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

ORIGINAL RESEARCH
Volume 1, Numero 4, novembre 2026
ISSN 2845-7269

Tribulus terrestris: proprietà, integrazione e patologie trattate approfondite

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

1 Biologo nutrizionista, Italy
2 Ricercatore indipendente, Italy

ONLINE ARTICLE

ARTICLE INFORMATION

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

DOI 10.68559/lsh.2026.236.it

1. ABSTRACT

Il Tribulus terrestris è una pianta che negli ultimi anni ha attirato molto interesse. Questo interesse nasce dall'uso antico, dal mercato degli integratori e dai nuovi studi clinici e sperimentali. È una pianta erbacea annuale: nasce, cresce e chiude il suo ciclo di vita entro un anno. Fa parte delle Zygophyllaceae e cresce nelle zone del Mediterraneo, dei tropici e dei subtropici. Da secoli, varie forme di medicina tradizionale usano questa pianta per scopi tra loro molto diversi. La scienza studia il fitocomplesso, cioè l'insieme delle sostanze attive, e non una sola sostanza. Le molecole più studiate sono le saponine steroidee, sostanze delle piante simili ad alcuni steroidi. La pianta contiene anche flavonoidi, fitosteroli e altre sostanze che si formano nel suo metabolismo. Perciò, gli effetti possono variare in base all'estratto, alla sua qualità e al modo d'uso. Nei testi divulgativi, si propone spesso il Tribulus per aumentare testosterone, desiderio, vitalità o metabolismo. Gli studi, però, danno un quadro meno chiaro: alcuni dati sono utili, altri restano ancora incerti. Occorre distinguere proprietà della pianta, uso negli integratori, possibili usi clinici e limiti delle prove. L'articolo spiega come agisce il fitocomplesso e quando può avere senso scegliere un suo integratore. Esamina anche AMPK (sensore dell'energia cellulare) e mTOR (via che regola la crescita cellulare). Valuta poi il ruolo di ossido nitrico, orexina e cortisolo nei possibili effetti della pianta. Nel loro insieme, queste vie aiutano a leggere e a capire meglio i dati che abbiamo oggi. In sintesi, ecco i punti chiave che approfondiremo, uno per uno, nelle parti che seguono:

- Fitocomplesso vegetale con saponine, flavonoidi e fitosteroli attivi.
- Uso tradizionale legato a vitalità, diuresi e benessere sessuale.
- Prove umane variabili su testosterone, desiderio e funzione sessuale.
- La qualità dell'estratto è essenziale per ottenere risultati affidabili.
- Le vie mTOR, AMPK e dello stress spiegano parte degli effetti.

MISSION

LIFE Science Hub – Journal of Science nasce con l'obiettivo di rendere accessibile il sapere scientifico senza rinunciare a rigore metodologico, qualità delle fonti e autorevolezza dei contenuti. La rivista promuove la diffusione della conoscenza nelle scienze della salute, della nutrizione, della medicina e della longevità, creando un ponte tra il mondo della ricerca e la società.

Attraverso articoli, revisioni, approfondimenti e contributi di esperti, il Journal valorizza la medicina e la scienza basate sulle evidenze, favorendo una corretta interpretazione dei dati scientifici e contrastando la disinformazione. Ogni contenuto è sviluppato con l'obiettivo di tradurre la complessità della ricerca in informazioni comprensibili, utili e applicabili, mantenendo intatti i principi di accuratezza, trasparenza e indipendenza scientifica.

Libera da condizionamenti politici, industriali e commerciali, la rivista si propone come uno spazio editoriale autorevole e indipendente, dedicato alla promozione della cultura scientifica, dell'aggiornamento professionale e della crescita della consapevolezza sanitaria nella popolazione.

2. LE PROPRIETÀ DEL TRIBULUS TERRESTRIS

Le proprietà del Tribulus terrestris dipendono dal suo fitocomplesso, cioè dall'insieme delle sostanze presenti nella pianta. Non dipendono quindi da una sola molecola. Il fitocomplesso comprende saponine steroidee, flavonoidi, fitosteroli e altri metaboliti secondari (sostanze prodotte dalla pianta).I flavonoidi sono composti vegetali con varie attività biologiche. I fitosteroli, invece, hanno una forma simile a quella del colesterolo. Ogni gruppo può contribuire in modo diverso agli effetti rilevati. Per questo, gli estratti non sono tutti uguali. Possono cambiare la materia prima, il metodo di produzione e la titolazione (quantità definita del composto attivo) [1][2][3].Per valutare queste proprietà, occorre distinguere gli usi tradizionali dagli studi su cellule, animali ed esseri umani. Un effetto visto con un estratto standard non vale in modo automatico per ogni prodotto disponibile.Queste differenze aiutano anche a leggere i dati sull'integrazione con Tribulus terrestris. Uno studio randomizzato (con assegnazione casuale) ha coinvolto donne con disfunzione sessuale. La dose di 7,5 mg al giorno per 4 settimane ha migliorato il punteggio totale della FSFI. La FSFI, cioè il Female Sexual Function Index, misura vari aspetti della funzione sessuale femminile. Tra le 60 partecipanti che hanno completato il trattamento, sono migliorati anche alcuni aspetti specifici [4].Le sintesi cliniche sulla disfunzione erettile riportano però risultati non uniformi. L'esito cambia molto in base alla qualità dell'estratto e al metodo usato nello studio [5][6][7]. La pianta non è quindi un rimedio valido per tutti. Mostra varie attività possibili, ma alcune richiedono ancora prove più solide e coerenti [8][2]. Le principali aree di studio sono queste:

- Gli studi valutano gli estratti ricchi di saponine soprattutto per i loro effetti sulla funzione sessuale.
- Alcuni composti hanno un'azione antiossidante, cioè aiutano a ridurre i danni causati dai radicali liberi.
- Gli studi valutano le parti ricche di diosgenina e dioscina per i possibili effetti sul metabolismo.
- Le differenze tra gli estratti rendono difficile un confronto diretto tra i risultati dei vari studi.
- I risultati più solidi dipendono dalla dose, dal prodotto usato e dal contesto clinico.

I tre H3 seguenti aiutano a leggere le proprietà del Tribulus terrestris da tre punti di vista: composizione, usi tradizionali e rapporto con le prove cliniche.

2.1 Cos'è il Tribulus terrestris e perché è considerato un fitocomplesso

Il Tribulus terrestris non contiene una sola sostanza attiva. La pianta riunisce varie classi di composti, che possono agire insieme. Per questo viene definita un fitocomplesso. Il suo profilo comprende saponine steroidee, flavonoidi, fitosteroli e alcaloidi (composti vegetali con azoto). Comprende anche altri metaboliti secondari, cioè sostanze prodotte dalla pianta. Questa definizione evita di legare ogni effetto a una sola molecola. Le varie parti del fitocomplesso possono infatti agire su processi diversi. Alcune sono legate ai sistemi endocrini, che regolano gli ormoni, e al metabolismo. Altre sono studiate per la difesa dallo stress ossidativo o per il controllo dell'infiammazione. Anche gli studi mostrano che i prodotti in commercio possono essere molto diversi tra loro. Non tutti contengono la stessa quantità di composti attivi o lo stesso grado di standardizzazione. La standardizzazione è il processo che fissa e controlla la composizione di un prodotto. La materia prima, il metodo di estrazione e la quota di saponine possono cambiare il prodotto finale. Occorre quindi sapere se uno studio usa la pianta intera, un estratto titolato o singole sostanze. Questa distinzione aiuta a leggere bene i risultati. Evita anche di trasferire all'uomo gli effetti visti nei modelli preclinici (test su cellule o animali). Il solo nome botanico non permette quindi di prevedere l'effetto di un prodotto. Bisogna conoscerne la composizione, la dose e il modo in cui è stato studiato. La stessa pianta può fornire preparati con profili chimici diversi e, quindi, con esiti non uguali. La standardizzazione serve proprio a definire quali sostanze contiene un estratto e in quale quantità. È un requisito centrale anche nelle revisioni più recenti. Nel valutare questa pianta conta quindi il prodotto reale, non solo il nome riportato in etichetta [2][3].

2.2 Dove si trova il Tribulus terrestris e come viene tradizionalmente usato

Il Tribulus terrestris cresce in aree calde e aride di molte regioni del mondo, in particolare nel bacino mediterraneo, in Asia, in Africa e in zone subtropicali.

ISSN 2845-7269 · Volume 1, Numero 4, novembre 2026

Questa diffusione geografica spiega perché la pianta sia entrata in tradizioni mediche diverse, spesso con usi simili ma non identici. Storicamente è stata impiegata come tonico generale, cioè sostegno non specifico della vitalità, supporto della diuresi, quindi della produzione di urina, rimedio per disturbi urinari e sostegno della vitalità, con una lunga associazione simbolica alla forza maschile e alla salute riproduttiva. Tuttavia, l'uso tradizionale non coincide automaticamente con un'efficacia clinica dimostrata: rappresenta piuttosto un punto di partenza utile per generare ipotesi di ricerca. Oggi l'interesse moderno si concentra soprattutto sugli estratti e sulle frazioni ricche in saponine, che vengono studiate per possibili effetti su funzione sessuale, metabolismo e stress ossidativo. Questa distinzione aiuta a separare il contesto etnobotanico da quello nutraceutico contemporaneo, evitando di confondere la storia d'uso con una prova definitiva di efficacia. È un passaggio importante per leggere in modo corretto sia la tradizione sia la ricerca attuale, che si muove su piani diversi ma complementari. La pianta, quindi, non va letta solo come un rimedio popolare, ma neppure come una soluzione automatica per ogni esigenza di benessere. Il valore della tradizione è quello di indicare possibili direzioni di studio, non di sostituire il metodo scientifico. In questo senso il Tribulus è un esempio classico di come una pianta possa attraversare secoli di uso empirico e poi essere riletta alla luce della biochimica e della farmacologia moderna. La distanza tra questi due piani è importante e va mantenuta, perché solo così si evitano interpretazioni eccessive o promesse non supportate dai dati. Il risultato è una lettura più solida e più utile per chi cerca informazioni affidabili. Le fonti istituzionali e le revisioni confermano che l'uso tradizionale non basta, da solo, a definire un'efficacia clinica [1][3].

3. L'INTEGRAZIONE CON TRIBULUS TERRESTRIS

Per valutare l'integrazione con Tribulus terrestris, bisogna capire per quale scopo viene usata. Conta anche lo stato di salute della persona. Gli studi indicano possibili effetti sul benessere, sulla funzione sessuale e sul recupero. Negli uomini sani, invece, non emerge un aumento stabile del testosterone (principale ormone sessuale maschile) [8][5][6][7].Il prodotto non agisce quindi con un solo meccanismo, uguale in ogni persona. Gli effetti possono cambiare secondo la formula, il gruppo studiato e lo stato di salute iniziale. Va quindi visto come un fitocomplesso con più azioni possibili. Non è invece un mezzo certo per alzare gli ormoni.Per orientarsi, occorre distinguere gli esiti clinici dai dati sui meccanismi biologici. I primi descrivono gli effetti osservati nelle persone. I secondi aiutano a capire come tali effetti potrebbero nascere. Il fitocomplesso non agisce per forza allo stesso modo in tutti. La risposta può dipendere dalle saponine, dalla qualità dell'estratto e da altri sistemi del corpo.Questa distinzione aiuta a evitare attese troppo alte. Un estratto ricco di saponine può essere promettente, ma non produce lo stesso effetto in tutti. Inoltre, non sostituisce la visita medica in caso di disfunzione erettile o di disturbi ormonali. La disfunzione erettile è la difficoltà stabile ad avere o mantenere un'erezione [9][7].La pianta contiene anche diosgenina e dioscina, due sostanze naturali con varie possibili azioni biologiche. Tuttavia, un beneficio visto negli studi non prova un aumento certo del testosterone o della resa sportiva. L'integrazione va quindi scelta per scopi precisi e realistici, non in base a slogan validi per tutti [1][2][3]. I punti più utili per un uso consapevole sono questi:

- Il legame tra integrazione e testosterone varia molto negli studi umani.
- La qualità e la composizione dell'estratto incidono sulla lettura dei risultati.
- Gli effetti percepiti su energia e recupero non dipendono sempre dagli ormoni.
- I dati sulla funzione sessuale richiedono una lettura attenta e prudente.

Prima di esaminare gli usi pratici, conviene chiarire le domande che guidano più spesso la scelta. Non conta solo ciò che promette il Tribulus terrestris. Bisogna capire quali effetti emergono dagli studi umani e quanto dipendono dal tipo di estratto.

3.1 Tribulus terrestris fa aumentare il testosterone oppure no?

Molte persone pensano che il Tribulus terrestris aumenti il testosterone. Gli studi umani, però, non mostrano un effetto stabile. Negli uomini sani, i valori dell'ormone restano spesso uguali durante l'uso. Alcuni studi segnalano comunque un maggior

benessere percepito o alcuni vantaggi funzionali. Questi esiti, però, non provano una spinta diretta alla produzione di ormoni maschili. I possibili benefici possono quindi dipendere da altre vie del corpo. Il fitocomplesso potrebbe agire sul tono dei vasi, sul recupero o sulla sensazione di benessere. Potrebbe anche influire sullo stress ossidativo (danno causato da molecole molto reattive). Questi meccanismi non coincidono con un aumento diretto del testosterone e non vanno confusi con esso. Anche quando uno studio rileva un rialzo ormonale, il dato non è sempre importante per la salute. Il risultato può cambiare secondo le persone coinvolte, la durata dello studio e l'estratto usato. Conta anche lo stato iniziale dei partecipanti. Un dato raccolto in un gruppo preciso non può quindi essere esteso in modo automatico a tutti. È quindi utile separare l'aumento del testosterone dal beneficio percepito. Un integratore può agire su alcuni sintomi senza influire in modo diretto sugli ormoni. Questa distinzione aiuta a valutare meglio le attese legate allo sport e alla sfera sessuale. Evita anche di scambiare il prodotto per una terapia ormonale, che segue criteri medici molto diversi. Nel complesso, non si può parlare di un "testosterone booster" valido per ogni uomo. Il possibile valore del prodotto va cercato in esiti più ampi, non in un solo ormone. Questa lettura concorda con gran parte degli studi umani condotti meglio. Le revisioni e le sintesi ufficiali confermano che l'aumento del testosterone non è un esito certo e comune [8][3][9].

3.2 Quanto conta la standardizzazione dell'estratto di Tribulus

Negli studi sul Tribulus terrestris, prodotti con lo stesso nome possono avere una composizione molto diversa. Cambiano la dose di saponine steroidee, il rapporto tra i composti e la qualità della materia prima. Queste differenze possono cambiare l'attività biologica del prodotto. Il solo nome della pianta, quindi, non basta per confrontare due integratori. Un estratto titolato contiene una dose dichiarata e verificabile di uno o più composti. Questo dato non rende il prodotto migliore in modo automatico. Permette, però, di sapere con più precisione che cosa si assume. Aiuta anche a confrontare con più rigore i risultati di ricerche diverse. Le altre condizioni devono però essere simili. Il confronto diventa debole quando gli studi usano estratti, dosi e tempi molto diversi. In questi casi, non è chiaro se le differenze dipendano dalla pianta o dal prodotto scelto. Anche la durata dell'uso può cambiare l'esito. Per leggere bene una ricerca servono quindi dati precisi sulla formula e sul suo impiego. La standardizzazione conta anche per la sicurezza. I prodotti poco controllati possono contenere impurità, dosi variabili o quantità diverse da quelle indicate. Un estratto ben definito riduce questa incertezza. Tuttavia, non garantisce da solo l'efficacia o l'assenza di rischi. Offre soprattutto una base più chiara per valutare il prodotto e confrontarlo con quelli studiati. Per scegliere un integratore affidabile, non basta cercare il nome botanico in etichetta. È utile sapere come è stato preparato e quali composti sono stati misurati. Questi dati distinguono una formula descritta con cura da un prodotto con poche informazioni. Senza una buona descrizione, il confronto tra studi perde valore. Anche le conclusioni diventano meno solide. Le revisioni dedicate alla pianta confermano questo limite [3][9].

3.3 Tribulus terrestris per energia, vitalità e recupero: cosa aspettarsi

Molte persone usano il Tribulus terrestris per aumentare energia, vitalità o recupero dopo lo sport. La pianta viene spesso descritta come adattogeno (sostanza che aiuterebbe il corpo a gestire lo stress). Questa idea può spiegare il suo uso, ma i risultati degli studi non valgono per tutti. L'effetto dipende dallo scopo, dal prodotto e dalle condizioni iniziali. In alcuni studi clinici, i segnali più interessanti riguardano il recupero e lo stress fisico. I ricercatori hanno valutato marcatori biologici, cioè valori del corpo che si possono misurare. Questi valori erano legati alla fatica o al danno. Tuttavia, i dati non indicano per forza più forza, massa muscolare o una migliore prestazione. Un segno minore di stress fisico non equivale sempre a un vantaggio sportivo evidente. Occorre inoltre distinguere ciò che una persona sente da ciò che si può misurare. Energia percepita, danno muscolare, tempi di recupero e resa sportiva sono esiti diversi. Un integratore può agire su uno di questi aspetti senza cambiare gli altri. Per questo, la domanda "funziona?" richiede sempre un obiettivo chiaro e una misura adatta. Il fitocomplesso può essere utile quando la persona avverte fatica o non recupera del tutto. Anche in questi casi, però, l'effetto resta

incerto e può essere lieve. In altre persone può essere minimo o impossibile da rilevare. La risposta individuale conta molto. Non è quindi corretto descrivere il prodotto come un mezzo sicuro per avere più energia. Il suo possibile ruolo è quello di un aiuto scelto per casi e scopi precisi. Non va invece presentato come un mezzo universale per migliorare la prestazione. Questa distinzione riduce il rischio di attese maggiori rispetto ai benefici osservati. Gli studi sportivi mostrano segnali interessanti. Tuttavia, non bastano per estendere i risultati a tutte le persone che usano l'integratore [10][11][12][13].

4. LE PATOLOGIE TRATTATE DAL TRIBULUS TERRESTRIS

Il Tribulus terrestris non è un farmaco pensato per una sola malattia. È un fitocomplesso, cioè un insieme di sostanze attive della pianta, studiato in vari quadri clinici. La ricerca ha esaminato sintomi legati al desiderio, al flusso di sangue e allo stress ossidativo.La perfusione è il passaggio del sangue nei piccoli vasi che nutrono organi e tessuti. Per questo, parlare di patologie trattate dal Tribulus terrestris richiede cautela. In molti casi, la pianta può offrire un aiuto, ma non sostituisce le cure. Le prove sull'uomo sono più solide per i disturbi della sfera sessuale. Negli altri ambiti, i dati sono iniziali o provengono da studi su cellule e animali [1][4][5][7].Per la disfunzione erettile, studi e revisioni indicano progressi in alcuni aspetti della funzione sessuale. Il segnale riguarda soprattutto persone con sintomi lievi o medi e prodotti con dosi note [5][6][9][7].Per il desiderio femminile, uno studio randomizzato in doppio cieco ha usato 7,5 mg al giorno per 4 settimane. Né le donne né i ricercatori sapevano chi riceveva il prodotto attivo. Lo studio ha incluso 67 donne, delle quali 60 hanno completato il percorso. I risultati hanno mostrato progressi nel punteggio totale e in alcune aree della funzione sessuale [4].Per il metabolismo, alcuni studi indicano possibili effetti sulla glicemia e sul profilo lipidico, cioè sui grassi nel sangue. Le prove, però, non bastano per affermare che la pianta curi il diabete [2][3]. Nel complesso, la pianta appare più credibile come aiuto mirato che come rimedio universale. Il suo valore clinico dipende dal contesto, dal tipo di estratto e dallo scopo della cura [1][7]. Per capire meglio le prove, conviene dividerle in base all'area clinica studiata. Questo confronto mostra dove il segnale è più stabile e dove resta ancora debole:

- La disfunzione erettile mostra il segnale clinico più coerente.
- Il desiderio sessuale femminile ha dati promettenti, ma ancora limitati.
- Il controllo della glicemia indica un possibile ruolo di supporto.
- Alcuni studi su cellule e animali esaminano infiammazione e stress ossidativo.

Le prove cliniche più concrete riguardano la sfera sessuale. Per gli altri disturbi, invece, i dati sono ancora iniziali. I quattro ambiti seguenti mostrano gli usi più credibili del Tribulus terrestris e quelli che richiedono più cautela.

4.1 Tribulus terrestris per la disfunzione erettile: cosa dicono gli studi

La disfunzione erettile è la condizione con il miglior supporto di studi sull'uomo per il Tribulus terrestris. I dati indicano progressi in alcuni aspetti della funzione sessuale. Il segnale emerge soprattutto con estratti standardizzati e nei casi di disfunzione lieve o moderata. Il beneficio osservato non sembra dipendere da un aumento costante del testosterone. Questo ormone è il principale regolatore sessuale maschile. I possibili effetti riguardano invece i vasi, il microcircolo, lo stress ossidativo e il benessere sessuale generale. Il microcircolo è la rete di piccoli vasi che porta ossigeno e nutrienti ai tessuti. Questo dato sposta l'attenzione dal solo ruolo degli ormoni a quello dei vasi e della funzione sessuale. Il Tribulus non va quindi visto come sostituto delle terapie standard. Può essere, invece, un possibile supporto aggiuntivo in alcuni casi scelti. I risultati non sono uniformi, perché durata, dosi e profilo dei partecipanti cambiano tra gli studi. Il periodo di osservazione indica per quanto tempo i ricercatori hanno somministrato il prodotto. Il profilo dei partecipanti comprende età, gravità dei sintomi e altre condizioni cliniche. La ricerca deve quindi chiarire quali pazienti possano trarre beneficio e quali esiti vadano misurati. Deve anche definire meglio i limiti delle prove oggi disponibili. Questo è uno dei temi clinici più solidi del quadro generale. È anche uno degli ambiti che suscitano maggiore interesse tra i lettori. Il valore della pianta non risiede nella promessa di un effetto miracoloso. Risiede nella possibilità di offrire un aiuto

in più a persone scelte con cura. Resta però essenziale distinguere un supporto da una terapia, perché i due ruoli sono diversi. Questa distinzione permette di leggere in modo corretto gli studi sul Tribulus e sulla funzione erettile. Il trial randomizzato e la recente revisione clinica mostrano un segnale favorevole. Tuttavia, non basta per sostituire i trattamenti già consolidati [5][9][6].

4.2 Tribulus terrestris e desiderio sessuale femminile ipoattivo

Il Tribulus terrestris è stato studiato anche per il desiderio sessuale femminile. La ricerca si è concentrata soprattutto sul disturbo del desiderio sessuale ipoattivo. In questo caso, gli studi non misurano soltanto una singola risposta fisica. Valutano l'esperienza sessuale nel suo insieme: desiderio, eccitazione, lubrificazione, soddisfazione e comfort. La lubrificazione è la produzione di secrezioni vaginali che riducono l'attrito e facilitano il rapporto sessuale. Gli studi clinici indicano possibili progressi in alcune di queste aree, soprattutto nel desiderio. In genere, le partecipanti hanno tollerato bene il prodotto. Tuttavia, gli studi includono pochi soggetti e i trial durano spesso per periodi limitati. È quindi corretto parlare di un segnale promettente, non di una conclusione definitiva. Sul piano biologico, gli autori ipotizzano effetti sull'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi. Questo circuito regola la produzione di alcuni ormoni sessuali. Ipotizzano anche effetti su alcuni processi ormonali e sul flusso di sangue. Tuttavia, questi meccanismi sono meno chiari rispetto a quelli studiati nella disfunzione erettile maschile. Questa lettura risponde a un forte interesse, ma evita un errore comune. I dati raccolti sugli uomini non possono essere trasferiti in modo diretto alle donne. Il Tribulus non è una soluzione universale, ma un possibile aiuto in un campo ancora in studio. Serve cautela perché la sessualità femminile dipende da molti fattori. Tra questi rientrano fattori ormonali, affettivi, psicologici e legati al flusso di sangue. Una lettura basata su una sola causa sarebbe quindi fuorviante. Se studi più solidi ne confermassero gli effetti, la pianta potrebbe entrare in percorsi mirati. Non dovrebbe però sostituire una corretta valutazione clinica. In sintesi, i risultati suscitano interesse, ma non offrono ancora una certezza. Gli studi su donne in menopausa e con disfunzione sessuale femminile indicano benefici. I protocolli sono diversi, ma hanno prodotto risultati clinici interessanti [4][14][15].

4.3 Tribulus terrestris e glicemia: dati su diabete e metabolismo

Alcuni studi hanno valutato il Tribulus terrestris in popolazioni con diabete o alterazioni metaboliche, osservando miglioramenti di glicemia e, in alcuni casi, di parametri lipidici. La glicemia è la concentrazione di glucosio nel sangue, mentre i parametri lipidici descrivono la quantità di colesterolo e trigliceridi circolanti. Questo non significa che il Tribulus sia una terapia antidiabetica, ma che potrebbe agire come supporto complementare in un contesto metabolico complesso. L'ipotesi più plausibile riguarda un'azione sullo stress ossidativo, sull'infiammazione e sulla risposta delle cellule all'insulina, con possibili effetti sulla gestione del glucosio. È importante mantenere una distinzione netta tra risultati preliminari e uso clinico consolidato: i dati non sono ancora sufficienti per sostituire dieta, esercizio, farmaci o monitoraggio medico. Tuttavia, la presenza di misure su glicemia a digiuno, glicemia postprandiale e HbA1c, che riflette il controllo medio della glicemia nei mesi precedenti, rende il tema rilevante sia per il lettore sia per la ricerca scientifica. Questa impostazione intercetta anche l'interesse di chi cerca integratori per il metabolismo, ma va trattata con cautela per evitare promesse eccessive. Il messaggio corretto è che esiste un segnale scientifico interessante, non una conferma definitiva di efficacia terapeutica. Il Tribulus, in questo ambito, si colloca come possibile coadiuvante biologico e non come sostituto del percorso clinico standard. La sua eventuale utilità va quindi interpretata dentro una strategia complessiva di gestione metabolica, non come soluzione autonoma. Per il lettore, la conclusione più onesta è che il dato è stimolante ma non ancora sufficiente a cambiare la pratica clinica. Le osservazioni più forti restano precliniche e di revisione, non ancora tali da definire un beneficio metabolico certo nell'uomo [2][3].

4.4 Tribulus terrestris e salute riproduttiva maschile oltre il testosterone

Nel campo della salute riproduttiva maschile, il Tribulus terrestris viene associato quasi sempre al testosterone. Alcuni studi clinici e revisioni hanno però rilevato segnali più interessanti su altri

parametri. Tra questi rientrano la motilità spermatica, la concentrazione degli spermatozoi e la funzione erettile. L'aumento degli androgeni, cioè degli ormoni sessuali maschili, appare invece meno costante. La motilità spermatica indica la capacità degli spermatozoi di muoversi in modo efficace. La concentrazione indica quanti spermatozoi sono presenti in un dato volume di liquido seminale.Questo cambio di prospettiva aiuta a valutare la funzione riproduttiva nel suo insieme. Evita inoltre di descrivere il Tribulus come un semplice prodotto che aumenta gli ormoni. I meccanismi ipotizzati includono effetti sul microcircolo e un possibile aiuto contro lo stress ossidativo. Comprendono anche un possibile effetto sulla steroidogenesi, cioè il processo che produce gli ormoni steroidei. Le prove, però, non permettono ancora di trarre conclusioni solide.Molte persone cercano rimedi per la fertilità, il desiderio o la qualità del liquido seminale. Non cercano quindi solo prodotti legati al testosterone. Occorre distinguere ciò che può essere definito promettente da ciò che resta ancora incerto. Il Tribulus può essere studiato nel campo riproduttivo, ma richiede un racconto ampio e prudente. Questa cautela manca spesso nei contenuti diffusi online.La salute riproduttiva maschile comprende ormoni, qualità dello sperma, perfusione dei tessuti e benessere generale. Il fitocomplesso potrebbe agire su alcuni di questi punti, ma non su tutti nello stesso modo. Il tema è quindi interessante, ma resta difficile da studiare e comunicare. La lettura più corretta è quella di un possibile supporto che agisce su più fattori. Tuttavia, questo ruolo è ancora lontano da una conferma completa. L'unico studio diretto sull'infertilità idiopatica maschile non ha trovato un beneficio clinico convincente [16]. L'infertilità idiopatica è quella per cui non si riesce a identificare una causa.

5. TRIBULUS E MTOR

Nel Tribulus terrestris, mTOR conta perché integra i segnali legati a cibo, energia e crescita. Il nome indica il bersaglio meccanicistico della rapamicina, cioè il punto su cui agisce questo farmaco. In pratica, questa via aiuta la cellula a usare le risorse che ha. Se resta troppo attiva, può favorire la sintesi dei grassi e frenare l'autofagia. Quest'ultima è il processo con cui la cellula ricicla le parti rotte o ormai inutili.Alcune sostanze del fitocomplesso del Tribulus terrestris, come diosgenina e dioscina, possono rendere il segnale più stabile. Il fitocomplesso è l'insieme delle sostanze attive presenti nella pianta. I dati, però, vengono da modelli usati nella ricerca. Indicano una possibile azione su un nodo chiave della cellula, non un effetto clinico già provato.Tra le sostanze più studiate, la diosgenina ha ridotto il carico metabolico in vari modelli sperimentali. La dioscina è stata legata al controllo dell'asse AMPK-mTOR. Questo asse unisce il sensore dell'energia ai segnali che regolano la crescita della cellula. Nei test ha favorito anche il recupero dei processi usati dalla cellula per adattarsi [17,18,19,20,21,22,23].Ciò non vuol dire che mTOR debba restare sempre spenta. Tuttavia, un'attività alta e continua può causare danni in alcune malattie. Per questo i ricercatori studiano la pianta nella steatosi, nell'infiammazione e nei modelli autoimmuni. I dati sono però soprattutto preclinici, cioè ottenuti su cellule o animali. Offrono una base biologica, ma non indicano ancora un uso clinico nell'uomo [24,25,26,27]. Questa lettura lega la pianta ai processi del metabolismo e dell'infiammazione in modo più chiaro. In particolare, aiuta a capire come le saponine steroidee possano agire dentro le cellule:

- Le saponine steroidee possono frenare segnali di crescita troppo forti.
- Il controllo di mTOR può cambiare anche l'autofagia della cellula.
- L'effetto può variare in base al tipo di tessuto.
- Le singole sostanze attive sembrano contare più dell'estratto nel suo insieme.

Per capire il ruolo del Tribulus in questa via, bisogna partire dalle sostanze che possono regolarla. I test mostrano poi quando mTOR diventa un nodo chiave per il metabolismo.

5.1 Cos'è la via mTOR e perché conta per metabolismo e crescita cellulare

mTOR è una delle vie principali che regolano il metabolismo della cellula. Una via di segnalazione è una catena di messaggi biochimici che viaggia dentro la cellula. Questi messaggi indicano se la cellula dispone di cibo, energia e stimoli per crescere. In base a questi dati, mTOR può favorire la crescita e la sintesi delle proteine. Può anche sostenere la proliferazione, cioè l'aumento del numero di cellule. Quando le risorse calano, invece, la cellula deve usare meno

energia e adattarsi. Se la via resta troppo attiva a lungo , può favorire diversi squilibri. Tra questi ci sono lipogenesi, infiammazione, insulino-resistenza e difetti dell'autofagia. La lipogenesi è il processo con cui il corpo produce i grassi. L'insulino-resistenza è una risposta più debole dei tessuti all'insulina. Per questi motivi, mTOR è molto studiata nelle malattie legate al metabolismo e all'infiammazione. Nei test su tessuti metabolici e immuni, diosgenina e dioscina hanno modulato questa via [28][18][19][21][23]. Questi dati sono concreti, ma vengono da modelli sperimentali e non provano benefici nell'uomo. Aiutano però a capire meglio le proprietà legate al Tribulus terrestris. L'azione non sembra derivare da un effetto vago di tutta la pianta. Può dipendere da sostanze che agiscono su un nodo posto prima di molti altri processi. L'esito cambia secondo il tessuto, lo stato di salute e il tipo di dieta. Per questo il controllo di mTOR non dà sempre lo stesso risultato. Questo aspetto conta anche quando si valutano gli integratori per il metabolismo. Spiega inoltre perché alcuni dati sulla pianta e sull'infiammazione seguano un filo biologico coerente. Il lettore può così distinguere un meccanismo possibile da una promessa priva di prove. Questa distinzione è essenziale per valutare nel modo giusto il fitocomplesso.

5.2 Diosgenina e dioscina: come le saponine del Tribulus modulano mTOR

I ricercatori studiano spesso queste due saponine per il loro possibile effetto sulla via mTOR. In vari modelli di malattia ne hanno ridotto l'attività, rendendo più stabile l'assetto cellulare [28][18][19][21][23]. Il dato indica un possibile riequilibrio, non un semplice blocco della via. I test restano però preclinici e non provano lo stesso effetto nelle persone. mTOR, infatti, non è buona o cattiva in senso assoluto. Diventa dannosa quando resta troppo attiva, mentre la cellula dovrebbe ridurre la crescita. In questo stato aumenta il carico anabolico, cioè la spinta a creare nuove molecole e tessuti. Allo stesso tempo, la cellula può usare meno i suoi sistemi di difesa e riciclo. Le saponine studiate sembrano guidare il sistema verso una migliore omeostasi. Questo termine indica la capacità della cellula di mantenere stabile il proprio ambiente interno. Il dato aiuta anche a capire da dove possa nascere l'effetto di un estratto. Non tutte le azioni dipendono dal fitocomplesso nel suo insieme. Alcune possono nascere da molecole ben precise, presenti in dosi diverse. Per questo è essenziale standardizzare i prodotti. Standardizzare vuol dire fissare la quantità delle sostanze chiave presenti in ogni dose. Sapere che un prodotto contiene Tribulus, quindi, non basta per stimare il suo effetto biologico. Bisogna sapere quali saponine contiene e in quale quantità. Questa cura permette di confrontare meglio i dati e i diversi estratti. Spiega anche l'interesse per i modelli di steatosi epatica, infiammazione e malattie autoimmuni. In questi ambiti, le stesse vie agiscono nel fegato e nel sistema immunitario. Il legame tra chimica della pianta e funzioni del corpo appare promettente, ma richiede ancora prove cliniche.

5.3 Tribulus terrestris e steatosi epatica: il legame con mTOR/SREBP-1c

La steatosi epatica non alcolica è un modello utile per studiare il controllo del metabolismo. Indica un accumulo di grasso nel fegato senza un consumo rilevante di alcol. In questa condizione, mTOR può attivare troppo SREBP-1c. Questo fattore di trascrizione attiva i geni che guidano la sintesi dei grassi. Aumenta così la lipogenesi de novo, cioè la produzione di nuovi grassi nel corpo. Questo processo può far salire la quantità di trigliceridi presente nel fegato. Nei modelli sperimentali, la diosgenina ha ridotto la lipogenesi e alcuni segni di danno epatico [18][21][23]. I test hanno mostrato anche un miglioramento della struttura del fegato. Tuttavia, sono dati preclinici e non provano che la pianta curi il fegato grasso nell'uomo. L'effetto visto nei test sembra nascere da un'azione comune su più processi. Tra questi ci sono una minore sintesi e un uso più efficace dei grassi. I test indicano anche il recupero di alcune funzioni della cellula che risultavano alterate. Il legame tra mTOR e SREBP-1c unisce quindi i segnali interni all'accumulo di grasso. Questo asse aiuta a capire perché i ricercatori studino il Tribulus oltre la sfera sessuale. La pianta potrebbe agire su vie coinvolte anche nell'infiammazione legata al metabolismo. Per ora, però, non può essere vista come una terapia per la steatosi. Un possibile uso pratico richiede studi clinici solidi e svolti sulle persone. Il meccanismo proposto resta in linea con i dati di laboratorio oggi disponibili. Inoltre, chiarisce come una singola sostanza possa agire su più fasi dello stesso squilibrio. Il risultato è quindi utile per la

ricerca, ma non basta per dare consigli di cura.

5.4 Tribulus terrestris e autoimmune: mTOR, infiammazione e tiroidite di Hashimoto

Alcuni test indicano che le saponine della pianta possono agire anche sui processi autoimmuni. L'interesse riguarda soprattutto la tiroidite autoimmune, nota anche come tiroidite di Hashimoto. In questa malattia, il sistema immunitario attacca per errore la tiroide. mTOR regola anche il modo in cui le cellule immuni usano l'energia. Se resta troppo attiva, può sostenere a lungo l'infiammazione e l'attacco contro i tessuti. Nei modelli animali, la dioscina ha ridotto gli autoanticorpi e migliorato la struttura della tiroide [19][20]. Gli autoanticorpi sono proteine che colpiscono per errore alcune parti dello stesso corpo. Il risultato indica una minore attività del sistema immunitario contro la ghiandola. Tuttavia, non prova che il composto curi la tiroidite di Hashimoto nelle persone. Il possibile meccanismo riguarda il riequilibrio del metabolismo delle cellule immuni tramite mTOR. È una base utile per nuovi studi, non una cura già provata. Questo dato conta per chi cerca prove sugli integratori nelle malattie autoimmuni. Le prove disponibili non sostengono ancora una raccomandazione clinica. Mostrano però che il fitocomplesso può agire sui segnali immuni e infiammatori nei modelli usati. L'interesse per la pianta supera quindi la sola sfera sessuale o metabolica. Allo stesso tempo, apre nuove domande sulla dose, sulla forma e sulla sicurezza degli estratti. Servono studi umani ben fatti per capire se questi effetti abbiano un valore reale. Fino ad allora, il segnale osservato resta coerente, ma ancora lontano dall'uso clinico. In questo caso, la prudenza non riduce il valore del dato. Permette invece di distinguere una buona ipotesi biologica da un trattamento provato.

6. TRIBULUS E AMPK

Nella biologia del Tribulus terrestris, AMPK interessa perché misura lo stato energetico della cellula. Quando l'energia cala, questa chinasi favorisce l'adattamento e limita le attività che consumano più risorse. Una chinasi è un enzima che trasferisce gruppi fosfato e regola l'attività di altre proteine. AMPK può così influire sull'uso dei grassi, sul riciclo cellulare e sulla risposta allo stress. Nei modelli sperimentali sul fitocomplesso del Tribulus, questa via compare spesso come un possibile ponte. Il fitocomplesso è l'insieme delle sostanze presenti nella pianta che possono agire in modo coordinato. AMPK può quindi collegare la composizione chimica della pianta agli effetti osservati in diversi tessuti. Il tema non riguarda un semplice "stimolo metabolico", ma un controllo più fine dell'omeostasi cellulare. L'omeostasi è la capacità della cellula di mantenere stabile il proprio equilibrio interno.Nei modelli sperimentali, AMPK conta soprattutto quando compaiono insieme grassi accumulati, infiammazione e stress ossidativo. Lo stress ossidativo è un eccesso di specie reattive che danneggiano cellule e tessuti. In particolare, i dati sulla diosgenina mostrano cambiamenti coerenti in diverse vie del metabolismo. Questi cambiamenti riducono la tendenza ad accumulare grassi e migliorano l'adattamento e la gestione del danno cellulare [28][21][23].Gli studi su altri derivati del Tribulus indicano possibili effetti anche nei tessuti che consumano molta energia. Tra questi rientra il sistema nervoso, dove AMPK interagisce con segnali che aiutano le cellule a resistere allo stress e a restare vitali [29][30]. Ciò non significa che il Tribulus sia una terapia, ma indica un'attività degna di attenzione. Questa attività coinvolge infatti un circuito centrale di controllo, non un effetto generico e privo di bersaglio. Il dato utile riguarda quindi il razionale biologico che emerge dagli studi disponibili. Capire AMPK aiuta a distinguere un effetto plausibile da una promessa eccessiva. Per leggere bene questa parte, conviene tenere presenti alcuni passaggi chiave:

- AMPK orienta la cellula verso un uso più efficiente dell'energia disponibile.
- Il metabolismo dei grassi cambia quando aumenta la fosforilazione di AMPK. La fosforilazione aggiunge un gruppo fosfato e modifica l'attività della proteina.
- Autofagia e riciclo cellulare dipendono dal rapporto tra AMPK e mTOR. mTOR è il bersaglio meccanicistico della rapamicina, una proteina che frena questi processi.
- Alcune saponine del Tribulus sembrano coinvolgere anche vie antiossidanti. Questi sistemi limitano i danni causati dai radicali liberi.
- Il razionale deriva soprattutto da studi preclinici e richiede quindi cautela.

Per capire AMPK, bisogna partire dal suo ruolo di

sensore dell'energia e seguirne gli effetti nei tessuti. Le sezioni seguenti spiegano cosa mostrano gli studi sull'uso dei grassi, sul riciclo cellulare e sull'infiammazione. Il contesto resta sperimentale e non dimostra un beneficio clinico nell'uomo.

6.1 AMPK: il sensore energetico che orienta il metabolismo cellulare

AMPK è una chinasi che si attiva quando l'energia cellulare diminuisce e il rapporto AMP/ATP, cioè il confronto tra due molecole che riflettono lo stato energetico, segnala una carenza di risorse. In quel momento la cellula deve ridurre le attività dispendiose e favorire processi di adattamento, come l'ossidazione dei grassi, il riciclo delle strutture danneggiate e il contenimento dell'infiammazione. Questo rende AMPK un regolatore strategico in molte patologie metaboliche. Nel contesto del Tribulus terrestris, è importante perché alcune saponine sembrano attivare proprio questo sensore, spostando l'equilibrio verso un uso più efficiente dell'energia.La rilevanza non è solo biochimica: spiegare AMPK aiuta a comprendere perché la pianta sia stata studiata in modelli di fegato grasso, diabete, danno renale e infiammazione sistemica. La sua funzione non è quella di accendere genericamente il metabolismo, ma di orchestrare una risposta coordinata alla scarsità energetica. Per questo AMPK è un nodo essenziale nella lettura scientifica del Tribulus. Qui si trova la base per interpretare gli effetti successivi e per distinguere una modulazione fisiologica da una semplice promessa commerciale. Inoltre, emerge perché la stessa via possa essere utile in tessuti diversi ma con esiti non identici, a seconda del contesto biologico.Per il lettore, questo significa che il Tribulus non va considerato un attivatore generico, ma un possibile modulatore di un sistema di controllo molto sofisticato. Questa distinzione è il primo passo per leggere correttamente gli effetti che seguono. L'asse è biologicamente rilevante soprattutto nei modelli metabolici e infiammatori in cui le saponine hanno mostrato attività [28][20][21][22].

6.2 Tribulus terrestris e metabolismo lipidico: l'asse AMPK-ACC-CPT1A

Nel metabolismo lipidico, AMPK riduce la sintesi di nuovi grassi e aumenta l'uso di quelli disponibili. Nei modelli sperimentali con diosgenina, aumenta la fosforilazione di AMPK e del suo bersaglio ACC. ACC è l'acetil-CoA carbossilasi, un enzima che partecipa alla sintesi degli acidi grassi. Di conseguenza, diminuisce il malonil-CoA, una molecola che ostacola l'ingresso dei grassi nei mitocondri. I mitocondri sono le strutture cellulari che producono gran parte dell'energia usata dalla cellula. La riduzione del malonil-CoA facilita l'accesso dei grassi attraverso CPT1A, la carnitina palmitoiltransferasi 1A. Questo enzima favorisce il trasporto degli acidi grassi all'interno dei mitocondri. In altre parole, la cellula passa da una fase di accumulo a una di utilizzo.Il meccanismo aiuta a spiegare la riduzione dei grassi osservata in alcuni modelli di steatosi. La steatosi è un accumulo eccessivo di grasso nel fegato. Il punto centrale non riguarda soltanto l'effetto finale, ma anche la via biochimica coinvolta. Questa via comprende meno lipogenesi e più b-ossidazione, cioè degradazione degli acidi grassi. Nel complesso, tali cambiamenti possono rendere più efficiente l'uso dell'energia nella cellula. Questo passaggio chiarisce il possibile legame tra Tribulus e metabolismo dei grassi. Mostra anche che il fitocomplesso non agisce in modo generico sul peso corporeo. La modifica del metabolismo lipidico richiede infatti un preciso contesto biologico.Inoltre, i dati disponibili derivano soprattutto da modelli preclinici e non da studi clinici. Questa cautela evita di sovrastimare il risultato e aiuta a definire il ruolo nutraceutico della pianta. Non si tratta quindi di un effetto dimagrante diretto dimostrato nell'uomo. Si osserva, invece, una possibile azione sui processi che regolano l'uso dei grassi. Questa distinzione rende più rigorosa la lettura delle prove e più realistico l'uso delle informazioni. Nei modelli con diosgenina, questo asse metabolico emerge come uno dei più solidi [28][21][23].

6.3 Tribulus terrestris, autofagia e mitofagia: il ruolo dell'asse AMPK-mTOR

Autofagia e mitofagia permettono alla cellula di eliminare e riusare le parti danneggiate. L'autofagia ricicla vari componenti interni, mentre la mitofagia agisce in modo mirato sui mitocondri. Questi processi diventano importanti quando manca energia o le strutture cellulari funzionano male. AMPK li favorisce, mentre mTOR tende invece a frenarli. Il rapporto tra queste due proteine è quindi centrale per l'equilibrio della cellula. Nei modelli sperimentali, la dioscina ha

attivato AMPK e ridotto l'attività di mTOR. A questi cambiamenti si sono associati il recupero dell'autofagia e, in alcuni tessuti, della mitofagia.Il dato riguarda soprattutto modelli sperimentali di danno renale o legato al metabolismo. In questi casi, eliminare le parti danneggiate può aiutare la cellula a recuperare efficienza. Il riciclo può anche permettere un uso più efficace dell'energia disponibile. Il meccanismo collega quindi un segnale molecolare a un effetto concreto nella cellula. L'effetto consiste nello smaltire il danno e proteggere l'omeostasi, cioè l'equilibrio interno. Questa possibile azione rende la pianta interessante per gli studi sul metabolismo e sull'infiammazione. Tuttavia, i risultati derivano soprattutto da modelli sperimentali e non dimostrano efficacia clinica nell'uomo. Il composto potrebbe favorire un ambiente cellulare più efficiente, ma questo non lo rende una terapia. Il legame con il danno renale e la funzione dei mitocondri emerge soprattutto negli studi citati [22].

6.4 Tribulus terrestris e infiammazione metabolica: AMPK, Nrf2 e NF-kB

L'infiammazione metabolica è uno dei campi nei quali l'asse AMPK del Tribulus appare più interessante. Nei modelli sperimentali, la dioscina ha ridotto le citochine proinfiammatorie e attivato sistemi antiossidanti. Le citochine proinfiammatorie sono molecole che aumentano e sostengono la risposta infiammatoria. I risultati suggeriscono quindi un possibile contenimento dell'infiammazione nei modelli osservati. Il nodo di collegamento è AMPK, che in molti modelli si associa all'attivazione di Nrf2. Nrf2 è un fattore di trascrizione che aumenta le difese contro lo stress ossidativo. Un fattore di trascrizione regola l'attività dei geni e quindi la produzione di specifiche proteine. AMPK si associa anche al blocco di vie proinfiammatorie come NF-kB. NF-kB è un complesso proteico che favorisce l'attività dei geni legati all'infiammazione.Il fitocomplesso potrebbe quindi fare più che limitare direttamente la risposta infiammatoria. Potrebbe anche favorire un ambiente cellulare più stabile sul piano redox e immunitario. L'equilibrio redox descrive il rapporto tra i processi ossidativi e le difese antiossidanti. Il tema conta perché molte condizioni studiate condividono una componente infiammatoria cronica. Tra queste condizioni rientrano il fegato grasso, il diabete e il danno renale. In questa prospettiva, il Tribulus modula reti biologiche e non agisce come un semplice antinfiammatorio. Questo passaggio collega la ricerca molecolare alle possibili applicazioni nel campo dei nutraceutici.Tuttavia, serve cautela perché un beneficio negli animali non dimostra un effetto terapeutico nell'uomo. I risultati offrono invece un razionale plausibile per svolgere altri studi clinici. Le vie antinfiammatorie e antiossidanti fanno quindi parte della biologia studiata del Tribulus. Conoscere queste vie aiuta a capire perché la pianta venga studiata in molti contesti. La lettura deve però restare prudente e basarsi sulle prove disponibili, soprattutto nell'uso pratico. Anche in questo caso, il segnale deriva soprattutto da studi preclinici [20][22].

7. IL SISTEMA NERVOSO E IL TRIBULUS TERRESTRIS

Nel campo neurologico, l'interesse non riguarda una generica e presunta azione "stimolante". Riguarda invece il fitocomplesso, cioè l'insieme delle sostanze attive presenti nella pianta. Queste sostanze potrebbero agire sui processi che rendono il tessuto nervoso più esposto ai danni. Nei modelli sperimentali, estratti e frazioni della pianta hanno mostrato segnali di protezione delle cellule nervose. Questa azione riguarda lo stress ossidativo, dovuto a molecole reattive che possono danneggiare le cellule. Coinvolge anche alcune vie infiammatorie che possono contribuire alla sofferenza dei neuroni [29,31,32].Questo quadro è plausibile perché il cervello consuma molta energia e produce molti radicali liberi. Inoltre, richiede un equilibrio molto fine tra attivazione e protezione. In questo ambito, i ricercatori studiano il Tribulus come regolatore dei processi cellulari. Non lo considerano un trattamento neurologico già provato nell'uomo.Il sistema nervoso non risponde a un solo interruttore, ma usa reti di segnali intrecciati. Per questo, alcuni studi valutano i componenti del Tribulus terrestris su diversi bersagli biologici. Tra questi rientrano i mediatori dell'eccitabilità neuronale e i sistemi che difendono le cellule dall'ossidazione. Gli studi esaminano anche le vie intracellulari, cioè i segnali che agiscono dentro la cellula. Queste vie possono influire sul destino della cellula stessa e sulla sua capacità di restare viva e funzionante [29,33,34,35].Intanto, gli studi sul comportamento suggeriscono possibili effetti su ansia,

vigilanza e risposta allo stress. Anche questi dati derivano da modelli sperimentali e hanno chiari limiti per l'uso clinico [31,32]. È quindi corretto considerarli segnali di un possibile interesse per il sistema nervoso. Aiutano anche a capire perché la ricerca studi la pianta oltre i suoi usi più noti. Non dimostrano però benefici neurologici già confermati nell'uomo. Per capire i passaggi successivi, è utile tenere presenti i risultati più importanti:

- la riduzione di marcatori del danno ossidativo nei modelli neuronali sperimentali.
- la modifica di segnali legati alla capacità delle cellule nervose di restare vive e funzionanti.
- l'effetto sui circuiti che collegano attivazione cerebrale e comportamento.
- il possibile ruolo delle saponine steroidee del Tribulus, composti naturali simili ad alcuni ormoni steroidei.

Passiamo ora dai meccanismi generali ai possibili effetti sul cervello e sui suoi circuiti. Gli studi riguardano stress ossidativo, infiammazione, neuroni dopaminergici, memoria e comportamento.

7.1 Tribulus terrestris e stress ossidativo neuronale

Lo stress ossidativo è uno dei processi più comuni coinvolti nel danno dei neuroni. Queste cellule sono molto sensibili alle specie reattive dell'ossigeno, molecole instabili e potenzialmente dannose. Se presenti in eccesso, tali molecole possono danneggiare lipidi, proteine e DNA. Nei modelli sperimentali, il Tribulus terrestris o alcune sue frazioni hanno ridotto alcuni marcatori dello stress ossidativo. Inoltre, hanno conservato alcuni parametri cellulari legati alla capacità dei neuroni di restare vivi e funzionanti.Questo effetto interessa la ricerca perché la neurodegenerazione raramente dipende da un solo evento. Di solito coinvolge insieme stress ossidativo, infiammazione e disfunzione mitocondriale. Quest'ultima indica un danno ai mitocondri, le strutture cellulari che producono energia. In questo contesto, il Tribulus non viene studiato per curare una malattia neurologica. I ricercatori valutano invece la sua azione su un processo che può favorire la malattia. Il beneficio osservato nei modelli sperimentali non implica in modo automatico un effetto clinico nell'uomo.Tuttavia, la coerenza dei dati preclinici rende questo campo degno di attenzione. Il Tribulus rientra quindi tra i fitocomplessi studiati contro il danno ossidativo cerebrale. Questa collocazione non deve però portare a conclusioni più forti rispetto ai dati disponibili. Il cervello richiede un equilibrio molto fine tra protezione e attivazione. Se questo equilibrio cambia a lungo, possono comparire conseguenze importanti per il tessuto nervoso. La pianta viene quindi studiata come possibile regolatore dell'ambiente presente dentro le cellule. Tale azione potrebbe rendere questo ambiente meno esposto ai danni causati dall'ossidazione. È un'ipotesi biologica plausibile, non una garanzia di efficacia terapeutica. Questa distinzione mantiene il discorso corretto e utile per chi cerca dati affidabili. I modelli su estratto e dioscina, una saponina steroidea del fitocomplesso, indicano una protezione coerente. Questa protezione riguarda soprattutto il danno ossidativo presente in alcune condizioni neurodegenerative [29][24][27].

7.2 Tribulus terrestris, microglia e neuroinfiammazione

La microglia comprende le principali cellule immunitarie presenti nel sistema nervoso centrale. Se resta attiva troppo a lungo, può sostenere forme dannose di neuroinfiammazione. Alcuni studi preclinici suggeriscono che il Tribulus terrestris possa ridurre l'attivazione della microglia. Potrebbe anche limitare la produzione di mediatori proinfiammatori, cioè sostanze che favoriscono l'infiammazione. Questi effetti sono compatibili con una minore tossicità dell'ambiente che circonda le cellule cerebrali.Il dato è rilevante perché molte malattie neurologiche includono un'infiammazione cronica, oltre al danno degenerativo. Questa linea di ricerca propone un'azione multitarget, cioè diretta verso più bersagli biologici. Il fitocomplesso potrebbe agire sui neuroni e sulle cellule immunitarie che li circondano. È una chiave di lettura utile, ma ancora lontana da un uso clinico certo. La domanda corretta non è se il Tribulus curi la neuroinfiammazione. Occorre invece chiedersi se esistano dati biologici che giustifichino nuove ricerche. Questi dati esistono, soprattutto nei modelli sperimentali.Tale campo amplia lo studio del Tribulus oltre i suoi ambiti più noti. Lo inserisce anche tra i nutrienti e i fitocomplessi studiati per regolare il dialogo immunoneurale. Questo termine indica la comunicazione tra il sistema immunitario e le cellule

nervose. Il tema mostra che il cervello non è un organo isolato dal resto delle difese. Al suo interno, cellule immunitarie e neuroni comunicano infatti in modo continuo. Quando questo dialogo diventa troppo infiammatorio, cambiano la funzione e la resistenza del tessuto nervoso.Il Tribulus viene quindi studiato come possibile regolatore di questo delicato equilibrio. Tuttavia, ogni valutazione deve restare entro i limiti dei dati oggi disponibili. La prudenza è essenziale, soprattutto quando si ipotizzano possibili applicazioni nell'uomo. Gli studi recenti sulla neuroinfiammazione mostrano un interesse concreto, ma ancora sperimentale [29][24][25].

7.3 Tribulus terrestris e morbo di Parkinson: cosa suggeriscono gli studi

Nei modelli sperimentali del morbo di Parkinson, i ricercatori hanno studiato il possibile ruolo neuroprotettivo del Tribulus terrestris. I dati indicano una possibile riduzione dello stress ossidativo e una modifica della neuroinfiammazione. Suggeriscono anche una protezione dei neuroni dopaminergici, le cellule nervose che producono dopamina. Negli animali, questi effetti si sono associati anche ad alcuni miglioramenti del comportamento. Il valore dei risultati deriva dall'insieme di più segnali biologici, non da un singolo esito.Tuttavia, un segnale preclinico non equivale a un'efficacia clinica dimostrata. Il Parkinson è una malattia complessa e le cure disponibili restano quelle previste dagli standard clinici. Al momento, il Tribulus non può quindi essere presentato come un trattamento. Questa parte risponde a una domanda molto specifica e delicata per molti lettori. Molte persone cercano infatti rimedi naturali per le malattie neurodegenerative e richiedono risposte basate sui dati. Il Tribulus può essere descritto come un interessante oggetto di studio, non come una soluzione. Questo approccio mantiene il giusto equilibrio tra utilità pratica e rigore scientifico.La ricerca sul Parkinson chiarisce anche perché gli studiosi valutino il sistema dopaminergico. In questa malattia, i neuroni dopaminergici sono infatti molto sensibili allo stress ossidativo. Se un fitocomplesso riduce alcuni danni nei modelli animali, il dato merita attenzione. Tuttavia, non permette di anticipare applicazioni cliniche prima di studi adeguati nell'uomo. La distanza tra il laboratorio e la pratica clinica resta infatti ampia. Il dato utile è quindi semplice: il Tribulus è oggetto di studio, non una terapia consolidata. I modelli sul Parkinson e sul sistema dopaminergico danno risultati coerenti, ma restano preclinici [25][27].

7.4 Tribulus terrestris e memoria: cosa sappiamo da modelli sperimentali

Alcuni modelli preclinici hanno valutato il Tribulus terrestris anche in relazione alla memoria, all'ansia e alla resilienza allo stress. In questi studi sono state osservate modificazioni di mediatori come il BDNF, cioè il fattore neurotrofico derivato dal cervello, una proteina che sostiene la capacità dei neuroni di restare vivi e di adattarsi, e di alcuni segnali infiammatori, con possibili ricadute sulla plasticità neuronale e sul comportamento.È importante leggere questi risultati con cautela: la memoria non è una funzione semplice e non può essere ricondotta a un singolo composto o a un singolo percorso biologico. Tuttavia, il fatto che il Tribulus mostri segnali sulla neuroplasticità, cioè sulla capacità del cervello di adattarsi e riorganizzarsi, rende plausibile un suo interesse come fitocomplesso multitarget. Questa parte è utile per intercettare una domanda sempre più frequente: il Tribulus può aiutare il cervello? La risposta corretta è che esistono ipotesi biologiche interessanti, ma i dati clinici sono ancora insufficienti.Ciò non toglie valore al filone di ricerca, che anzi amplia il profilo della pianta oltre i classici ambiti sessuale e metabolico. Per il lettore, questa parte aiuta a distinguere tra promessa generale ed evidenza concreta, evitando letture troppo ottimistiche. Il cervello, infatti, integra segnali energetici, infiammatori e neurotrofici in modo molto complesso, e il Tribulus potrebbe interagire con più livelli di questo sistema. L'ipotesi è affascinante, ma la validazione clinica resta lontana. In questo senso il valore maggiore è di natura esplorativa e conoscitiva.Il lettore può così collocare il fitocomplesso in un panorama più ampio, senza trasformarlo in una soluzione miracolosa. Anche i modelli di stress cronico e memoria rafforzano questa lettura esplorativa [32][24].

8. AMPK E OSSIDO NITRICO (NO)

Quando l'energia cala, alcuni neuroni trasformano questo dato in una rapida risposta chimica. AMPK (enzima che rileva l'energia cellulare) può attivare vie che producono ossido nitrico (NO). Questo

messaggero regola i neuroni e rende più chiaro il segnale della carenza. Il Tribulus terrestris non fornisce NO in modo diretto. Tuttavia, diosgenina e dioscina, due saponine steroidee della pianta, possono agire su vie comuni a questi circuiti [17][28][21].Questo asse collega l'uso dell'energia, l'attività dei neuroni e il controllo interno del corpo. AMPK si attiva quando la cellula rileva che le sue scorte di energia sono basse. Poi avvia una risposta che aiuta la cellula ad adattarsi. In alcuni neuroni dell'ipotalamo, area cerebrale che regola molte funzioni vitali, cresce anche il NO. Questo messaggero rafforza il segnale e coordina attività elettrica, uso dell'energia e risposta autonoma.Il cervello trasforma così il calo di energia in un messaggio che può cambiare appetito, veglia e comportamento. Questo processo aiuta a leggere gli studi sul Tribulus. I ricercatori valutano infatti il fitocomplesso (insieme dei composti della pianta) in reti che uniscono metabolismo e controllo nervoso [33][36][34][35].Nel nucleo ventromediale dell'ipotalamo, alcuni neuroni si attivano quando il glucosio si riduce. Queste cellule, dette neuroni glucosio-inibiti, aiutano i ricercatori a studiare il processo. In queste cellule, AMPK favorisce la fosforilazione (aggiunta di un gruppo fosfato) della nNOS. Quest'ultima, o sintasi neuronale dell'ossido nitrico, produce quindi una quantità maggiore di NO [36][34].Il cervello non registra solo la carenza, ma crea anche una risposta ben coordinata. Questa risposta può agire su veglia, fame e tono autonomico (attività involontaria degli organi). I ricercatori hanno studiato il circuito anche per la vita dei neuroni e la difesa dallo stress cellulare. L'equilibrio tra AMPK, NO e nNOS può infatti regolare sia l'adattamento sia la fragilità dei neuroni [33][35][30].Il tema riguarda anche la pianta, ma non indica un'azione unica e diretta su questo asse. I ricercatori studiano i suoi composti in reti dove si incontrano metabolismo e segnali del NO. La segnalazione nitrergica (processi regolati dall'ossido nitrico) indica proprio questo tipo di scambio.I dati disponibili descrivono soprattutto un possibile meccanismo e vanno quindi letti con cautela. Mancano infatti prove cliniche mirate nell'uomo. Gli studi indicano una possibile azione su vie cellulari comuni, non una cura già provata per disturbi neuroendocrini [29][24][25][26]. In sintesi, il circuito comprende questi passaggi:

- AMPK trasforma la carenza di energia in un segnale utile per i neuroni.
- Il NO rende più forte la comunicazione nei neuroni dell'ipotalamo.
- La nNOS produce NO nei circuiti che rilevano i livelli di glucosio.
- Alcuni composti del Tribulus agiscono su vie metaboliche simili.

Questo asse mostra come il cervello trasformi un calo di energia in una risposta biologica. Vediamo prima il ruolo di AMPK e della nNOS. Poi esaminiamo il circuito dell'ipotalamo che rileva il calo del glucosio.

8.1 AMPK e ossido nitrico: come il cervello percepisce il deficit energetico

Nel cervello, AMPK agisce come un sensore delle scorte di energia presenti nella cellula. Quando glucosio o energia calano, l'enzima segnala che funzioni e comportamento devono adattarsi. Nei neuroni dell'ipotalamo, questo segnale può far crescere la produzione di ossido nitrico. Il NO agisce nella cellula e rende più forte la risposta al calo di energia. Si crea così una serie di reazioni che aiuta a rilevare presto la carenza. Il circuito prepara risposte coordinate che riguardano appetito, veglia e uso dell'energia. Questo punto offre una lettura diversa dalle proprietà più note del Tribulus terrestris. L'attenzione passa infatti dalla pianta alla rete biologica su cui possono agire i suoi composti. In fitofarmacologia (studio degli effetti biologici delle sostanze vegetali), i ricercatori valutano diosgenina e dioscina su precise vie cellulari. Queste vie regolano l'infiammazione, lo stress ossidativo (danno causato da molecole reattive) e l'equilibrio dell'energia [2][17][28][21][23]. Il NO non è quindi un semplice prodotto di scarto. È un segnale che collega il sensore dell'energia alle reti del cervello. Il circuito AMPK-NO mostra anche quanto in fretta il cervello rilevi i cambiamenti nelle scorte di energia. In questo modo, unisce i dati sul metabolismo alle risposte che guidano il comportamento. Questo quadro spiega l'interesse neurobiologico per la pianta, oltre a quello metabolico e sessuale. La chiave è il controllo del sistema, non una semplice spinta alla sua attività. I risultati descrivono un legame fisiologico, ma non provano un effetto clinico nell'uomo. Offrono però un quadro coerente per leggere i dati sperimentali senza attribuire effetti

non provati. Questo quadro concorda con la letteratura di base sul circuito [33][34][35].

8.2 Tribulus terrestris e nNOS: il circuito ipotalamico glucosio-inibito

Nel nucleo ventromediale dell'ipotalamo, i neuroni glucosio-inibiti controllano quanta energia resta disponibile. Quando il glucosio cala, queste cellule attivano AMPK. L'enzima favorisce poi la fosforilazione della nNOS e fa crescere la produzione di ossido nitrico. La nNOS (enzima neuronale che produce NO) svolge quindi un ruolo chiave nel circuito. Il NO avvia una serie di reazioni che rafforza e rende più stabile il segnale energetico. Il cervello non risponde quindi soltanto al calo del glucosio. Trasforma invece questo dato in una risposta più ampia. Nell'ipotalamo, il segnale nitrergico aiuta a coordinare gli ormoni, la fame e lo stato di veglia. Gli effetti del circuito possono quindi estendersi oltre il singolo neurone. Per la pianta, questo meccanismo offre una base utile per leggere alcuni dati sperimentali. I ricercatori studiano infatti i suoi composti in sistemi dove l'uso dell'energia può agire su comportamento e omeostasi. La nitrergia (funzioni biologiche legate al NO) comprende questi scambi. L'ossido nitrico non agisce solo come molecola vasodilatatrice, cioè capace di allargare i vasi. Nel cervello funziona anche come segnale tra le scorte di energia e l'attività dei neuroni. Molecole molto piccole possono quindi unire dati sul metabolismo e guidare una risposta adatta. Questa visione colloca il fitocomplesso nei processi che regolano l'energia, senza attribuirgli effetti clinici non provati. Il dato resta meccanicistico e descrive un possibile contatto con la fisiologia dell'ipotalamo. Gli studi sul circuito glucosio-inibito e sulla nNOS offrono un solido riferimento fisiologico [33][34][35].

9. NO E OREXINA

Nel cervello, il dialogo tra ossido nitrico, abbreviato in NO, e orexina collega energia e livello di attività. L'ossido nitrico è una molecola segnale di natura gassosa, cioè una sostanza che invia segnali locali. L'orexina è invece un sistema neuropeptidergico, basato su piccoli messaggeri formati da proteine. Questo sistema sostiene veglia, motivazione e risposta agli stimoli importanti. In questa rete, il NO non agisce solo come "vasodilatatore" periferico, cioè come sostanza che dilata i vasi sanguigni. Può anche regolare l'eccitabilità dei neuroni orexinergici e aiutarli a mantenere l'arousal, ossia vigilanza e prontezza.Nello studio dei possibili effetti del Tribulus terrestris sul sistema nervoso, non si ipotizza quindi uno stimolo diretto e generico. Il fitocomplesso, cioè l'insieme dei composti della pianta, può invece inserirsi in circuiti che uniscono metabolismo e vigilanza [34][37][38].Questa relazione fa parte di una fisiopatologia più ampia, dove i sistemi di controllo del corpo si influenzano a vicenda. Per mantenere l'omeostasi, cioè l'equilibrio interno, il cervello deve valutare quanta energia ha a disposizione. Deve quindi stabilire se può sostenere attività, attenzione e risposta allo stress. AMPK è una proteina che rileva lo stato energetico della cellula e segnala quanta energia è disponibile. Può influire sui neuroni ipotalamici, situati nell'ipotalamo e coinvolti nel controllo di funzioni vitali. Questi neuroni coordinano fame, veglia e motivazione.In questo asse, il NO agisce come un messaggero rapido. A seconda del contesto, può aumentare o ridurre la trasmissione tra neuroni. Quando questi segnali raggiungono l'orexina, non producono un effetto unico e costante. Regolano invece con precisione lo stato di allerta. Questa azione rende il tema interessante anche per il Tribulus. Tuttavia, non prova un'efficacia clinica della pianta sul comportamento o sul sonno [39][37][38][40].Nei modelli sperimentali, l'ossido nitrico può frenare o favorire i neuroni che mantengono la vigilanza. L'esito cambia in base al contesto. Gli stimoli che causano il risveglio tendono invece ad aumentare l'attività di questi circuiti. Il sistema, quindi, non è statico, ma risponde allo stato del corpo [37]. L'orexina può anche aumentare l'eccitazione dei neuroni del locus coeruleus, una zona del tronco encefalico. Questa struttura partecipa all'attenzione e alla risposta agli stimoli. L'orexina può così rafforzare l'arousal, lo stato di prontezza che facilita attenzione e risposta [41][40].Questa rete aiuta a capire perché gli studi sul Tribulus includano ipotesi su stress e funzioni neuroendocrine. Non si può però attribuire alla pianta un effetto diretto e affidabile sulla veglia. Alcuni suoi composti possono agire, almeno negli studi preclinici, sui nodi che legano energia e attività. Resta un limite importante: è una lettura fisiologica e sperimentale, non un'indicazione terapeutica consolidata.Il legame con l'ossido nitrico aiuta anche a capire come un

segnale metabolico possa guidare il comportamento. Quando l'energia cala, il sistema nervoso deve scegliere se conservare risorse oppure mantenere lo stato di allerta. L'orexina partecipa a questa scelta e aumenta motivazione, ricerca di risorse e vigilanza. Il NO regola invece la soglia oltre la quale questi neuroni si attivano. Il circuito non serve quindi soltanto a "tenere svegli". Aiuta anche a rendere la veglia utile rispetto alle condizioni del corpo. È una risposta adattativa, non un semplice aumento dell'eccitazione.Per il Tribulus, l'interesse scientifico riguarda soprattutto i meccanismi che uniscono sistema nervoso e ormoni. Non riguarda risultati clinici diretti su sonno, attenzione o umore [34][39][37][41].Occorre infine distinguere con chiarezza un'ipotesi preclinica dalla pratica clinica. Le prove citate descrivono una rete coerente, ma non dimostrano un effetto prevedibile del Tribulus. In particolare, non mostrano che un integratore modifichi il ciclo sonno-veglia negli esseri umani. La fisiologia dell'orexina è complessa e piccoli cambiamenti del contesto possono modificare l'esito biologico. Inoltre, stress, mancanza di sonno, attività fisica, stato nutrizionale e segnali ormonali agiscono sugli stessi circuiti. La lettura più corretta resta quindi prudente. Il Tribulus è studiato come possibile regolatore di alcuni nodi di segnale. Non è però un regolatore dell'arousal o della sonnolenza con efficacia clinica già provata [39][37][38]. Da questa prospettiva, occorre tenere insieme alcuni punti:

- Il NO può regolare in modo fine l'attività dei neuroni orexinergici.
- L'orexina sostiene la veglia e l'attività legata al comportamento.
- I segnali energetici a monte possono raggiungere e regolare questi circuiti.
- Questo legame aiuta a interpretare stress e arousal.

Il primo punto riguarda il segnale tra NO e orexina nel corpo. Il passaggio seguente spiega come questa rete incida su veglia, stato di allerta e risposta allo stress.

9.1 Orexina: il sistema che collega energia, vigilanza e motivazione

L'orexina comprende piccoli messaggeri prodotti nell'ipotalamo laterale, un'area posta alla base del cervello. Questo sistema collega i segnali sull'energia alle risposte del corpo. Quando le risorse calano, i neuroni che producono orexina aumentano la veglia. Favoriscono anche la ricerca di cibo e rendono il cervello più attivo. L'orexina forma quindi un ponte tra uso dell'energia e comportamento. Nel quadro del Tribulus, AMPK e ossido nitrico possono inviare segnali a questi neuroni. La carenza di energia, quindi, non resta soltanto un dato chimico. Il cervello la traduce in uno stato più attivo. Questo passaggio spiega perché alcuni composti della pianta siano studiati in rapporto a stress, allerta e reti ormonali. Il tema riguarda anche sonno, fame, spinta ad agire e risposta allo stress. Tuttavia, i dati non mostrano un generico effetto stimolante. Indicano soltanto che alcuni meccanismi possono entrare nei circuiti che regolano l'arousal. L'orexina agisce anche sull'uso dell'energia nel cervello e nel resto del corpo. Il legame tra energia e comportamento diventa così ancora più stretto. Capire questa rete aiuta a leggere i test senza attribuire al fitocomplesso un ruolo troppo ampio. La rete collega infatti uno stato interno a una risposta utile e visibile. I dati di base mostrano il nesso tra orexina, energia e stato di allerta [39][42][41].

9.2 Tribulus terrestris, orexina e regolazione del sonno-veglia

Il sistema dell'orexina regola la fame e la spinta ad agire, ma anche il ciclo sonno-veglia. Quando i suoi neuroni sono attivi, aumenta lo stato di allerta e la veglia si mantiene. Se la loro attività cala, il cervello può invece passare più facilmente al sonno. Nei modelli di studio, AMPK e ossido nitrico possono influire su questi neuroni. Possono quindi cambiare il livello di vigilanza. Per questo il Tribulus terrestris interessa anche la ricerca sullo stress e sull'attività del corpo. Alcuni test preclinici lo collegano alle reti tra ormoni e cervello. Tuttavia, ciò non prova un effetto diretto che induca il sonno o stimoli la veglia. Energia, sonno, attenzione e comportamento appartengono infatti alla stessa rete del corpo. La pianta potrebbe agire soltanto su una parte di questo sistema. Il ciclo sonno-veglia dipende anche da molti altri fattori. Il suo ruolo resta quindi un tema di ricerca e non indica un uso clinico già valido. I dati richiedono altri studi e non sostengono facili promesse di cura. Il possibile ruolo del fitocomplesso resta da esplorare e non offre basi per prescriverlo. Questa cautela evita di attribuire alle prove un valore che non hanno. Gli studi legano orexina, stato di allerta e bilancio energetico. Non

mostrano però un uso clinico diretto della pianta [39][37][41].

10. OREXINA E NORADRENALINA: IL COLLEGAMENTO CON IL LOCUS COERULEUS

Nel cervello, il legame tra orexina e noradrenalina passa da un piccolo nucleo: il locus coeruleus. L'orexina è un neuropeptide (piccola molecola prodotta dai neuroni) che regola veglia e appetito. Il locus coeruleus produce e diffonde gran parte della noradrenalina presente nel cervello. I suoi neuroni aiutano a mantenere la veglia, l'attenzione e la prontezza nella risposta. Quando ricevono segnali orexinergici, diventano più attivi e rilasciano noradrenalina in molte aree. Questo effetto coordina l'arousal (stato di allerta), invece di agire come un semplice stimolo. Il passaggio mostra come lo stato energetico possa cambiare comportamento, vigilanza e risposta agli eventi importanti.Questo asse non serve solo a "svegliare" il cervello, ma lo aiuta anche ad adattare le risposte. Il cervello può così reagire in modo adatto ai segnali interni ed esterni. Nei modelli sperimentali, l'orexina attiva in modo diretto il locus coeruleus e aumenta l'arousal. Può agire anche tramite segnali eccitatori locali e flussi di calcio fuori dalle cellule. Questi movimenti rendono più efficace la risposta dei neuroni [40,41,43].Se resta troppo attivo, il circuito può aumentare la vigilanza e influire su sonno, ansia e stress. Nel quadro del Tribulus terrestris, questo dato richiede cautela. Non prova un effetto stimolante diretto, ma indica un possibile legame tra metabolismo, segnali nervosi e allerta. Per seguire i passaggi successivi, è utile ricordare alcuni punti chiave:

- Il locus coeruleus riceve segnali eccitatori e diffonde uno stato generale di allerta.
- L'orexina aumenta in modo mirato l'attività dei neuroni che producono noradrenalina.
- La noradrenalina regola vigilanza, attenzione e memoria emotiva (ricordo legato a emozioni intense).
- Se il circuito resta attivo, può favorire iperarousal (allerta eccessiva) e stress.

Il passaggio dall'orexina alla noradrenalina emerge dal ruolo del locus coeruleus. Vedremo come questo centro regola la vigilanza, partecipa allo stress e agisce sulla memoria emotiva.

10.1 Locus coeruleus: il centro noradrenergico della vigilanza

Il locus coeruleus è il principale nucleo noradrenergico del cervello. Per questo regola attenzione, vigilanza e risposta allo stress. La noradrenalina è un neurotrasmettitore (sostanza che porta segnali tra neuroni) e coordina molte risposte cerebrali. Quando riceve un segnale dall'orexina, questo nucleo aumenta la propria attività. Poi diffonde il neurotrasmettitore in molte aree e mantiene uno stato di allerta ben regolato. Nel quadro del Tribulus terrestris, il meccanismo lega lo stato energetico a una risposta concreta del corpo. Non aumenta solo l'attività, ma regola anche memoria, attenzione e preparazione del moto. In questo punto, un segnale di carenza energetica diventa una risposta nervosa estesa. Il suo effetto, quindi, non resta confinato in una sola zona.Il segnale raggiunge varie parti del cervello e può rendere più rapidi alcuni processi mentali. Questo aiuta a capire il legame tra stress, spinta ad agire e vigilanza. Un solo centro può infatti regolare aree cerebrali che svolgono compiti molto diversi. Per questo ha un ruolo chiave nel modo in cui il corpo si adatta. La pianta potrebbe agire a monte del circuito, ma non ci sono prove di uno stimolo diretto. Il rapporto resta quindi indiretto, anche se il meccanismo lo rende possibile. Gli studi citati mostrano con chiarezza il ruolo di questo nucleo nella vigilanza. Mostrano anche il suo ruolo nel rilascio del segnale chimico [40][44][45][46].

10.2 Orexina, locus coeruleus e risposta allo stress cronico

Quando il circuito orexina-locus coeruleus resta attivo a lungo, la vigilanza può diventare iperarousal (allerta eccessiva). La noradrenalina mantiene alta l'attività cerebrale e può rendere più forte la risposta agli stimoli stressanti. Alcuni modelli sperimentali mostrano che l'attività cronica di questo asse può favorire ansia e disturbi del sonno. Può anche favorire la generalizzazione della paura, cioè il timore verso casi simili ma non uguali. Alcuni studi su cellule e animali indicano che il Tribulus terrestris può agire sui circuiti dello stress. I dati riguardano anche la neuroinfiammazione (infiammazione che coinvolge il tessuto nervoso). Questo possibile effetto, però, non dimostra un beneficio terapeutico nelle persone. La

pianta non è un trattamento provato per lo stress cronico o i disturbi d'ansia. Resta invece un tema di studio sul legame tra stato energetico e reti cerebrali molto complesse.Il punto centrale unisce il segnale orexinergico, il nucleo noradrenergico e la risposta prolungata allo stress. Se riceve stimoli per molto tempo, il cervello può perdere parte del suo normale equilibrio. Una risposta utile nel breve periodo può così diventare poco adatta e causare effetti sul sonno. L'interesse scientifico è reale, ma i dati disponibili non permettono ancora conclusioni cliniche. La prudenza aiuta quindi a distinguere un meccanismo possibile da un effetto già provato nell'uomo. Gli studi sullo stress cronico e sull'asse noradrenergico confermano la natura complessa di questo circuito [44][45][47].

10.3 Tribulus terrestris e memoria emotiva: il ruolo della noradrenalina

La noradrenalina sostiene la veglia, ma partecipa anche alla formazione della memoria emotiva. Quando il locus coeruleus si attiva, la rilascia in aree come amigdala e ippocampo. L'amigdala valuta il peso emotivo degli eventi, mentre l'ippocampo forma e consolida i ricordi. Il segnale può così rafforzare la traccia lasciata da eventi importanti o vissuti come una minaccia. Il circuito orexina-locus coeruleus regola sia l'arousal sia il modo in cui registriamo un'esperienza. Alcuni dati su cellule e animali collocano il Tribulus terrestris in questo campo di ricerca. Gli studi indicano un possibile effetto sui segnali chimici legati allo stress e alla plasticità sinaptica. Questo termine indica la capacità dei legami tra neuroni di cambiare nel tempo. Il tema va oltre una semplice azione sedativa o stimolante della pianta. Riguarda il modo in cui il cervello ordina e conserva le informazioni con un valore emotivo.I dati non provano che il prodotto migliori la memoria o l'umore nelle persone. Indicano solo una via di ricerca che richiede altre verifiche. La memoria emotiva dipende da una rete che unisce nucleo noradrenergico, amigdala e circuiti di allerta. Un possibile effetto su questa rete concorda con alcuni modelli sperimentali, ma non dimostra un uso terapeutico. La letteratura di base conferma il ruolo del locus coeruleus in questo circuito [45][48][49].

11. MTOR E GLUTAMMATO: COME IL METABOLISMO REGOLA LA TRASMISSIONE ECCITATORIA

Nel cervello, un segnale legato all'energia può cambiare la forza della trasmissione eccitatoria. Un ruolo centrale spetta a mTOR (mammalian target of rapamycin), una via sensibile a nutrienti, energia e crescita. Questa via regola la forma e l'attività delle sinapsi, i punti di contatto tra neuroni. Se la rete cambia, anche il glutammato, il principale messaggero eccitatorio, può sfuggire al normale controllo. Questo squilibrio può alterare la plasticità dei neuroni e, nei casi più gravi, causare eccitotossicità. L'eccitotossicità è un danno causato da uno stimolo troppo forte o troppo lungo.In questo quadro, gli studi valutano il fitocomplesso del Tribulus terrestris come possibile regolatore indiretto. Il fitocomplesso è l'insieme delle sostanze attive presenti nella pianta. Alcuni composti, tra cui saponine steroidee, diosgenina e dioscina, sono stati testati in modelli legati ad AMPK e mTOR. Queste sostanze non "accendono" i neuroni in modo diretto, ma possono agire sui segnali cellulari. Tali segnali guidano la crescita, la cura delle cellule e il calo della loro attività. Questo aspetto conta perché il segnale eccitatorio dipende anche dallo stato energetico del tessuto nervoso. Non conta quindi soltanto il rilascio del messaggero chimico tra le cellule. Anche il metabolismo contribuisce alla qualità del segnale e al suo controllo nel tempo. Per questo, la pianta è vista come possibile aiuto all'equilibrio, non come stimolante diretto. L'interesse nasce dagli effetti contro stress ossidativo e infiammazione osservati in modelli preclinici. Questi modelli comprendono studi svolti su cellule e animali [29][24][26].Un altro punto riguarda gli astrociti, cellule gliali che regolano il glutammato fuori dalle cellule. Così, queste cellule aiutano a controllare il tono eccitatorio totale del tessuto nervoso. Alcuni studi indicano che mTOR può influire sugli astrociti e sull'omeostasi del glutammato. L'omeostasi indica il mantenimento del suo equilibrio locale [50][51][52]. Altri modelli mostrano che la captazione dipende da trasportatori e vie sensibili all'energia cellulare [53][54]. La stessa via può quindi aiutare in alcuni casi e favorire danni in altri. Se manca energia o cresce lo stress, il rapporto tra rilascio e recupero cambia più facilmente. Il glutammato può quindi restare troppo a lungo nello spazio esterno alle cellule. L'ambiente diventa così più fragile e può

spingere i neuroni verso un'attività eccessiva e dannosa.Nel legame tra Tribulus e mTOR, quindi, gli studi non ipotizzano uno stimolo diretto. Alcuni composti potrebbero invece favorire un rapporto più stabile tra eccitazione e difesa dei neuroni. Questa lettura concorda con i dati preclinici, ma manca ancora una prova clinica mirata nell'uomo [29][24][26]. Questa visione aiuta anche a leggere gli studi sulla protezione nervosa del Tribulus terrestris. Nei modelli sperimentali, gli estratti hanno ridotto alcuni processi legati allo stress delle cellule. Hanno agito anche su processi connessi all'infiammazione cerebrale e alla morte dei neuroni. In caso di danno cerebrale, mTOR può influire sia sulla vita delle cellule sia sul glutammato. Può infatti agire sui recettori e sui trasportatori di questo messaggero [29][25][26][27].Questi risultati non rendono il fitocomplesso una cura neurologica già provata. Indicano però che alcuni suoi composti agiscono su nodi biologici di interesse per la ricerca. Occorre quindi leggere i dati con cautela e tenere conto dei loro limiti. La pianta non sostituisce le cure sostenute da prove solide, ma offre un modello utile. Permette di studiare il legame tra cibo, equilibrio redox e segnali sinaptici. L'equilibrio redox indica il controllo dei processi che causano stress ossidativo. Il controllo del glutammato può unire il metabolismo alla difesa dei neuroni. Per ora, però, le possibili ricadute restano soprattutto sperimentali. In pratica, il metabolismo non regola soltanto il consumo e la produzione di energia. Aiuta anche a stabilire quanto un circuito resta attivo e pronto a rispondere. I punti chiave sono:

- mTOR influisce sulla nascita e sulla stabilità delle sinapsi eccitatorie.
- La quantità di glutammato dipende anche dalla glia (cellule che aiutano e proteggono i neuroni).
- Un controllo metabolico alterato può aumentare l'attività delle sinapsi.
- I composti del Tribulus agiscono, in teoria, come regolatori indiretti del circuito.

Il punto non è la trasmissione del glutammato considerata in generale. Conta capire come il metabolismo delle cellule ne regola la forza e la durata. I due passaggi seguenti spiegano prima le sinapsi eccitatorie e poi il ruolo degli astrociti.

11.1 mTOR e trasmissione glutammatergica: il controllo delle sinapsi eccitatorie

mTOR regola la trasmissione glutammatergica prima e dopo il passaggio del segnale nella sinapsi. Influisce sul rilascio presinaptico e sulla risposta postsinaptica nelle cellule coinvolte. La cellula presinaptica invia il segnale, mentre quella postsinaptica lo riceve. Nei modelli sperimentali, il blocco di questa via riduce il numero o l'effetto delle sinapsi eccitatorie. Può inoltre cambiare la presenza dei recettori che rispondono al glutammato. Il metabolismo cellulare non fornisce quindi solo energia, ma regola con precisione il dialogo tra neuroni.Questo passaggio aiuta a capire il possibile ruolo del Tribulus terrestris. I composti della pianta potrebbero agire in reti dove il glutammato regola varie funzioni. Tra queste rientrano arousal, memoria e risposta allo stress. L'arousal indica lo stato di attivazione del sistema nervoso. Questa chiave aiuta anche a leggere gli studi preclinici sulla protezione dei neuroni. In base al modello, il segnale metabolico può cambiare lo stato delle sinapsi. Non emerge quindi un unico effetto della pianta sul cervello. Gli studi ipotizzano invece un'azione su una rete che unisce nutrienti, crescita e dialogo tra neuroni. La sinapsi, infatti, è molto sensibile alla quantità di energia disponibile. Se il sistema cambia, possono variare sia l'eccitabilità sia la qualità della risposta nervosa. La pianta va dunque vista come possibile regolatore indiretto, non come stimolo rapido e univoco. L'esito dipende dalla rete biologica nella quale agisce il fitocomplesso. Questo è il punto chiave del rapporto tra mTOR e glutammato. I dati di base mostrano che questa via condiziona in modo chiaro la trasmissione glutammatergica [55][53].

11.2 Astrociti, GLT-1 ed equilibrio del glutammato: perché mTOR conta

Gli astrociti non sono cellule di supporto passive: regolano la clearance del glutammato, cioè la sua rimozione dallo spazio extracellulare, tramite trasportatori come GLT-1 e GLAST e contribuiscono in modo decisivo all'equilibrio della sinapsi tripartita. mTOR partecipa a questo controllo perché influenza il metabolismo astrocitario, la funzione mitocondriale e la capacità di mantenere stabile l'ambiente extracellulare. Quando mTOR è iperattivo, la

captazione del glutammato può ridursi e il rischio di eccitotossicità aumenta.Questo è un aspetto cruciale per comprendere perché il Tribulus terrestris sia stato studiato in modelli di neuroinfiammazione e danno cerebrale: il suo interesse non riguarda solo il neurone, ma anche il contesto gliale che sostiene o amplifica la trasmissione. Il ragionamento consente di collegare il metabolismo energetico alla salute delle reti neuronali e di capire perché un eccesso di glutammato sia problematico. Per il lettore, la chiave è semplice: mTOR non regola solo la crescita, ma anche l'ecosistema sinaptico. In questo ecosistema gli astrociti decidono quanta eccitazione rimane nel circuito e quanto viene rapidamente smaltita. Il corretto funzionamento di GLT-1 e GLAST è essenziale per evitare accumuli dannosi di glutammato nello spazio extracellulare. Questa regolazione è un tassello importante della neuroprotezione e della fisiologia cerebrale.Il Tribulus viene osservato qui come possibile modulatore di un ambiente più stabile e meno eccitotossico, ma si tratta ancora di un'ipotesi da verificare nell'uomo. La complessità gliale rende il quadro più ricco, ma anche più difficile da tradurre in pratica clinica. Le recensioni su astrociti e mTOR confermano che questa via ha un ruolo sia fisiologico sia patologico [50][51][52][53].

12. GLUTAMMATO, OREXINA E LOCUS COERULEUS: IL CIRCUITO DELL'AROUSAL E DELLA PAURA

Quando il cervello passa dalla quiete all'allerta, usa una rete di glutammato, orexina e locus coeruleus. Il glutammato è il principale neurotrasmettitore eccitatorio del cervello, cioè un messaggero che attiva i neuroni. In questa rete, il glutammato attiva le cellule che producono orexina.L'orexina è un neuropeptide (piccola molecola che regola i neuroni) e prepara il corpo ad agire. Così sostiene i sistemi che regolano la veglia, l'attenzione e la risposta alle minacce. Il locus coeruleus usa invece la noradrenalina come messaggero e aumenta l'arousal (stato generale di vigilanza).Questo asse aiuta a capire alcuni dati sul Tribulus terrestris. I cambiamenti nel metabolismo e nell'energia possono infatti influire sulla risposta allo stress. Tuttavia, questi dati non indicano un effetto clinico diretto della pianta su paura o ansia.Gli studi mostrano che l'orexina risponde al glutammato locale e ai recettori glutammatergici non-NMDA. Questi recettori fanno passare il segnale nervoso in modo rapido [56,57].Altri lavori indicano che il locus coeruleus riceve segnali glutammatergici monosinaptici, cioè diretti tra due neuroni. Questi segnali possono attivarlo in modo rapido. Anche le vie dalla sostanza grigia periacqueduttale, area legata alla difesa, possono rendere più forte questo stato [58,59].Il legame con il Tribulus terrestris resta quindi indiretto. I ricercatori studiano il fitocomplesso (insieme delle sostanze della pianta) come possibile regolatore di processi metabolici e chimici a monte. Non si tratta invece di un intervento mirato su arousal o paura. Il meccanismo ha basi biologiche, ma servono ancora conferme negli esseri umani [2,24,25]. La catena dei segnali comprende alcuni passaggi distinti, che chiariscono il ruolo di ogni elemento:

- Il glutammato attiva i neuroni che producono orexina e rende più forte il loro segnale.
- L'orexina prepara i circuiti che regolano la vigilanza e l'attenzione.
- Il locus coeruleus usa la noradrenalina per diffondere lo stato di allerta.
- La paura può durare più a lungo quando questa rete resta troppo attiva.

Questo circuito mostra come un segnale eccitatorio possa produrre veglia, attenzione e una risposta di difesa. I tre passaggi seguenti spiegano come glutammato, orexina e locus coeruleus si attivano e si sostengono a vicenda.

12.1 Glutammato e orexina: il primo amplificatore dell'arousal

Il glutammato è il principale neurotrasmettitore eccitatorio del sistema nervoso centrale. È anche uno dei più importanti segnali che attivano i neuroni orexinergici, cioè quelli che producono orexina. Quando il segnale glutammatergico aumenta, questi neuroni diventano più attivi. Possono così coordinare in breve tempo l'intera rete dell'arousal.Questo meccanismo trasforma una semplice informazione eccitatoria in uno stato di attività diffusa nel cervello. Nel quadro del Tribulus terrestris, aiuta a capire come i cambiamenti del metabolismo possano influire sulla vigilanza. Gli stessi cambiamenti possono avere effetti anche sulla risposta allo stress.Il glutammato, però, non agisce da solo. Comunica con il sistema

orexinergico e con quello noradrenergico, che usa la noradrenalina come messaggero. Nasce così un circuito che lega energia, comportamento e difesa. Questo passaggio aiuta a leggere il fitocomplesso in un quadro neurofisiologico, cioè legato alle funzioni del sistema nervoso. Non permette però di attribuire al Tribulus un effetto diretto sul glutammato negli esseri umani. Il dato offre quindi una base biologica interessante, ma non una prova clinica definitiva.Il meccanismo mostra inoltre che il cervello usa il glutammato come segnale rapido per preparare il corpo. Spiega anche perché un cambiamento in un neurotrasmettitore possa avere effetti ampi sul comportamento. Il Tribulus va quindi studiato dentro reti complesse, non come una singola leva. La complessità del circuito rende il dato più interessante, ma anche più difficile da spiegare. I lavori di base confermano con chiarezza il dialogo tra glutammato, orexina e arousal [56][57][58][59].

12.2 Locus coeruleus, paura e generalizzazione della risposta difensiva

Il locus coeruleus non regola solo la veglia, ma partecipa anche alla paura e all'apprendimento emotivo. Quando riceve segnali orexinergici e glutammatergici, aumenta il rilascio di noradrenalina. Diventano così più probabili l'allerta, il freezing (immobilità difensiva) e il consolidamento delle memorie avversive. Questo circuito aiuta a capire come il cervello trasformi una minaccia in una risposta difensiva stabile. Nel caso del Tribulus terrestris, alcuni studi preclinici hanno esaminato circuiti molto vicini a questa rete. I dati suggeriscono una possibile azione sulla neuroinfiammazione e sulla resilienza allo stress. La neuroinfiammazione è l'attivazione dei processi infiammatori nel tessuto nervoso. La resilienza indica invece la capacità di adattarsi allo stress. Questi risultati non mostrano però un legame diretto tra Tribulus e paura. Servono piuttosto a inserire l'arousal in un quadro più ampio. Il locus coeruleus è un nodo centrale perché unisce attenzione, memoria emotiva e risposta fisica. Per questo ha un grande rilievo sia scientifico sia informativo. Mostra anche come un segnale metabolico possa raggiungere i sistemi che regolano la paura. Se il circuito resta iperattivo, troppa noradrenalina può rendere più forti risposte difensive poco adatte al contesto. Regolare questo asse è quindi un processo delicato e importante. Il Tribulus viene studiato, al massimo, come possibile regolatore a monte, non come trattamento della paura. Questa distinzione evita di andare oltre i limiti dei dati oggi disponibili. Gli studi sul locus coeruleus e sulla paura confermano il ponte tra allerta e memoria difensiva [44][45][58][46].

12.3 Tribulus terrestris e disturbi d'ansia: cosa è plausibile e cosa no

Alcuni lettori cercano il Tribulus terrestris per ansia, stress o irrequietezza. Occorre però distinguere con cura la plausibilità biologica dall'uso clinico. I circuiti glutammato-orexina-locus coeruleus regolano in parte la vigilanza e la risposta di difesa. Quando diventano iperattivi, possono favorire l'iperarousal e una maggiore reattività allo stress. L'iperarousal è uno stato di attività eccessiva del sistema nervoso. Da questi dati nasce l'interesse per il Tribulus come possibile regolatore di alcuni nodi neurofisiologici.Tuttavia, non ci sono prove sufficienti per usarlo come trattamento dei disturbi d'ansia. I dati disponibili restano preclinici e non sostengono promesse terapeutiche. Il Tribulus non è quindi un ansiolitico. È un fitocomplesso studiato in modelli dove stress e neuroinfiammazione cambiano a livello molecolare. La distanza tra questi risultati e l'uso clinico negli esseri umani resta ampia. Il tema merita nuovi studi, ma non consente conclusioni rapide.Questa lettura risponde a una domanda comune e mantiene la cautela richiesta dai dati. Qui è essenziale distinguere gli effetti plausibili dalle possibili applicazioni cliniche. Il cervello è infatti un sistema molto complesso e non offre scorciatoie valide per tutti. Il Tribulus può quindi rientrare nel dibattito scientifico, ma non nelle promesse facili. Anche i lavori più recenti sulla paura non sostengono un uso clinico diretto della pianta [44][45][57][46].

13. NORADRENALINA E CRH

La risposta allo stress inizia quando un segnale di allarme raggiunge il nucleo paraventricolare, una zona dell'ipotalamo. Quest'area riceve vari stimoli e coordina la risposta interna del corpo. Qui la noradrenalina può attivare i neuroni che producono CRH, sigla di corticotropin-releasing hormone. Il cervello passa così dalla vigilanza a un segnale ormonale che prepara il corpo.Questo snodo lega

l'arousal (stato generale di allerta) alla via che coinvolge ipofisi e surreni. Nel caso del Tribulus terrestris, aiuta a inquadrare le ipotesi su stress e adattamento. Tuttavia, non prova un effetto diretto della pianta su questo sistema. Occorre distinguere un possibile aiuto nell'adattamento da un vero effetto farmacologico sull'asse dello stress.Gli studi non hanno ancora dimostrato con certezza questo secondo effetto. I dati disponibili pongono il fitocomplesso (insieme delle sostanze della pianta) in una rete molto complessa. In questa rete, noradrenalina, ipotalamo e ormoni si regolano tra loro.I dati di base mostrano che la noradrenalina non agisce da sola nell'ipotalamo. Fa parte di una rete che unisce segnali di stimolo e adattamento. Alcuni studi sperimentali indicano che la sua attività nel PVN, il nucleo paraventricolare, può favorire la risposta allo stress [60]. Altre ricerche mostrano che i recettori adrenergici alpha-1 e alpha-2 aiutano a regolare l'uscita del sistema [61].La risposta, quindi, non funziona come un semplice interruttore. Il PVN riceve dati dai circuiti autonomi, dalle emozioni e dai segnali del metabolismo. Poi li trasforma in una risposta ben coordinata e limitata nel tempo. Le vie della noradrenalina attivano il CRH e regolano la forza e la durata del segnale. Il sistema può così reagire allo stimolo nel modo più adatto.Per il Tribulus terrestris, questo schema offre soltanto una base per valutare le ipotesi. Il fitocomplesso va studiato nei processi di adattamento, senza dedurre un effetto ormonale diretto. Questo asse può aiutare a situare eventuali effetti su energia, recupero e risposta allo stress psicofisico. Resta quindi essenziale distinguere un meccanismo possibile da un beneficio reale per la salute. Per seguire meglio i passaggi successivi, è utile ricordare questi punti:

- La noradrenalina può favorire l'attivazione del CRH nel nucleo paraventricolare.
- Il CRH è il primo segnale ormonale della risposta allo stress.
- Il circuito unisce vigilanza, sistema autonomo e asse ormonale.
- La sua attività dipende anche da segnali emotivi e metabolici.

Il primo passo è capire come la noradrenalina trasformi l'allarme in un segnale dell'ipotalamo. Questo segnale attiva il CRH. Poi occorre vedere come il circuito entra nella risposta più ampia del corpo allo stress.

13.1 Noradrenalina e CRH: come il PVN avvia la risposta allo stress

Il nucleo paraventricolare dell'ipotalamo trasforma lo stato di allarme in un segnale ormonale. Quando la noradrenalina arriva nel PVN, attiva i neuroni che producono CRH. Parte così la via che coinvolge prima l'ipofisi e poi i surreni. Questo passaggio unisce l'arousal (stato generale di allerta) all'asse HPA, cioè ipotalamo-ipofisi-surrene. Tale ponte aiuta a leggere le ipotesi sul Tribulus terrestris legate a stress, infiammazione e adattamento. Non dimostra, però, che la pianta agisca in modo diretto sul CRH nell'uomo. Descrive invece il quadro dei meccanismi che precedono la risposta ormonale. Inoltre, il PVN non lavora da solo. Integra i segnali del metabolismo, del sistema autonomo e delle emozioni. La risposta allo stress va quindi oltre la sola attività dei nervi. Quando il sistema funziona bene, l'allerta è utile e resta limitata nel tempo. Se il controllo cambia, la risposta può diventare troppo intensa o poco coordinata. Questo processo mostra come un segnale di minaccia avvii una serie ordinata di eventi ormonali. Il CRH segna quindi il passaggio tra sistema nervoso e sistema endocrino (rete che produce gli ormoni). Dopo che il CRH si attiva, la risposta può estendersi a tutto il corpo. Il legame tra noradrenalina e CRH è dunque centrale nella fisiologia dello stress. Capirlo evita letture troppo semplici dei possibili rapporti tra la pianta e i sistemi di adattamento. Alcune ricerche di base sul PVN e sui neuroni del CRH confermano questo ponte noradrenergico [60][47][49][61].

13.2 Asse HPA, cortisolo e feedback negativo: il controllo dello stress

L'asse HPA avvia la risposta allo stress, ma aiuta anche a fermarla dopo la minaccia. Il cortisolo, prodotto alla fine della via, esercita un freno di controllo che regola il sistema, chiamato feedback negativo. Agisce su ipotalamo e ipofisi e riduce il rilascio di CRH e ACTH. Se il sistema funziona bene, il corpo torna verso l'omeostasi (equilibrio interno). Se lo stress dura a lungo, invece, questo freno può cambiare e perdere precisione. Ciò spiega perché la risposta debba restare breve e ben regolata. Nel caso del Tribulus terrestris, le ipotesi riguardano l'adattamento allo stress. Non indicano un effetto diretto sul cortisolo. Il corpo usa

questo ormone per reagire e per limitare una risposta troppo lunga. Si tratta quindi di un punto chiave nella fisiologia dello stress. Se il controllo perde efficacia, il sistema può restare in allerta più del necessario. Questo stato può avere effetti sul metabolismo, sulle difese immuni e sul benessere generale. Le ipotesi sulla pianta indicano possibili effetti sui processi di adattamento, non una cura certa. È quindi essenziale distinguere una possibile azione di controllo da una terapia dimostrata. Questo quadro aiuta a capire il ruolo dell'asse HPA in modo più chiaro e realistico. Alcuni studi su questo meccanismo mostrano come lo stress a lungo termine possa cambiare il controllo della risposta [62][63][64][65].

14. CRH E CORTISOLO: COME LO STRESS DIVENTA UNA RISPOSTA ORMONALE

Quando avverte una minaccia, il cervello avvia una serie precisa di reazioni nel corpo. Per prima cosa, l'ipotalamo rilascia il CRH, l'ormone di rilascio della corticotropina. Il CRH attiva l'asse ipotalamo-ipofisi-surrene, che unisce il cervello alle ghiandole surrenali. In questo modo, il segnale nervoso diventa una risposta endocrina (basata sugli ormoni) e coinvolge più organi.Poi l'adenoipofisi (parte anteriore dell'ipofisi) libera l'ACTH, cioè l'ormone adrenocorticotropo. Questo ormone spinge la corteccia surrenalica a produrre cortisolo, il principale glucocorticoide legato allo stress. Il cortisolo rende disponibile più energia, regola l'infiammazione e aiuta il corpo a reagire in fretta. I suoi effetti dipendono dalla quantità, dalla durata del segnale e dal ritorno all'equilibrio.Questa catena aiuta anche a capire il possibile ruolo del Tribulus terrestris, senza trarre conclusioni troppo semplici. La pianta non regola in modo diretto il cortisolo e non è un rimedio autonomo contro lo stress. Va studiata in un sistema dove adattamento, uso dell'energia, infiammazione e ormoni agiscono gli uni sugli altri.Alcuni studi su saponine (composti vegetali attivi) e fitocomplessi indicano alcuni effetti possibili. Questi effetti riguardano lo stress ossidativo, i segnali cellulari e la capacità di adattamento [2][3]. I dati non provano però un beneficio clinico sull'asse HPA (asse ipotalamo-ipofisi-surrene). Spiegano comunque perché questo tema susciti ancora interesse nel mondo della ricerca.Per capire la risposta allo stress, occorre distinguere tre passaggi legati tra loro. Il CRH avvia la catena, l'ACTH la rafforza e il cortisolo completa la risposta. Se il sistema funziona bene, il corpo reagisce in modo efficace e per un tempo limitato. Se lo stimolo dura a lungo, invece, il corpo resta sotto una pressione biologica continua.Questa condizione può influire sul sonno, sulle difese immunitarie, sull'uso dell'energia e sul tono dell'umore. In tale quadro, il Tribulus viene studiato dentro processi ampi, non come soluzione isolata. Gli studi sullo stress mostrano infatti uno stretto legame tra cervello, ghiandole endocrine e altri tessuti [62][63][64][65][66].
Questa parte spiega come il segnale dello stress diventi una risposta ormonale completa. I due passaggi separano l'avvio della catena dal suo effetto finale sul corpo.

14.1 CRH, ACTH e cortisolo: la cascata endocrina dello stress

Nel caso del Tribulus terrestris, questa catena aiuta a valutare le ipotesi biologiche. Non prova, però, effetti diretti sul cortisolo. Gli studi hanno esaminato soprattutto le saponine e i fitosteroli (steroli prodotti dalle piante). Queste sostanze potrebbero agire su adattamento, infiammazione e stress ossidativo (danno causato da molecole reattive) [2][3]. Tuttavia, questi effetti non dimostrano un cambiamento clinico dell'asse HPA. Un integratore può agire su alcune funzioni cellulari senza cambiare in modo rilevante gli ormoni nel corpo. Per questo, bisogna prima capire il processo fisiologico e poi valutare i suoi possibili usi. Il CRH è il primo anello della risposta ormonale allo stress. Passa nel sistema portale ipotalamo-ipofisario (rete di vasi tra ipotalamo e ipofisi). Poi raggiunge l'adenoipofisi e fa liberare l'ACTH. Quest'ultimo agisce sulla corteccia surrenalica e stimola la produzione di cortisolo. Il cortisolo porta quindi il segnale di adattamento in tutto il corpo. Durante uno stress acuto, rende disponibile energia e regola in breve tempo molti processi negli organi. La risposta allo stress non è dunque un evento isolato, ma una catena ben coordinata. Anche i tempi della risposta hanno un ruolo centrale. Il CRH compare per primo, l'ACTH porta il segnale e il cortisolo completa la catena. Quando lo stimolo finisce, l'asse riduce la sua attività e torna verso l'omeostasi (equilibrio interno del corpo). Se l'attività resta alta, invece, il sistema può funzionare peggio e causare effetti biologici sfavorevoli. Questa sequenza aiuta a studiare la pianta senza vederla come

una scorciatoia contro lo stress. La catena ormonale resta quindi il punto di riferimento per valutare ogni possibile intervento di origine naturale [62][63][64][65][66].

14.2 Cortisolo e immunità: quando lo stress diventa un fattore cronico

Un asse HPA sollecitato senza sosta può avere effetti clinici su diverse funzioni. Può favorire disturbi del sonno, cambiamenti nell'uso dell'energia, infiammazione e un calo del benessere generale. La risposta allo stress lega così l'esperienza personale al rischio di disturbi cronici. In questo quadro, il Tribulus terrestris viene studiato come fitocomplesso di possibile interesse. Le sue sostanze possono agire su vie cellulari legate a ossidazione, infiammazione e adattamento. Tuttavia, questi dati non provano che possano correggere uno squilibrio del cortisolo [2][3]. Il cortisolo regola normalmente anche le difese immunitarie. Limita l'eccesso di citochine (sostanze che guidano l'infiammazione) e aiuta a controllare l'asse HPA. Inoltre, tiene sotto controllo l'infiammazione di breve durata. Non è quindi un ormone dannoso, ma una parte essenziale della risposta di adattamento. I problemi possono iniziare quando lo stress diventa cronico o i tessuti rispondono meno ai glucocorticoidi. In questi casi, il controllo delle difese può calare e favorire squilibri che durano nel tempo. Serve quindi cautela, per non assegnare alla pianta effetti che gli studi non hanno provato. Le ricerche descrivono soprattutto possibili azioni biologiche e usi tradizionali. Non dimostrano un impiego certo nelle malattie immunitarie o endocrine. Il rapporto tra cortisolo e immunità resta però importante. Se lo stress cronico altera i segnali tra cervello e ormoni, può rendere il corpo più fragile. Il fitocomplesso resta quindi un oggetto di studio, non una terapia definita. Il suo interesse riguarda alcuni meccanismi di adattamento inseriti in un sistema più ampio [64][65].

15. QUADRO COMPARATIVO E SINTESI DELLE EVIDENZE

Questa sintesi ordina le prove presenti nella bibliografia fornita. Separa gli studi clinici dai dati iniziali e dai risultati ancora da confermare.

Sintesi delle evidenze scientifiche

Anno pubblicazione	Area studiata	Cosa indicano gli studi
2014	Funzione sessuale femminile	diversi studi clinici indicano possibili benefici sul desiderio e sui punteggi della funzione sessuale [4]
2017	Fertilità maschile	i dati variano e non confermano effetti clinici convincenti su testosterone e parametri seminali [16]
2019	Stress ossidativo e infiammazione	i modelli sperimentali indicano una possibile difesa biologica, ma manca una conferma clinica diretta [29]
2022	Sport e recupero	gli studi sugli atleti mostrano risultati variabili sui valori biologici e sulla prestazione [13]
2023	Metabolismo e lipidi	i dati indicano un possibile effetto sulle vie del metabolismo, ma derivano soprattutto da studi preclinici [18]
2025	Neuroinfiammazione	un estratto di Tribulus terrestris ha mostrato segnali preclinici di difesa dalla neuroinfiammazione [24]

2026	Disfunzione erettile	un'analisi che ha messo insieme più studi clinici randomizzati indica un miglioramento della funzione erettile [6]

16. SINTESI EDITORIALE E CONCLUSIONI

LETTURA EDITORIALE DELLE EVIDENZE

Negli studi che abbiamo esaminato, le prove più solide riguardano la funzione sessuale. Abbiamo trovato dati ancora iniziali per metabolismo, sistema nervoso e infiammazione. I trial clinici sono più coerenti quando valutano desiderio, funzione sessuale e aspetti del benessere. I dati sul testosterone ci sono apparsi invece meno chiari e più variabili. Leggendo gli studi sperimentali, abbiamo visto che il Tribulus terrestris potrebbe agire su stress ossidativo, infiammazione ed equilibrio delle cellule.

I limiti che abbiamo riscontrato sono principalmente gli estratti variabili, le dosi diverse e la breve durata degli studi. Inoltre, molti dati sui meccanismi arrivano da modelli animali o cellulari. Anche quando i dati ci sono sembrati interessanti, riteniamo che l'uso clinico richieda cautela. Abbiamo notato che i risultati non trovano sempre conferma e possono cambiare tra gruppi diversi.

NOTA CRITICA FINALE

Le prove che abbiamo esaminato ci chiedono più cautela rispetto a molte sintesi rivolte al grande pubblico. I dati più solidi ci indicano un possibile ruolo in alcuni aspetti della funzione sessuale. Molte altre ipotesi nascono però da studi su cellule, animali o estratti difficili da confrontare. Resta quindi una distanza tra l'effetto biologico visto in laboratorio e il beneficio reale per le persone. Abbiamo notato che gli studi usano dosi, prodotti, gruppi ed esiti diversi. Queste differenze ci rendono difficile ottenere una sintesi unica.Un altro limite che abbiamo riscontrato riguarda il passaggio dai meccanismi biologici ai benefici reali. AMPK, mTOR, ossido nitrico, orexina e cortisolo formano vie coerenti tra loro. Tuttavia, spesso gli studi su queste vie restano lontani dalla pratica clinica. Un meccanismo possibile, da solo, non prova la presenza di un effetto terapeutico. Inoltre, non ci è sempre chiaro quale parte del prodotto produca il beneficio. L'effetto può dipendere dall'intera pianta, da una parte dell'estratto o da altri fattori. Per questo riteniamo resti centrale la qualità dei metodi usati negli studi.I limiti principali che abbiamo individuato includono campioni piccoli, studi brevi, pochi dati nel tempo e prodotti poco uniformi. Questi fattori rendono le conclusioni meno solide e non ci permettono di dare indicazioni definitive. La sintesi più corretta deve quindi restare cauta e aderente alle prove. Il Tribulus terrestris ha basi scientifiche reali e un numero crescente di studi. Tuttavia, lascia ancora aperte molte domande importanti. Riteniamo che occorra valutarlo in base alle prove, senza dare ai dati parziali un peso più ampio.

CONCLUSIONI E SINTESI EDITORIALE

Il Tribulus terrestris resta, a nostro avviso, una pianta di grande interesse per la ricerca. Leggendo gli studi raccolti qui, vediamo come il suo studio unisca tradizione, dieta, funzioni del corpo e ricerca sperimentale. Non lo consideriamo un rimedio con un solo effetto, ma un fitocomplesso (insieme di sostanze attive). La sua azione cambia con la qualità dell'estratto, le sostanze presenti e il contesto osservato. Perciò riteniamo che non vada descritto solo come uno stimolo per gli ormoni. Le prove ci mostrano infatti un quadro più ampio e ancora non del tutto chiaro.In ambito clinico, i dati più utili che abbiamo trovato riguardano soprattutto la funzione sessuale. Alcuni studi sulle donne riportano benefici per desiderio, eccitazione e grado di soddisfazione. Negli uomini, invece, abbiamo visto risultati più variabili e il beneficio non appare sempre. Il testosterone, spesso al centro della pubblicità, non aumenta in modo affidabile e costante nei trial che abbiamo esaminato. La pianta non ci sembra quindi una cura valida per tutti. Potrebbe però offrire un aiuto in casi scelti con cura.La ricerca che abbiamo letto osserva anche possibili effetti su metabolismo, stress ossidativo, infiammazione e difesa dei neuroni. Lo stress ossidativo indica un eccesso di molecole reattive che può danneggiare le cellule. Vie come AMPK, mTOR, ossido nitrico, orexina e cortisolo

possono spiegare parte degli effetti osservati. Tuttavia, molti dati arrivano da studi svolti su cellule o animali. Non possiamo quindi usarli subito per decidere come curare le persone. Questi lavori non provano una terapia, ma indicano ipotesi biologiche coerenti da studiare meglio.Il Tribulus terrestris ci mostra come la scienza moderna possa studiare una pianta usata da secoli. Le prove che abbiamo analizzato non hanno tutte lo stesso peso: alcune sono forti, altre deboli o incerte. Il tema richiede quindi una lettura seria, legata a metabolismo, dieta e controllo degli ormoni. Vediamo la pianta ancora al centro di un campo di ricerca vivo. Ci aiuta anche a capire il legame tra uso antico e ricerca moderna. Ma non dobbiamo scambiare ipotesi utili per dati certi.

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. TRASPARENZA E RESPONSABILITÀ SCIENTIFICA

L'Intelligenza Artificiale è stata impiegata esclusivamente come strumento di supporto editoriale e documentale. Tutti i contenuti, le interpretazioni, le citazioni bibliografiche e le conclusioni sono stati verificati, revisionati e approvati dall'autore, che ne assume la piena responsabilità scientifica.

Il manoscritto è stato inoltre sottoposto a revisione tra pari (peer review) indipendente prima della pubblicazione.

Per garantire la massima trasparenza, la cronologia completa dell'articolo, comprensiva delle date di sottomissione, revisione, accettazione e pubblicazione, nonché delle informazioni sul processo di peer review, è disponibile nella pagina dedicata alla Storia dell'articolo.

18. RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

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

[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-HealthProfessior

[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