina en el cuerpo. El siguiente apartado explica cómo esta red influye en la vigilia, el estado de alerta y la respuesta al estrés.

9.1 Orexina: el sistema que conecta energía, vigilancia y motivación

La orexina comprende pequeños mensajeros producidos en el hipotálamo lateral, un área situada en la base del cerebro. Este sistema conecta las señales sobre la energía con las respuestas del cuerpo. Cuando los recursos disminuyen, las neuronas que producen orexina aumentan el estado de vigilia. También favorecen la búsqueda de alimento y hacen que el cerebro esté más activo. Por lo tanto, la orexina forma un puente entre el uso de la energía y el comportamiento. En el contexto del Tribulus, la AMPK y el óxido nítrico pueden enviar señales a estas neuronas. La carencia de energía, por tanto, no permanece solo como un dato químico. El cerebro la traduce en un estado más activo. Este paso explica por qué algunos compuestos de la planta se estudian en

relación con el estrés, el estado de alerta y las redes hormonales. El tema también abarca el sueño, el hambre, el impulso de actuar y la respuesta al estrés. Sin embargo, los datos no muestran un efecto estimulante genérico. Indican únicamente que algunos mecanismos pueden entrar en los circuitos que regulan el arousal. La orexina también actúa sobre el uso de la energía en el cerebro y en el resto del cuerpo. El vínculo entre energía y comportamiento se vuelve así aún más estrecho. Comprender esta red ayuda a interpretar las pruebas sin atribuir al fitocomplejo un papel demasiado amplio. La red conecta, de hecho, un estado interno con una respuesta útil y visible. Los datos básicos muestran el nexo entre orexina, energía y estado de alerta [39][42][41].

9.2 Tribulus terrestris, orexina y regulación del ciclo sueño-vigilia

El sistema de la orexina regula el hambre y el impulso de actuar, pero también el ciclo sueño-vigilia. Cuando sus neuronas están activas, aumenta el estado de alerta y se mantiene la vigilia. Si su actividad disminuye, el cerebro puede, en cambio, pasar más fácilmente al sueño. En los modelos de estudio, la AMPK y el óxido nítrico pueden influir en estas neuronas. Por lo tanto, pueden cambiar el nivel de vigilancia. Es por esto que el Tribulus terrestris también interesa a la investigación sobre el estrés y la actividad corporal. Algunas pruebas preclínicas lo vinculan con las redes entre hormonas y cerebro. Sin embargo, esto no prueba un efecto directo que induzca el sueño o estimule la vigilia. La energía, el sueño, la atención y el comportamiento pertenecen, de hecho, a la misma red del cuerpo. La planta podría actuar solo sobre una parte de este sistema. El ciclo sueño-vigilia depende también de muchos otros factores. Su papel sigue siendo, por tanto, un tema de investigación y no indica un uso clínico ya validado. Los datos requieren más estudios y no respaldan promesas fáciles de curación. El posible papel del fitocomplejo queda por explorar y no ofrece bases para prescribirlo. Esta cautela evita atribuir a las pruebas un valor que no tienen. Los estudios vinculan la orexina, el estado de alerta y el balance energético. Sin embargo, no muestran un uso clínico directo de la planta [39][37][41].

10. OREXINA Y NORADRENALINA: LA CONEXIÓN CON EL LOCUS COERULEUS

En el cerebro, la conexión entre la orexina y la noradrenalina pasa por un pequeño núcleo: el locus coeruleus. La orexina es un neuropéptido (una molécula pequeña producida por las neuronas) que regula la vigilia y el apetito. El locus coeruleus produce y distribuye gran parte de la noradrenalina presente en el cerebro. Sus neuronas ayudan a mantener la vigilia, la atención y la rapidez de respuesta. Cuando reciben señales orexinérgicas, se vuelven más activas y liberan noradrenalina en muchas áreas. Este efecto coordina el arousal (estado de alerta), en lugar de actuar como un simple estímulo. El proceso muestra cómo el estado energético puede cambiar el comportamiento, la vigilancia y la respuesta ante eventos importantes.Este eje no solo sirve para "despertar" el cerebro, sino que también lo ayuda a adaptar sus respuestas. De este modo, el cerebro puede reaccionar de forma adecuada a las señales internas y externas. En los modelos experimentales, la orexina activa directamente el locus coeruleus y aumenta el arousal. También puede actuar mediante señales excitatorias locales y flujos de calcio fuera de las células. Estos movimientos hacen que la respuesta de las neuronas sea más eficaz [40,41,43].Si permanece demasiado activo, el circuito puede aumentar la vigilancia e influir en el sueño, la ansiedad y el estrés. En el contexto del Tribulus terrestris, este dato requiere cautela. No demuestra un efecto estimulante directo, pero indica un posible vínculo entre el metabolismo, las señales nerviosas y el estado de alerta. Para seguir los pasos siguientes, es útil recordar algunos puntos clave:

- El locus coeruleus recibe señales excitatorias y difunde un estado general de alerta.
- La orexina aumenta de forma dirigida la actividad de las neuronas que producen noradrenalina.
- La noradrenalina regula la vigilancia, la atención y la memoria emocional (recuerdos vinculados a emociones intensas).
- Si el circuito permanece activo, puede favorecer el hiperarousal (alerta excesiva) y el estrés.

La transición de la orexina a la noradrenalina surge del papel del locus coeruleus. Veremos cómo este centro regula la vigilancia, participa en el estrés y actúa sobre la memoria emocional.

10.1 Locus coeruleus: el centro noradrenérgico de la vigilancia

El locus coeruleus es el principal núcleo noradrenérgico del cerebro. Por ello, regula la atención, la vigilancia y la respuesta al estrés. La noradrenalina es un neurotransmisor (sustancia que transmite señales entre neuronas) y coordina muchas respuestas cerebrales. Cuando recibe una señal de la orexina, este núcleo aumenta su actividad. Luego, difunde el neurotransmisor a muchas áreas y mantiene un estado de alerta bien regulado. En el contexto del *Tribulus terrestris*, el mecanismo vincula el estado energético con una respuesta concreta del cuerpo. No solo aumenta la actividad, sino que también regula la memoria, la atención y la preparación para el movimiento. En este punto, una señal de carencia energética se convierte en una respuesta nerviosa extendida. Su efecto, por tanto, no permanece confinado a una sola zona.La señal llega a varias partes del cerebro y puede acelerar algunos procesos mentales. Esto ayuda a comprender el vínculo entre el estrés, el impulso de actuar y la vigilancia. Un solo centro puede, de hecho, regular áreas cerebrales que desempeñan tareas muy diferentes. Por eso tiene un papel clave en la forma en que el cuerpo se adapta. La planta podría actuar aguas arriba del circuito, pero no hay pruebas de un estímulo directo. La relación sigue siendo, por tanto, indirecta, aunque el mecanismo la hace posible. Los estudios citados muestran con claridad el papel de este núcleo en la vigilancia. También muestran su papel en la liberación de la señal química [40][44][45][46].

10.2 Orexina, locus coeruleus y respuesta al estrés crónico

Cuando el circuito orexina-locus coeruleus permanece activo durante mucho tiempo, la vigilancia puede convertirse en hiperactivación (alerta excesiva). La noradrenalina mantiene alta la actividad cerebral y puede intensificar la respuesta a los estímulos estresantes. Algunos modelos experimentales muestran que la actividad crónica de este eje puede favorecer la ansiedad y los trastornos del sueño. También puede favorecer la generalización del miedo, es decir, el temor hacia casos similares pero no iguales. Algunos estudios en células y animales indican que el *Tribulus terrestris* puede actuar sobre los circuitos del estrés. Los datos también se refieren a la neuroinflamación (inflamación que afecta al tejido nervioso). Este posible efecto, sin embargo, no demuestra un beneficio terapéutico en las personas. La planta no es un tratamiento probado para el estrés crónico o los trastornos de ansiedad. Sigue siendo, en cambio, un tema de estudio sobre el vínculo entre el estado energético y las redes cerebrales muy complejas.El punto central une la señal orexinérgica, el núcleo noradrenérgico y la respuesta prolongada al estrés. Si recibe estímulos durante mucho tiempo, el cerebro puede perder parte de su equilibrio normal. Una respuesta útil a corto plazo puede volverse así poco adecuada y causar efectos en el sueño. El interés científico es real, pero los datos disponibles aún no permiten conclusiones clínicas. La prudencia ayuda, por tanto, a distinguir un mecanismo posible de un efecto ya probado en humanos. Los estudios sobre el estrés crónico y el eje noradrenérgico confirman la naturaleza compleja de este circuito [44][45][47].

10.3 Tribulus terrestris y memoria emocional: el papel de la noradrenalina

La noradrenalina mantiene el estado de vigilia, pero también participa en la formación de la memoria emocional. Cuando el locus coeruleus se activa, la libera en áreas como la amígdala y el hipocampo. La amígdala evalúa el peso emocional de los eventos, mientras que el hipocampo forma y consolida los recuerdos. De este modo, la señal puede reforzar la huella dejada por eventos importantes o vividos como una amenaza. El circuito orexina-locus coeruleus regula tanto el nivel de activación (arousal) como la forma en que registramos una experiencia. Algunos datos en células y animales sitúan al *Tribulus terrestris* en este campo de investigación. Los estudios indican un posible efecto sobre las señales químicas relacionadas con el estrés y la plasticidad sináptica. Este término indica la capacidad de los vínculos entre neuronas para cambiar con el tiempo. El tema va más allá de una simple acción sedante o estimulante de la planta. Se refiere a la forma en que el cerebro ordena y conserva la información con un valor emocional.Los datos no prueban que el producto mejore la memoria o el estado de ánimo en las personas. Solo indican una vía de investigación que requiere otras verificaciones. La memoria emocional depende de una red que une el núcleo noradrenérgico, la amígdala y los circuitos de

alerta. Un posible efecto sobre esta red concuerda con algunos modelos experimentales, pero no demuestra un uso terapéutico. La literatura básica confirma el papel del locus coeruleus en este circuito [45][48][49].

11. MTOR Y GLUTAMATO: CÓMO EL METABOLISMO REGULA LA TRANSMISIÓN EXCITATORIA

En el cerebro, una señal relacionada con la energía puede cambiar la fuerza de la transmisión excitatoria. Un papel central corresponde a mTOR (objetivo de rapamicina en mamíferos), una vía sensible a los nutrientes, la energía y el crecimiento. Esta vía regula la forma y la actividad de las sinapsis, los puntos de contacto entre neuronas. Si la red cambia, incluso el glutamato, el principal mensajero excitatorio, puede escapar al control normal. Este desequilibrio puede alterar la plasticidad de las neuronas y, en los casos más graves, causar excitotoxicidad. La excitotoxicidad es un daño causado por un estímulo demasiado fuerte o demasiado prolongado.En este contexto, los estudios evalúan el fitocomplejo del Tribulus terrestris como un posible regulador indirecto. El fitocomplejo es el conjunto de sustancias activas presentes en la planta. Algunos compuestos, entre ellos saponinas esteroideas, diosgenina y dioscina, han sido probados en modelos relacionados con AMPK y mTOR. Estas sustancias no "encienden" las neuronas de forma directa, pero pueden actuar sobre las señales celulares. Dichas señales guían el crecimiento, el cuidado de las células y la disminución de su actividad. Este aspecto es importante porque la señal excitatoria también depende del estado energético del tejido nervioso. Por lo tanto, no solo cuenta la liberación del mensajero químico entre las células. El metabolismo también contribuye a la calidad de la señal y a su control a lo largo del tiempo. Por ello, la planta se considera una posible ayuda para el equilibrio, no como un estimulante directo. El interés surge de los efectos contra el estrés oxidativo y la inflamación observados en modelos preclínicos. Estos modelos incluyen estudios realizados en células y animales [29][24][26].Otro punto se refiere a los astrocitos, células gliales que regulan el glutamato fuera de las células. De este modo, estas células ayudan a controlar el tono excitatorio total del tejido nervioso. Algunos estudios indican que mTOR puede influir en los astrocitos y en la homeostasis del glutamato. La homeostasis indica el mantenimiento de su equilibrio local [50][51][52]. Otros modelos muestran que la captación depende de transportadores y vías sensibles a la energía celular [53][54]. La misma vía puede, por tanto, ayudar en algunos casos y favorecer daños en otros. Si falta energía o aumenta el estrés, la relación entre liberación y recuperación cambia más fácilmente. El glutamato puede, por tanto, permanecer demasiado tiempo en el espacio extracelular. El entorno se vuelve así más frágil y puede empujar a las neuronas hacia una actividad excesiva y dañina.En el vínculo entre Tribulus y mTOR, por tanto, los estudios no plantean un estímulo directo. Algunos compuestos podrían, en cambio, favorecer una relación más estable entre la excitación y la defensa de las neuronas. Esta lectura concuerda con los datos preclínicos, pero aún falta una prueba clínica dirigida en humanos [29][24][26]. Esta visión ayuda también a interpretar los estudios sobre la protección nerviosa del Tribulus terrestris. En los modelos experimentales, los extractos han reducido algunos procesos relacionados con el estrés de las células. También han actuado sobre procesos conectados con la inflamación cerebral y la muerte de las neuronas. En caso de daño cerebral, mTOR puede influir tanto en la vida de las células como en el glutamato. De hecho, puede actuar sobre los receptores y los transportadores de este mensajero [29][25][26][27].Estos resultados no convierten al fitocomplejo en una cura neurológica ya probada. Sin embargo, indican que algunos de sus compuestos actúan sobre nodos biológicos de interés para la investigación. Por tanto, es necesario leer los datos con cautela y tener en cuenta sus limitaciones. La planta no sustituye a los tratamientos respaldados por pruebas sólidas, pero ofrece un modelo útil. Permite estudiar el vínculo entre alimentación, equilibrio redox y señales sinápticas. El equilibrio redox indica el control de los procesos que causan estrés oxidativo. El control del glutamato puede unir el metabolismo con la defensa de las neuronas. Por ahora, sin embargo, las posibles repercusiones siguen siendo principalmente experimentales. En la práctica, el metabolismo no regula solo el consumo y la producción de energía. También ayuda a establecer cuánto tiempo permanece activo un circuito y qué tan listo está para responder. Los puntos clave son:

- mTOR influye en el nacimiento y la estabilidad de las sinapsis excitatorias.

- La cantidad de glutamato depende también de la glía (células que ayudan y protegen a las neuronas).
- Un control metabólico alterado puede aumentar la actividad de las sinapsis.
- Los compuestos del Tribulus actúan, en teoría, como reguladores indirectos del circuito.

La cuestión no es la transmisión del glutamato considerada en general. Lo que importa es entender cómo el metabolismo de las células regula su fuerza y duración. Los dos pasos siguientes explican primero las sinapsis excitatorias y luego el papel de los astrocitos.

11.1 mTOR y transmisión glutamatérgica: el control de las sinapsis excitatorias

mTOR regula la transmisión glutamatérgica antes y después del paso de la señal en la sinapsis. Influye en la liberación presináptica y en la respuesta postsináptica en las células involucradas. La célula presináptica envía la señal, mientras que la postsináptica la recibe. En los modelos experimentales, el bloqueo de esta vía reduce el número o el efecto de las sinapsis excitatorias. También puede cambiar la presencia de los receptores que responden al glutamato. Por lo tanto, el metabolismo celular no solo proporciona energía, sino que regula con precisión el diálogo entre neuronas.Este paso ayuda a entender el posible papel del Tribulus terrestris. Los compuestos de la planta podrían actuar en redes donde el glutamato regula diversas funciones. Entre ellas se incluyen el arousal, la memoria y la respuesta al estrés. El arousal indica el estado de activación del sistema nervioso. Esta clave ayuda también a interpretar los estudios preclínicos sobre la protección de las neuronas. Según el modelo, la señal metabólica puede cambiar el estado de las sinapsis. Por lo tanto, no surge un único efecto de la planta sobre el cerebro. Los estudios plantean, en cambio, una acción sobre una red que une nutrientes, crecimiento y diálogo entre neuronas. La sinapsis, de hecho, es muy sensible a la cantidad de energía disponible. Si el sistema cambia, pueden variar tanto la excitabilidad como la calidad de la respuesta nerviosa. La planta debe verse, por tanto, como un posible regulador indirecto, no como un estímulo rápido y unívoco. El resultado depende de la red biológica en la que actúa el fitocomplejo. Este es el punto clave de la relación entre mTOR y glutamato. Los datos básicos muestran que esta vía condiciona de forma clara la transmisión glutamatérgica [55][53].

11.2 Astrocitos, GLT-1 y equilibrio del glutamato: por qué mTOR es importante

Los astrocitos no son células de soporte pasivas: regulan la eliminación del glutamato, es decir, su retirada del espacio extracelular, mediante transportadores como GLT-1 y GLAST, y contribuyen de manera decisiva al equilibrio de la sinapsis tripartita. mTOR participa en este control porque influye en el metabolismo astrocitario, la función mitocondrial y la capacidad de mantener estable el entorno extracelular. Cuando mTOR está hiperactivo, la captación de glutamato puede reducirse y el riesgo de excitotoxicidad aumenta.Este es un aspecto crucial para comprender por qué el *Tribulus terrestris* ha sido estudiado en modelos de neuroinflamación y daño cerebral: su interés no solo concierne a la neurona, sino también al contexto glial que sostiene o amplifica la transmisión. El razonamiento permite conectar el metabolismo energético con la salud de las redes neuronales y entender por qué un exceso de glutamato es problemático. Para el lector, la clave es sencilla: mTOR no solo regula el crecimiento, sino también el ecosistema sináptico. En este ecosistema, los astrocitos deciden cuánta excitación permanece en el circuito y cuánta se elimina rápidamente. El correcto funcionamiento de GLT-1 y GLAST es esencial para evitar acumulaciones dañinas de glutamato en el espacio extracelular. Esta regulación es una pieza importante de la neuroprotección y de la fisiología cerebral.El *Tribulus* se observa aquí como un posible modulador de un entorno más estable y menos excitotóxico, pero se trata todavía de una hipótesis por verificar en humanos. La complejidad glial hace que el panorama sea más rico, pero también más difícil de traducir a la práctica clínica. Las revisiones sobre astrocitos y mTOR confirman que esta vía tiene un papel tanto fisiológico como patológico [50][51][52][53].

12. GLUTAMATO, OREXINA Y LOCUS COERULEUS: EL CIRCUITO DEL AROUSAL Y DEL MIEDO

Cuando el cerebro pasa del reposo a la alerta, utiliza una red de glutamato, orexina y locus coeruleus. El glutamato es el principal neurotransmisor excitatorio

del cerebro, es decir, un mensajero que activa las neuronas. En esta red, el glutamato activa las células que producen orexina.La orexina es un neuropéptido (una molécula pequeña que regula las neuronas) y prepara al cuerpo para actuar. De este modo, sostiene los sistemas que regulan la vigilia, la atención y la respuesta ante amenazas. El locus coeruleus, por su parte, utiliza la noradrenalina como mensajero y aumenta el arousal (estado general de vigilancia).Este eje ayuda a comprender algunos datos sobre el Tribulus terrestris. Los cambios en el metabolismo y en la energía pueden, de hecho, influir en la respuesta al estrés. Sin embargo, estos datos no indican un efecto clínico directo de la planta sobre el miedo o la ansiedad.Los estudios muestran que la orexina responde al glutamato local y a los receptores glutamatérgicos no NMDA. Estos receptores transmiten la señal nerviosa de forma rápida [56,57].Otros trabajos indican que el locus coeruleus recibe señales glutamatérgicas monosinápticas, es decir, directas entre dos neuronas. Estas señales pueden activarlo rápidamente. También las vías desde la sustancia gris periacueductal, área relacionada con la defensa, pueden intensificar este estado [58,59].El vínculo con el Tribulus terrestris sigue siendo, por tanto, indirecto. Los investigadores estudian el fitocomplejo (conjunto de sustancias de la planta) como posible regulador de procesos metabólicos y químicos previos. No se trata, en cambio, de una intervención dirigida sobre el arousal o el miedo. El mecanismo tiene bases biológicas, pero aún se necesitan confirmaciones en seres humanos [2,24,25]. La cadena de señales comprende algunos pasos distintos, que aclaran el papel de cada elemento:

- El glutamato activa las neuronas que producen orexina y fortalece su señal.
- La orexina prepara los circuitos que regulan la vigilancia y la atención.
- El locus coeruleus utiliza la noradrenalina para difundir el estado de alerta.
- El miedo puede durar más tiempo cuando esta red permanece demasiado activa.

Este circuito muestra cómo una señal excitatoria puede producir vigilia, atención y una respuesta de defensa. Los tres pasos siguientes explican cómo el glutamato, la orexina y el locus coeruleus se activan y se refuerzan mutuamente.

12.1 Glutamato y orexina: el primer amplificador del estado de alerta

El glutamato es el principal neurotransmisor excitatorio del sistema nervioso central. Es también una de las señales más importantes que activan las neuronas orexinérgicas, es decir, aquellas que producen orexina. Cuando la señal glutamatérgica aumenta, estas neuronas se vuelven más activas. De este modo, pueden coordinar en poco tiempo toda la red del estado de alerta (arousal).Este mecanismo transforma una simple información excitatoria en un estado de actividad difusa en el cerebro. En el contexto del *Tribulus terrestris*, ayuda a comprender cómo los cambios en el metabolismo pueden influir en la vigilancia. Los mismos cambios pueden tener efectos también en la respuesta al estrés.El glutamato, sin embargo, no actúa solo. Se comunica con el sistema orexinérgico y con el noradrenérgico, que utiliza la noradrenalina como mensajero. Así nace un circuito que vincula energía, comportamiento y defensa. Este paso ayuda a interpretar el fitocomplejo en un marco neurofisiológico, es decir, vinculado a las funciones del sistema nervioso. No obstante, no permite atribuir al *Tribulus* un efecto directo sobre el glutamato en los seres humanos. Por tanto, el dato ofrece una base biológica interesante, pero no una prueba clínica definitiva.El mecanismo muestra además que el cerebro utiliza el glutamato como señal rápida para preparar el cuerpo. Explica también por qué un cambio en un neurotransmisor puede tener efectos amplios en el comportamiento. El *Tribulus* debe, por tanto, estudiarse dentro de redes complejas, no como una palanca única. La complejidad del circuito hace que el dato sea más interesante, pero también más difícil de explicar. Los trabajos de base confirman con claridad el diálogo entre glutamato, orexina y estado de alerta [56][57][58][59].

12.2 Locus coeruleus, miedo y generalización de la respuesta defensiva

El locus coeruleus no solo regula la vigilia, sino que también participa en el miedo y el aprendizaje emocional. Cuando recibe señales orexinérgicas y glutamatérgicas, aumenta la liberación de noradrenalina. De este modo, se vuelven más probables el estado de alerta, el *freezing* (inmovilidad defensiva) y la consolidación de recuerdos aversivos.

Este circuito ayuda a comprender cómo el cerebro transforma una amenaza en una respuesta defensiva estable. En el caso del *Tribulus terrestris*, algunos estudios preclínicos han examinado circuitos muy cercanos a esta red. Los datos sugieren una posible acción sobre la neuroinflamación y la resiliencia al estrés. La neuroinflamación es la activación de procesos inflamatorios en el tejido nervioso. Por su parte, la resiliencia indica la capacidad de adaptarse al estrés. Sin embargo, estos resultados no muestran un vínculo directo entre el *Tribulus* y el miedo. Más bien, sirven para situar el *arousal* (activación) en un marco más amplio. El locus coeruleus es un nodo central porque une la atención, la memoria emocional y la respuesta física. Por ello, tiene una gran relevancia tanto científica como informativa. También muestra cómo una señal metabólica puede llegar a los sistemas que regulan el miedo. Si el circuito permanece hiperactivo, un exceso de noradrenalina puede intensificar respuestas defensivas poco adecuadas al contexto. Por tanto, regular este eje es un proceso delicado e importante. El *Tribulus* se estudia, como mucho, como un posible regulador inicial, no como un tratamiento para el miedo. Esta distinción evita ir más allá de los límites de los datos disponibles actualmente. Los estudios sobre el locus coeruleus y el miedo confirman el puente entre el estado de alerta y la memoria defensiva [44][45][58][46].

12.3 Tribulus terrestris y trastornos de ansiedad: qué es plausible y qué no

Algunos lectores buscan el Tribulus terrestris para la ansiedad, el estrés o la inquietud. Sin embargo, es necesario distinguir cuidadosamente la plausibilidad biológica del uso clínico. Los circuitos glutamato-orexina-locus coeruleus regulan en parte la vigilancia y la respuesta de defensa. Cuando se vuelven hiperactivos, pueden favorecer la hiperactivación (iperarousal) y una mayor reactividad al estrés. La hiperactivación es un estado de actividad excesiva del sistema nervioso. De estos datos nace el interés por el Tribulus como posible regulador de algunos nodos neurofisiológicos.Sin embargo, no hay pruebas suficientes para utilizarlo como tratamiento de los trastornos de ansiedad. Los datos disponibles siguen siendo preclínicos y no respaldan promesas terapéuticas. Por lo tanto, el Tribulus no es un ansiolítico. Es un fitocomplejo estudiado en modelos donde el estrés y la neuroinflamación cambian a nivel molecular. La distancia entre estos resultados y el uso clínico en seres humanos sigue siendo amplia. El tema merece nuevos estudios, pero no permite conclusiones rápidas.Esta lectura responde a una pregunta común y mantiene la cautela requerida por los datos. Aquí es esencial distinguir los efectos plausibles de las posibles aplicaciones clínicas. De hecho, el cerebro es un sistema muy complejo y no ofrece atajos válidos para todos. Por lo tanto, el Tribulus puede formar parte del debate científico, pero no de las promesas fáciles. Incluso los trabajos más recientes sobre el miedo no respaldan un uso clínico directo de la planta [44][45][57][46].

13. NORADRENALINA Y CRH

La respuesta al estrés comienza cuando una señal de alarma llega al núcleo paraventricular, una zona del hipotálamo. Esta área recibe diversos estímulos y coordina la respuesta interna del cuerpo. Aquí, la noradrenalina puede activar las neuronas que producen CRH, siglas de hormona liberadora de corticotropina. El cerebro pasa así de la vigilancia a una señal hormonal que prepara al organismo.Este nodo vincula el arousal (estado general de alerta) con la vía que involucra a la hipófisis y las glándulas suprarrenales. En el caso del *Tribulus terrestris*, ayuda a contextualizar las hipótesis sobre el estrés y la adaptación. Sin embargo, no prueba un efecto directo de la planta sobre este sistema. Es necesario distinguir una posible ayuda en la adaptación de un verdadero efecto farmacológico sobre el eje del estrés.Los estudios aún no han demostrado con certeza este segundo efecto. Los datos disponibles sitúan al fitocomplejo (conjunto de sustancias de la planta) en una red muy compleja. En esta red, la noradrenalina, el hipotálamo y las hormonas se regulan entre sí.Los datos básicos muestran que la noradrenalina no actúa sola en el hipotálamo. Forma parte de una red que une señales de estímulo y adaptación. Algunos estudios experimentales indican que su actividad en el PVN, el núcleo paraventricular, puede favorecer la respuesta al estrés [60]. Otras investigaciones muestran que los receptores adrenérgicos alfa-1 y alfa-2 ayudan a regular la salida del sistema [61].La respuesta, por tanto, no funciona como un simple interruptor. El PVN recibe datos de los circuitos autónomos, de las emociones y de las señales del metabolismo. Luego los

transforma en una respuesta bien coordinada y limitada en el tiempo. Las vías de la noradrenalina activan la CRH y regulan la intensidad y la duración de la señal. El sistema puede así reaccionar al estímulo de la manera más adecuada.Para el *Tribulus terrestris*, este esquema ofrece únicamente una base para evaluar las hipótesis. El fitocomplejo debe estudiarse en los procesos de adaptación, sin deducir un efecto hormonal directo. Este eje puede ayudar a situar posibles efectos sobre la energía, la recuperación y la respuesta al estrés psicofísico. Por tanto, sigue siendo esencial distinguir un mecanismo posible de un beneficio real para la salud. Para seguir mejor los pasos siguientes, es útil recordar estos puntos:

- La noradrenalina puede favorecer la activación de la CRH en el núcleo paraventricular.
- La CRH es la primera señal hormonal de la respuesta al estrés.
- El circuito une la vigilancia, el sistema autónomo y el eje hormonal.
- Su actividad depende también de señales emocionales y metabólicas.

El primer paso es comprender cómo la noradrenalina transforma la alarma en una señal del hipotálamo. Esta señal activa la CRH. Luego, es necesario observar cómo el circuito se integra en la respuesta más amplia del cuerpo ante el estrés.

13.1 Noradrenalina y CRH: cómo el PVN inicia la respuesta al estrés

El núcleo paraventricular del hipotálamo transforma el estado de alarma en una señal hormonal. Cuando la noradrenalina llega al PVN, activa las neuronas que producen CRH. Así comienza la vía que involucra primero a la hipófisis y luego a las glándulas suprarrenales. Este paso une el *arousal* (estado general de alerta) con el eje HPA, es decir, hipotálamo-hipófisis-suprarrenal. Este puente ayuda a interpretar las hipótesis sobre el *Tribulus terrestris* relacionadas con el estrés, la inflamación y la adaptación. Sin embargo, no demuestra que la planta actúe de forma directa sobre la CRH en humanos. En cambio, describe el marco de los mecanismos que preceden a la respuesta hormonal. Además, el PVN no trabaja solo. Integra las señales del metabolismo, del sistema autónomo y de las emociones. Por tanto, la respuesta al estrés va más allá de la mera actividad nerviosa. Cuando el sistema funciona correctamente, la alerta es útil y permanece limitada en el tiempo. Si el control se altera, la respuesta puede volverse demasiado intensa o poco coordinada. Este proceso muestra cómo una señal de amenaza pone en marcha una serie ordenada de eventos hormonales. La CRH marca, por tanto, la transición entre el sistema nervioso y el sistema endocrino (la red que produce las hormonas). Una vez que la CRH se activa, la respuesta puede extenderse a todo el cuerpo. El vínculo entre la noradrenalina y la CRH es, pues, fundamental en la fisiología del estrés. Comprenderlo evita interpretaciones demasiado simplistas de las posibles relaciones entre la planta y los sistemas de adaptación. Algunas investigaciones básicas sobre el PVN y las neuronas de CRH confirman este puente noradrenérgico [60][47][49][61].

13.2 Eje HPA, cortisol y retroalimentación negativa: el control del estrés

El eje HPA inicia la respuesta al estrés, pero también ayuda a detenerla una vez que la amenaza ha pasado. El cortisol, producido al final de la vía, ejerce un freno de control que regula el sistema, denominado retroalimentación negativa. Actúa sobre el hipotálamo y la hipófisis, reduciendo la liberación de CRH y ACTH. Si el sistema funciona correctamente, el cuerpo regresa a la homeostasis (equilibrio interno). Sin embargo, si el estrés perdura, este freno puede alterarse y perder precisión. Esto explica por qué la respuesta debe ser breve y estar bien regulada. En el caso del *Tribulus terrestris*, las hipótesis se centran en la adaptación al estrés. No indican un efecto directo sobre el cortisol. El cuerpo utiliza esta hormona tanto para reaccionar como para limitar una respuesta excesivamente prolongada. Se trata, por tanto, de un punto clave en la fisiología del estrés. Si el control pierde eficacia, el sistema puede permanecer en alerta más tiempo del necesario. Este estado puede afectar al metabolismo, a las defensas inmunitarias y al bienestar general. Las hipótesis sobre esta planta sugieren posibles efectos en los procesos de adaptación, no una cura garantizada. Por ello, es esencial distinguir una posible acción de control de una terapia demostrada. Este marco ayuda a comprender el papel del eje HPA de forma más clara y realista. Algunos estudios sobre este mecanismo muestran cómo el estrés a largo plazo puede alterar el

control de la respuesta [62][63][64][65].

14. CRH Y CORTISOL: CÓMO EL ESTRÉS SE CONVIERTE EN UNA RESPUESTA HORMONAL

Cuando detecta una amenaza, el cerebro pone en marcha una serie precisa de reacciones en el cuerpo. En primer lugar, el hipotálamo libera CRH, la hormona liberadora de corticotropina. La CRH activa el eje hipotalámico-hipofisario-adrenal, que conecta el cerebro con las glándulas suprarrenales. De este modo, la señal nerviosa se convierte en una respuesta endocrina (basada en hormonas) que involucra a varios órganos.A continuación, la adenohipófisis (parte anterior de la hipófisis) libera ACTH, es decir, la hormona adrenocorticotropa. Esta hormona estimula la corteza suprarrenal para producir cortisol, el principal glucocorticoide relacionado con el estrés. El cortisol hace que haya más energía disponible, regula la inflamación y ayuda al cuerpo a reaccionar rápidamente. Sus efectos dependen de la cantidad, la duración de la señal y el retorno al equilibrio.Esta cadena también ayuda a comprender el posible papel del Tribulus terrestris, sin extraer conclusiones demasiado simplistas. La planta no regula directamente el cortisol y no es un remedio autónomo contra el estrés. Debe estudiarse dentro de un sistema donde la adaptación, el uso de la energía, la inflamación y las hormonas interactúan entre sí.Algunos estudios sobre saponinas (compuestos vegetales activos) y fitocomplejos indican ciertos efectos posibles. Estos efectos están relacionados con el estrés oxidativo, las señales celulares y la capacidad de adaptación [2][3]. Sin embargo, los datos no demuestran un beneficio clínico sobre el eje HPA (eje hipotalámico-hipofisario-adrenal). No obstante, explican por qué este tema sigue despertando interés en el mundo de la investigación.Para entender la respuesta al estrés, es necesario distinguir tres pasos interconectados. La CRH inicia la cadena, la ACTH la refuerza y el cortisol completa la respuesta. Si el sistema funciona correctamente, el cuerpo reacciona de forma eficaz y durante un tiempo limitado. Si el estímulo persiste, en cambio, el cuerpo permanece bajo una presión biológica continua.Esta condición puede influir en el sueño, las defensas inmunitarias, el uso de la energía y el estado de ánimo. En este contexto, el Tribulus se estudia dentro de procesos amplios, no como una solución aislada. De hecho, los estudios sobre el estrés muestran un estrecho vínculo entre el cerebro, las glándulas endocrinas y otros tejidos [62][63][64][65][66].

Esta parte explica cómo la señal de estrés se convierte en una respuesta hormonal completa. Los dos pasos separan el inicio de la cadena de su efecto final en el cuerpo.

14.1 CRH, ACTH y cortisol: la cascada endocrina del estrés

En el caso del Tribulus terrestris, esta cadena ayuda a evaluar las hipótesis biológicas. Sin embargo, no prueba efectos directos sobre el cortisol. Los estudios han examinado principalmente las saponinas y los fitosteroles (esteroles producidos por las plantas). Estas sustancias podrían actuar sobre la adaptación, la inflamación y el estrés oxidativo (daño causado por moléculas reactivas) [2][3]. No obstante, estos efectos no demuestran un cambio clínico del eje HPA. Un suplemento puede actuar sobre algunas funciones celulares sin alterar de manera relevante las hormonas en el cuerpo. Por ello, es necesario comprender primero el proceso fisiológico y luego evaluar sus posibles usos. La CRH es el primer eslabón de la respuesta hormonal al estrés. Pasa al sistema portal hipotálamo-hipofisario (red de vasos entre el hipotálamo y la hipófisis). Luego llega a la adenohipófisis y provoca la liberación de ACTH. Esta última actúa sobre la corteza suprarrenal y estimula la producción de cortisol. El cortisol lleva entonces la señal de adaptación a todo el cuerpo. Durante un estrés agudo, hace que la energía esté disponible y regula en poco tiempo muchos procesos en los órganos. La respuesta al estrés no es, por tanto, un evento aislado, sino una cadena bien coordinada. Los tiempos de la respuesta también desempeñan un papel central. La CRH aparece primero, la ACTH lleva la señal y el cortisol completa la cadena. Cuando el estímulo termina, el eje reduce su actividad y vuelve hacia la homeostasis (equilibrio interno del cuerpo). Si la actividad permanece alta, en cambio, el sistema puede funcionar peor y causar efectos biológicos desfavorables. Esta secuencia ayuda a estudiar la planta sin verla como un atajo contra el estrés. La cadena hormonal sigue siendo, por tanto, el punto de referencia para evaluar cualquier posible intervención de origen natural [62][63][64][65][66].

14.2 Cortisol e inmunidad: cuando el estrés se convierte en un factor crónico

Un eje HPA sometido a una tensión constante puede tener efectos clínicos en diversas funciones. Puede favorecer trastornos del sueño, cambios en el uso de la energía, inflamación y una disminución del bienestar general. La respuesta al estrés vincula así la experiencia personal con el riesgo de trastornos crónicos. En este contexto, el Tribulus terrestris se estudia como un fitocomplejo de posible interés. Sus sustancias pueden actuar sobre vías celulares relacionadas con la oxidación, la inflamación y la adaptación. Sin embargo, estos datos no prueban que puedan corregir un desequilibrio del cortisol [2][3]. El cortisol también regula normalmente las defensas inmunitarias. Limita el exceso de citoquinas (sustancias que dirigen la inflamación) y ayuda a controlar el eje HPA. Además, mantiene bajo control la inflamación de corta duración. Por lo tanto, no es una hormona dañina, sino una parte esencial de la respuesta de adaptación. Los problemas pueden comenzar cuando el estrés se vuelve crónico o los tejidos responden menos a los glucocorticoides. En estos casos, el control de las defensas puede disminuir y favorecer desequilibrios que perduran en el tiempo. Por ello, se requiere cautela para no atribuir a la planta efectos que los estudios no han probado. Las investigaciones describen sobre todo posibles acciones biológicas y usos tradicionales. No demuestran un uso seguro en enfermedades inmunitarias o endocrinas. No obstante, la relación entre el cortisol y la inmunidad sigue siendo importante. Si el estrés crónico altera las señales entre el cerebro y las hormonas, puede hacer que el cuerpo sea más frágil. El fitocomplejo sigue siendo, por tanto, un objeto de estudio, no una terapia definida. Su interés radica en ciertos mecanismos de adaptación integrados en un sistema más amplio [64][65].

15. QUADRO COMPARATIVO E SINTESI DELLE EVIDENZE

Esta síntesis organiza las pruebas presentes en la bibliografía proporcionada. Separa los estudios clínicos de los datos iniciales y de los resultados aún por confirmar.

Sintesi delle evidenze scientifiche

Año de publicación	Área estudiada	Qué indican los estudios
2014	Función sexual femenina	diversos estudios clínicos indican posibles beneficios en el deseo y en las puntuaciones de la función sexual [4]
2017	Fertilidad masculina	los datos varían y no confirman efectos clínicos convincentes sobre la testosterona y los parámetros seminales [16]
2019	Estrés oxidativo e inflamación	los modelos experimentales indican una posible defensa biológica, pero falta una confirmación clínica directa [29]
2022	Deporte y recuperación	los estudios en atletas muestran resultados variables sobre los valores biológicos y el rendimiento [13]
2023	Metabolismo y lípidos	los datos indican un posible efecto sobre las vías del metabolismo, pero provienen sobre todo de estudios preclínicos [18]
2025	Neuroinflamación	un extracto de Tribulus terrestris ha mostrado señales preclínicas de defensa frente a la neuroinflamación [24]

2026	Disfunción eréctil	un metaanálisis que ha reunido varios estudios clínicos aleatorizados indica una mejora de la función eréctil [6]

16. SINTESI EDITORIALE E CONCLUSIONI

LECTURA EDITORIAL DE LA EVIDENCIA

En los estudios que hemos examinado, las pruebas más sólidas se refieren a la función sexual. Hemos encontrado datos aún iniciales sobre el metabolismo, el sistema nervioso y la inflamación. Los ensayos clínicos son más coherentes al evaluar el deseo, la función sexual y aspectos del bienestar. Por el contrario, los datos sobre la testosterona nos han parecido menos claros y más variables. Al leer los estudios experimentales, hemos observado que el Tribulus terrestris podría actuar sobre el estrés oxidativo, la inflamación y el equilibrio celular.

Las limitaciones que hemos encontrado se deben principalmente a la variabilidad de los extractos, las diferentes dosis y la corta duración de los estudios. Además, muchos datos sobre los mecanismos provienen de modelos animales o celulares. Incluso cuando los datos nos han parecido interesantes, consideramos que el uso clínico requiere cautela. Hemos observado que los resultados no siempre se confirman y pueden variar entre diferentes grupos.

NOTA CRÍTICA FINAL

Las pruebas que hemos examinado nos exigen mayor cautela en comparación con muchas síntesis dirigidas al gran público. Los datos más sólidos nos indican un posible papel en algunos aspectos de la función sexual. Sin embargo, muchas otras hipótesis surgen de estudios en células, animales o extractos difíciles de comparar. Por lo tanto, sigue existiendo una distancia entre el efecto biológico observado en el laboratorio y el beneficio real para las personas. Hemos notado que los estudios utilizan dosis, productos, grupos y resultados diferentes. Estas diferencias nos dificultan obtener una síntesis única.Otro límite que hemos encontrado se refiere al paso de los mecanismos biológicos a los beneficios reales. AMPK, mTOR, óxido nítrico, orexina y cortisol forman vías coherentes entre sí. Sin embargo, a menudo los estudios sobre estas vías permanecen lejos de la práctica clínica. Un mecanismo posible, por sí solo, no prueba la presencia de un efecto terapéutico. Además, no siempre nos queda claro qué parte del producto produce el beneficio. El efecto puede depender de la planta entera, de una parte del extracto o de otros factores. Por ello, consideramos que sigue siendo fundamental la calidad de los métodos utilizados en los estudios.Los principales límites que hemos identificado incluyen muestras pequeñas, estudios breves, pocos datos a lo largo del tiempo y productos poco uniformes. Estos factores hacen que las conclusiones sean menos sólidas y no nos permiten dar indicaciones definitivas. La síntesis más correcta debe, por tanto, mantenerse cautelosa y apegada a las pruebas. El Tribulus terrestris tiene bases científicas reales y un número creciente de estudios. Sin embargo, todavía deja abiertas muchas preguntas importantes. Consideramos que es necesario evaluarlo en función de las pruebas, sin dar a los datos parciales un peso mayor del que tienen.

CONCLUSIONES Y SÍNTESIS EDITORIAL

El Tribulus terrestris sigue siendo, en nuestra opinión, una planta de gran interés para la investigación. Al leer los estudios recopilados aquí, vemos cómo su estudio aúna tradición, dieta, funciones corporales e investigación experimental. No lo consideramos un remedio con un solo efecto, sino un fitocomplejo (conjunto de sustancias activas). Su acción cambia según la calidad del extracto, las sustancias presentes y el contexto observado. Por ello, consideramos que no debe describirse solo como un estímulo para las hormonas. De hecho, las pruebas nos muestran un panorama más amplio y aún no del todo claro.En el ámbito clínico, los datos más útiles que hemos encontrado se refieren sobre todo a la función sexual. Algunos estudios en mujeres reportan beneficios para el deseo, la excitación y el grado de satisfacción. En los hombres, en cambio, hemos visto resultados más variables y el beneficio no siempre aparece. La testosterona, a menudo el centro de la publicidad, no aumenta de forma fiable y constante en los ensayos que hemos examinado. Por tanto, la planta no nos

parece una cura válida para todos. Sin embargo, podría ofrecer ayuda en casos seleccionados cuidadosamente.La investigación que hemos leído observa también posibles efectos sobre el metabolismo, el estrés oxidativo, la inflamación y la defensa de las neuronas. El estrés oxidativo indica un exceso de moléculas reactivas que puede dañar las células. Vías como AMPK, mTOR, óxido nítrico, orexina y cortisol pueden explicar parte de los efectos observados. Sin embargo, muchos datos provienen de estudios realizados en células o animales. Por tanto, no podemos utilizarlos de inmediato para decidir cómo tratar a las personas. Estos trabajos no prueban una terapia, sino que indican hipótesis biológicas coherentes que deben estudiarse mejor.El Tribulus terrestris nos muestra cómo la ciencia moderna puede estudiar una planta utilizada durante siglos. Las pruebas que hemos analizado no tienen todas el mismo peso: algunas son sólidas, otras débiles o inciertas. El tema requiere, por tanto, una lectura seria, vinculada al metabolismo, la dieta y el control de las hormonas. Vemos la planta todavía en el centro de un campo de investigación vivo. También nos ayuda a entender el vínculo entre el uso antiguo y la investigación moderna. Pero no debemos confundir hipótesis útiles con datos ciertos.

Aggiornato al 17/11/2026. Questo contenuto riflette una sintesi divulgativa delle evidenze scientifiche al momento della pubblicazione e non sostituisce il parere medico.

17. TRANSPARENCIA Y RESPONSABILIDAD CIENTÍFICA

La Inteligencia Artificial se ha empleado exclusivamente como herramienta de apoyo editorial y documental. Todos los contenidos, las interpretaciones, las citas bibliográficas y las conclusiones han sido verificados, revisados y aprobados por el autor, quien asume la plena responsabilidad científica de los mismos.

El manuscrito ha sido además sometido a una revisión por pares (peer review) independiente antes de su publicación.

Para garantizar la máxima transparencia, el historial completo del artículo, incluidas las fechas de envío, revisión, aceptación y publicación, así como la información sobre el proceso de revisión por pares, está disponible en la página dedicada al Historial del artículo.

18. RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

[1] **Herbs at a Glance: Tribulus**
2024
NIH
DOI:
https://www.nccih.nih.gov/health/providers/digest/herbs-to-know-about/

[2] **Promising phytopharmacology, nutritional potential, health benefits, and traditional usage of Tribulus terrestris L. herb**
Saeed et al., 2024
Heliyon
DOI: https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e25549

[3] **A review of traditional pharmacological uses, phytochemistry, and pharmacological activities of Tribulus terrestris**
Zhu et al., 2017
Chemistry Central Journal
DOI: https://doi.org/10.1186/s13065-017-0289-x

[4] **Tribulus terrestris for treatment of sexual dysfunction in women: randomized double-blind placebo-controlled study**
Kamenov Z et al., 2014
Advances in Sexual Medicine
DOI: https://doi.org/10.1186/2008-2231-22-40

[5] **Evaluation of the efficacy and safety of Tribulus terrestris in male sexual dysfunction—A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial**
Kamenov et al., 2017
Maturitas
DOI: https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2017.01.011

[6] **Tribulus terrestris for management of patients with erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis of randomized trials**
Suharyani et al., 2026
International Journal of Impotence Research
DOI: https://doi.org/10.1038/s41443-025-01086-7

[7] **A systematic review and meta-analysis on the effectiveness and safety of Tribulus Terrestris in male fertility problems: examining semen parameters and erectile function**
Maleki-Saghooni et al., 2020
Italian Journal of Gynaecology and Obstetrics
DOI: https://doi.org/10.36129/jog.32.04.04

[8] **Testosterone Boosters Fact Sheet for Health Professionals**
2024
NIH
DOI: https://ods.od.nih.gov/factsheets/TestosteroneBoosters-HealthProfessional/

[9] **Effects of Tribulus (Tribulus terrestris L.) Supplementation on Erectile Dysfunction and Testosterone Levels in Men—A Systematic Review of Clinical Trials**
Vilar Neto et al., 2025
Nutrients
DOI: https://doi.org/10.3390/nu17071275

[10] **Effects of Tribulus terrestris saponins on exercise performance in overtraining rats and the underlying mechanisms**
Yin et al., 2016
Canadian Journal of Physiology and Pharmacology
DOI: https://doi.org/10.1139/cjpp-2016-0086

[11] **Tribulus terrestris extracts alleviate muscle damage and promote anaerobic performance of trained male boxers and its mechanisms: Roles of androgen, IGF-1, and IGF binding protein-3**
Ma et al., 2017
Journal of Sport and Health Science
DOI: https://doi.org/10.1016/j.jshs.2015.12.003

[12] **Effect of *Tribulus terrestris* L. supplementation on Exercise-Induced Oxidative Stress and Delayed Onset Muscle Soreness Markers: A Pilot Study**
Ataei et al., 2023
Journal of Dietary Supplements
DOI: https://doi.org/10.1080/19390211.2022.2120147

[13] **6-Week Supplementation with Tribulus terrestris L. to Trained Male CrossFit® Athletes on Muscle, Inflammation, and Antioxidant Biomarkers: A Randomized, Single-Blind, Placebo-Controlled Trial**
Fernández-Lázaro et al., 2022
International Journal of Environmental Research and Public Health
DOI: https://doi.org/10.3390/ijerph192316158

[14] **Clinical Assessment of Tribulus terrestris Extract in the Treatment of Female Sexual Dysfunction**
Gama et al., 2014
Clinical Medicine Insights: Women's Health
DOI: https://doi.org/10.4137/CMWH.S17853

[15] **Effect of Tribulus Terrestris in the Treatment of Female Sexual Dysfunction and Clitoral Vascularization. Results of a Randomized Study Comparing Two Different Dosage Regimes**
Vale et al., 2021
Journal of Sex & Marital Therapy
DOI: https://doi.org/10.1080/0092623X.2021.1938764

[16] **Prospective Analysis on the Effect of Botanical Medicine (*Tribulus terrestris*) on Serum Testosterone Level and Semen Parameters in Males with Unexplained Infertility**
Roaiah et al., 2017
Journal of Dietary Supplements
DOI: https://doi.org/10.1080/19390211.2016.1188193

[17] **Dioscin promotes autophagy by regulating the AMPK-mTOR pathway in ulcerative colitis**
Li et al., 2022
Immunopharmacology and Immunotoxicology
DOI: https://doi.org/10.1080/08923973.2022.2037632

[18] **Effect of Diosgenin on Nonalcoholic Fatty Liver Disease Induced by High-Fat Diet in Rats Through the mTOR/SREBP-1c/HSP60/MCAD/SCAD Signaling Pathway**
Chen SW et al., 2023
Zhongguo Zhong Yao Za Zhi, 2023, 48(19):5304-5314.
DOI: https://doi.org/10.19540/j.cnki.cjcmm.20230601.705

[19] **Dioscin Ameliorates Experimental Autoimmune Thyroiditis via the mTOR and TLR4/NF-kB Signaling**
Zhang et al., 2023
Drug Design, Development and Therapy
DOI: https://doi.org/10.2147/dddt.s410901

[20] **Dioscin Improves Pyroptosis in LPS-Induced Mice Mastitis by Activating AMPK/Nrf2 and Inhibiting the NF-kB Signaling Pathway**
Ran et al., 2020
Oxidative Medicine and Cellular Longevity
DOI: https://doi.org/10.1155/2020/8845521

[21] **Diosgenin ameliorates palmitic acid-induced lipid accumulation via AMPK/ACC/CPT-1A and SREBP-1c/FAS signaling pathways in LO2 cells**
Fang et al., 2019
BMC Complementary and Alternative Medicine
DOI: https://doi.org/10.1186/s12906-019-2671-9

[22] **Diosgenin Targets CaMKK2 to Alleviate Type II Diabetic Nephropathy through Improving Autophagy, Mitophagy and Mitochondrial Dynamics**
Zhong et al., 2023
Nutrients
DOI: https://doi.org/10.3390/nu15163554

[23] **Diosgenin prevents high-fat diet-induced rat non-alcoholic fatty liver disease through the AMPK and LXR signaling pathways**
Cheng et al., 2017
International Journal of Molecular Medicine
DOI: https://doi.org/10.3892/ijmm.2017.3291

[24] **Dietary Supplement With Tribulus terrestris L. Extract Exhibits Protective Effects on Neuroinflammation**
Gao et al., 2025
Molecular Nutrition & Food Research
DOI: https://doi.org/10.1002/mnfr.70006

[25] **Tribuli Fructus alleviates 1-methyl-4-phenyl 1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP)-induced Parkinson's disease by suppressing neuroinflammation via JNK signaling**
Kim et al., 2024
Metabolic Brain Disease
DOI: https://doi.org/10.1007/s11011-024-01498-2

[26] **Supplementation with Tribulus Terrestris Extract Exhibits Protective Effects on MCAO Rats via Modulating Inflammation-Related Metabolic and Signaling Pathways**
Zhang et al., 2023
ACS Omega
DOI: https://doi.org/10.1021/acsomega.2c06625

[27] **Neuroprotective Effect of Dioscin against Parkinson's Disease via Adjusting Dual-Specificity Phosphatase 6 (DUSP6)-Mediated Oxidative Stress**
Mao et al., 2022
Molecules
DOI: https://doi.org/10.3390/molecules27103151

[28] **Diosgenin reduces phosphodiesterase 3B (PDE3B) through AMP-activated protein kinase/ mechanistic target of rapamycin (AMPK/mTOR) signaling pathway to ameliorate streptozotocin-induced pancreatic b-cell apoptosis and dysfunction**
Ma et al., 2022
Bioengineered
DOI: https://doi.org/10.1080/21655979.2021.2023996

[29] **Tribulusterine Containing Tribulus terrestris Extract Exhibited Neuroprotection Through Attenuating Stress Kinases Mediated Inflammatory Mechanism: In Vitro and In Vivo Studies**
Ranjithkumar R et al., 2019
Neurochemical Research
DOI: https://doi.org/10.1007/s11064-019-02768-7

[30] **Inhibition of the AMPK/nNOS pathway for neuroprotection in stroke**
Khan et al., 2016
Neural Regeneration Research
DOI: https://doi.org/10.4103/1673-5374.179039

[31] **Anxiolytic and Antidepressant Effects of Tribulus terrestris Ethanolic Extract in Scopolamine-Induced Amnesia in Zebrafish: Supported by Molecular Docking Investigation Targeting Monoamine Oxidase A**
Bouabdallah et al., 2024
Pharmaceuticals
DOI: https://doi.org/10.3390/ph17091208

[32] **Synergistic effect of Celastrus paniculatus and Tribulus terrestris against chronic immobilisation stress-induced memory impairment, BDNF level and neuroinflammation**
Baraka et al., 2025
Journal of Applied Pharmaceutical Science
DOI: https://doi.org/10.7324/japs.2025.172799

[33] **Oxidative stress induces phosphorylation of neuronal NOS in cardiomyocytes through AMP-activated protein kinase (AMPK)**
Kar et al., 2015
Biochemical and Biophysical Research Communications
DOI: https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2015.02.113

[34] **AMP-activated protein kinase and nitric oxide regulate the glucose sensitivity of ventromedial hypothalamic glucose-inhibited neurons**
Murphy et al., 2009
American Journal of Physiology-Cell Physiology
DOI: https://doi.org/10.1152/ajpcell.00127.2009

[35] **Blocking a vicious cycle nNOS/peroxynitrite/AMPK by S-nitrosoglutathione: implication for stroke therapy**
Khan et al., 2015
BMC Neuroscience
DOI: https://doi.org/10.1186/s12868-015-0179-x

[36] **Reducing neuronal nitric oxide synthase (nNOS) expression in the ventromedial hypothalamus (VMH) increases body weight and blood glucose levels while decreasing physical activity in female mice**
Hirschberg et al., 2024
DOI: https://doi.org/10.1101/2024.05.15.594324

[37] **Endogenous Nitric Oxide Inhibits, Whereas Awakening Stimuli Increase, the Activity of a Subset of Orexin Neurons**
Yamakawa et al., 2018
Biological and Pharmaceutical Bulletin
DOI: https://doi.org/10.1248/bpb.b18-00633

[38] **Nitric Oxide Mediates Selective Degeneration of Hypothalamic Orexin Neurons through Dysfunction of Protein Disulfide Isomerase**
Obukuro et al., 2013
Journal of Neuroscience
DOI: https://doi.org/10.1523/jneurosci.0595-13.2013

[39] **A Functional Link between AMPK and Orexin Mediates the Effect of BMP8B on Energy Balance**
Martins et al., 2016
Cell Reports
DOI: https://doi.org/10.1016/j.celrep.2016.07.045

[40] **Orexin-A Infusion in the Locus Ceruleus Triggers Norepinephrine (NE) Release and NE-Induced Long-Term Potentiation in the Dentate Gyrus**
Walling et al., 2004
The Journal of Neuroscience
DOI: https://doi.org/10.1523/jneurosci.1587-04.2004

[41] **Orexin A activates locus coeruleus cell firing and increases arousal in the rat**
Hagan et al., 1999
Proceedings of the National Academy of Sciences
DOI: https://doi.org/10.1073/pnas.96.19.10911

[42] **Morphological study of orexin neurons in the hypothalamus of the Long–Evans rat, with special reference to co-expression of orexin and NADPH-diaphorase or nitric oxide synthase activities**
Cheng et al., 2003
Neuroscience Research
DOI: https://doi.org/10.1016/s0168-0102(03)00026-9

[43] **Extracellular Calcium Contributes to Orexin-Induced Postsynaptic Excitation of the Rat Locus Coeruleus Neurons**
Kourosh-Arami et al., 2022
International Journal of Peptide Research and Therapeutics
DOI: https://doi.org/10.1007/s10989-022-10379-0

[44] **Orexin modulates behavioral fear expression through the locus coeruleus**
Soya et al., 2017
Nature Communications
DOI: https://doi.org/10.1038/s41467-017-01782-z

[45] **Orexin/hypocretin system modulates amygdala-dependent threat learning through the locus coeruleus**
Sears et al., 2013
Proceedings of the National Academy of Sciences
DOI: https://doi.org/10.1073/pnas.1320325110

[46] **Properties and modulation of excitatory inputs to the locus coeruleus**
Barcomb et al., 2022
The Journal of Physiology
DOI: https://doi.org/10.1113/jp283605

[47] **Role of paraventricular nucleus projecting norepinephrine/epinephrine neurons in acute and chronic stress**
Flak et al., 2014
European Journal of Neuroscience
DOI: https://doi.org/10.1111/ejn.12587

[48] **Astrocytes Amplify Neuronal Dendritic Volume Transmission Stimulated by Norepinephrine**
Chen et al., 2019
Cell Reports
DOI: https://doi.org/10.1016/j.celrep.2019.11.092

[49] **Regulation of corticotropin releasing hormone neuronal network activity by noradrenergic stress signals**
Gouws et al., 2022
The Journal of Physiology
DOI: https://doi.org/10.1113/jp283328

[50] **Astrocytic Glutamate Uptake and Signaling as Novel Targets for Antiepileptogenic Therapy**
Peterson AR et al., 2020
Frontiers in Neurology. 2020;11:1006.
DOI: https://doi.org/10.3389/fneur.2020.01006

[51] **Physiological and Pathological Role of mTOR Signaling in Astrocytes**
Hochmuth et al., 2025
Neurochemical Research
DOI: https://doi.org/10.1007/s11064-024-04306-6

[52] **MTOR Promotes Astrocyte Activation and Participates in Neuropathic Pain through an Upregulation of RIP3**
Dong et al., 2025
Neurochemical Research
DOI: https://doi.org/10.1007/s11064-025-04341-x

[53] **SLC38A10 Regulate Glutamate Homeostasis and Modulate the AKT/TSC2/mTOR Pathway in Mouse Primary Cortex Cells**
Tripathi et al., 2022
Frontiers in Cell and Developmental Biology
DOI: https://doi.org/10.3389/fcell.2022.854397

[54] **Activation of glutamate transporters in the locus coeruleus paradoxically activates descending inhibition in rats**
Hayashida et al., 2010
Brain Research
DOI: https://doi.org/10.1016/j.brainres.2009.12.086

[55] **Genetic inactivation of mTORC1 or mTORC2 in neurons reveals distinct functions in glutamatergic synaptic transmission**
McCabe et al., 2020
eLife
DOI: https://doi.org/10.7554/elife.51440

[56] **Hypocretin/Orexin Excites Hypocretin Neurons via a Local Glutamate Neuron: A Potential Mechanism for Orchestrating the Hypothalamic Arousal System**
Li Y et al., 2002
Neuron. 2002;36(6):1169-1181.
DOI: https://doi.org/10.1016/s0896-6273(02)01132-7

[57] **Activation of Orexin Neurons by Non-NMDA Glutamate Receptors Evidenced by c-Fos Immunohistochemistry**
Eyigor O et al., 2010
Endocrine. 2010;37(1):167-172.
DOI: https://doi.org/10.1007/s12020-009-9284-x

[58] **Monosynaptic Glutamatergic Activation of Locus Coeruleus and Other Lower Brainstem Noradrenergic Neurons by C1 Cells in Mice**
Holloway BB et al., 2013
Journal of Neuroscience. 2013;33(48):18792-18805.
DOI: https://doi.org/10.1523/jneurosci.2916-13.2013

[59] **Glutamatergic Periaqueductal Gray Projections to the Locus Coeruleus Orchestrate Adaptive Arousal States in Threatening Contexts**
Wang et al., 2026
Neuroscience Bulletin
DOI: https://doi.org/10.1007/s12264-025-01491-4

[60] **Noradrenergic Activation in the Paraventricular Nucleus During Acute and Repeated Immobilization Stress: An In Vivo Microdialysis Study**
Pacak K et al., 1992
Brain Research. 1992;589(1):91-96.
DOI: https://doi.org/10.1016/0006-8993(92)91165-b

[61] **Relationship of Alpha-1- and Alpha-2-Adrenergic-Binding Sites to Regions of the Paraventricular Nucleus of the Hypothalamus Containing Corticotropin-Releasing Factor and Vasopressin Neurons**
Cummings et al., 2008
Neuroendocrinology
DOI: https://doi.org/10.1159/000124965

[62] **ACTH and cortisol responses to CRH in acute, subacute, and prolonged critical illness: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover cohort study**
Peeters et al., 2018
Intensive Care Medicine
DOI: https://doi.org/10.1007/s00134-018-5427-y

[63] **Continuous Administration of Human Corticotropin-Releasing Hormone in the Absence of Glucocorticoid Feedback in Man**
Ur et al., 2008
Neuroendocrinology
DOI: https://doi.org/10.1159/000126840

[64] **The Role of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis in Depression Across the Female Reproductive Life Cycle: Current Knowledge and Future Directions**
Hantsoo L et al., 2023
Frontiers in Endocrinology. 2023;14:1295261.
DOI: https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1295261

[65] **Chronic Stress and Autoimmunity: The Role of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis and Cortisol Dysregulation**
Núñez SG et al., 2025
International Journal of Molecular Sciences. 2025;26(20):9994.
DOI: https://doi.org/10.3390/ijms26209994

[66] **Defining a serum cortisol cutoff level post-CRH stimulation for diagnosing ACTH deficiency: A retrospective study validated by a nationwide registry**
Izuchi et al., 2026
Frontiers in Endocrinology
DOI: https://doi.org/10.3389/fendo.2026.1741709

[67] **Elevated Gene Expression of Glutamate Receptors in Noradrenergic Neurons of the Locus Coeruleus in Major Depression**
Chandley MJ et al., 2014
International Journal of Neuropsychopharmacology. 2014;17(10):1569-1578.
DOI: https://doi.org/10.1017/s1461145714000662

[68] **Dietary therapy restores glutamatergic input to orexin/hypocretin neurons after traumatic brain injury in mice**
Elliott et al., 2018
Sleep
DOI: https://doi.org/10.1093/sleep/zsx212

[69] **AlgaEcklonia bicyclis,Tribulus terrestris, and Glucosamine Oligosaccharide Improve Erectile Function, Sexual Quality of Life, and Ejaculation Function in Patients with Moderate Mild-Moderate Erectile Dysfunction: A Prospective, Randomized, Placebo-Controlled, Single-Blinded Study**
Sansalone et al., 2014
BioMed Research International
DOI: https://doi.org/10.1155/2014/121396