

Novi proizvodi kao dodatak prehrani sportaša: fokus na Tribulus terrestris

Zekić, Josip

Professional thesis / Završni specijalistički

2017

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:918208>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-05-04**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine
Digital Repository](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET
POSLIJEDIPLOMSKI STUDIJ MEDICINE RADA I ŠPORTA

Josip Zekić

Novi proizvodi kao dodatak prehrani sportaša: fokus na *Tribulus terrestris*
New products as a dietary supplement for athletes: focus on *Tribulus terrestris*

SPECIJALISTIČKI RAD

Zagreb, prosinac 2016.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET
POSLIJEDIPLOMSKI STUDIJ MEDICINE RADA I ŠPORTA

Novi proizvodi kao dodatak prehrani sportaša: fokus na *Tribulus terrestris*
New products as a dietary supplement for athletes: focus on *Tribulus terrestris*

SPECIJALISTIČKI RAD

Autor: Josip Zekić, dr.med.

Klinika za dječje bolesti Zagreb

Mentor: prof.dr.sc. Goran Sporiš

Kineziološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu

Komentor: prof.dr.sc.Vladimir Trkulja

Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

Zagreb, prosinac 2016.

SADRŽAJ

1. SAŽETAK

SUMMARY

2. UVOD.....	7
3. MATERIJALI I METODE.....	12
4. REZULTATI.....	13
4.1. KEMIJSKI SASTAV.....	13
4.2. <i>IN VITRO</i> ISTRAŽIVANJA I ISTRAŽIVANJA NA ŽIVOTINJAMA.....	16
4.2.1. INHIBITORNI UČINAK NA ANGIOTEZIN KONVERTIRAJUĆI ENZIM.....	16
4.2.2. ANTI-ATEROSKLEROTSKI UČINAK.....	16
4.2.3. PROTUUPALNI UČINAK.....	17
4.2.4. DIURETSKI UČINAK.....	17
4.2.5. HEPATOPROTEKTIVNI UČINAK.....	18
4.2.6. STIMULACIJA PROLIFERACIJE MELANOCITA.....	18
4.2.7. UČINAK NA REPRODUKTIVNI SUSTAV.....	19
4.2.8. UČINAK NA STVARANJE BUBREŽNIH KAMENACA.....	20
4.2.9. UČINAK NA SERUMSKE LIPIDE I REGULACIJU GLUKOZE.....	20
4.2.10. UČINAK NA REPERFUZIJSKU OZLJEDU SRCA I MOZGA.....	20
4.2.11. ANTITUMORSKI UČINAK.....	21
4.2.12. ANTIMIKOTSKI UČINAK.....	22
4.2.13. ANTIHELMINITIČKI UČINAK.....	23

4.2.14. TOKSIČNOST NA ŽIVOTINJAMA.....	23
4.3. ISTRAŽIVANJA NA LJUDIMA.....	23
4.3.1. TOKSIČNOST I ZABILJEŽENI SLUČAJEVI TROVANJA U LJUDI.....	25
4.4. ISTRAŽIVANJA U SPORTU.....	26
5. RASPRAVA.....	29
6. ZAKLJUČAK.....	31
7. LITERATURA.....	33

1. SAŽETAK

Gotovo svi sportaši koriste neki od dodatka prehrani. Popularnost različitih pripravaka vitamina, minerala, biljnih droga i njihovih kombinacija mijenjala se tijekom godina. Tijekom posljednjih 10-ak godina, od dodataka prehrani među sportašima posebno se ističu pripravci biljke *Tribulus terrestris* L. – po raširenosti primjene, svojstvima koja ima se pripisuju i stalnom rastu tržišta. *Tribulus terrestris* L. je jednogodišnja biljka koja pripada porodici *Zygophyllaceae*, porijeklom iz mediteranskog područja, ali danas široko raspostranjena u toplim krajevima Europe, Azije, Amerike, Afrike i Australije. Uz jedinstveno botaničko ime, *Tribulus terrestris* L., ovisno o geografskom položaju koriste se imena poput babin zub, kozja glava, bikova glava, đavolji trn, a u ajurvedskoj tradiciji poznat je kao gokshura. *Tribulus terrestris* koristi se i kao dodatak prehrani u sportu s uvjerenjem da poboljšava sportske sposobnosti i vitalnost. Raznolik kemijski sastav *Tribulus terrestris* u vidu glikozida, steroidnih saponina, biljnih alkaloida i bioflavonoida svjedoči o potencijalnoj bioaktivnosti i medicinskoj važnosti što je potvrđeno *in-vitro* te istraživanjima na životinjama. Ne čudi stoga podatak da dodaci tribulusa bilježe konstantan porast na tržištu dodataka prehrani. Štoviše, povoljna cijena sirovine te relativno visoka cijena izlaznog proizvoda postavili su tribulus na tron industrije dodataka prehrani. Međutim ne postoje klinička ispitivanja koja bi isti učinak potvrdila kod ljudi te je potrebno daljnje istraživanje da bi se utvrdilo djelovanje tribulusa kod sportaša.

Ključne riječi: *Tribulus terrestris* L., dodatci prehrani, biljni suplementi, fitofarmacija, sport

SUMMARY

Most of the athletes use food supplements. Various vitamins, minerals, herbal preparations or their combinations have gained variable popularity over the years. Over the past decade, preparations of the herb *Tribulus Terrestris* L. have become among the most popular ones – based on their widespread use, attributed properties and continuously growing market. *Tribulus terrestris* L. is an annual plant that belongs to the family *Zygophyllaceae*, native to the Mediterranean region, but is now more prevalent in warm regions of Europe, Asia, America, Africa and Australia. With the unique botanical name *Tribulus terrestris* L., depending on the geographical location common names are: puncture vine, goat head, bull head, gulancha tinospora, and in the Ayurvedic tradition it is known as gokshura. *Tribulus terrestris* also used as a dietary supplement is believed to improve athletic performance and vitality. It has a diverse chemical composition in the form of glycosides, steroid saponins, plant alkaloids and bioflavonoids, which have potential bioactivity and medical importance which was confirmed by *in-vitro* and animal studies. Therefore, it is not weird that tribulus supplements are constantly increasing on the market of dietary supplements. Furthermore, low price of raw material and relatively high price of final product have set up tribulus on the throne of dietary supplement industry. However there are no clinical studies in order to confirm the same effect in humans, and further research is needed to determine the effect of tribulus in athletes.

Keywords: *Tribulus terrestris* L., supplements, herbal supplements, phytopharmacy, sport

2. UVOD



Lišće i cvijeće

Status zaštite

Sigurni

Sistematika

Carstvo: Plantae
Koljeno: Magnoliophyta
Razred: Liliopsida
Red: Zygophyllales
Porodica: Zygophyllaceae
Rod: Tribulus
Vrsta: ***T. terrestris***

Dvojno ime

Tribulus *terrestris*
Linnaeus

Područje života

Europa, Azije, Amerike, Afrike i Australije

Slika 1. *Tribulus terrestris*, modificirano prema
https://hr.wikipedia.org/wiki/Babin_zub
(01.11.2016.)

Moderna farmakologija se većinom bazira na sintetičkim tvarima. Jednako kao u medicini, razne sintetičke tvari se koriste i u sportu za poboljšanje fizičkih sposobnosti ili ubrzanje oporavka. Pored sintetičkih tvari za poboljšanje fizičkih sposobnosti i sportskih rezultata stoljećima se koriste razne biljne tvari. Danas još uvijek ove tvari igraju važnu ulogu, kako u medicini tako i u sportu, u očuvanju ljudskog zdravlja i poboljšanja fizičkih sposobnosti i oporavka. Na tržištu se nalazi veći broj raznih proizvoda koji su dijelom ili u potpunosti bazirani na biljnim tvarima, a namijenjeni su sportašima. Ovi proizvodi se ne smatraju lijekovima, nego dodatcima prehrani te za razliku od sredstava dopinga ne zadovoljavaju tri kriterija dopinga: da mogu poboljšati učinak sportaša; da predstavljaju opasnost po zdravlje

sportaša; da narušavaju sportski duh. Svrstavanje ovih proizvoda u skupinu dodataka prehrani i liberalizacija tržišta nose sa sobom i određene opasnosti. Proizvodnja i kontrola kvalitete ovih proizvoda kao i njihova biološka učinkovitost nisu

strogo kontrolirani za razliku od lijekova. Potrošnja ovih proizvoda na zapadu iz godine u godinu rapidno raste i tržište dodataka prehrani na globalnoj razini iznosi preko 250 milijardi američkih dolara (www.grandviewresearch.com/press-release/global-dietary-supplements-market, 01.11.2016.). Mnogi proizvodi stavljeni na tržište s tvrdnjama da poboljšavaju fizičke sposobnosti i sportski rezultat, znanstveno su neispitani ili ispitani u nedovoljnoj mjeri. Dodatno, za neke od njih nisu do kraja razjašnjene potencijalne nuspojave i ograničenja uporabe. Rijetka su klinička istraživanja na ljudima koja bi potvrdila dosadašnja uvjerenja o korisnosti ovih proizvoda, njihovoj efikasnosti i načinu djelovanja. Među mnogim dodatcima prehrani za sportaše baziranim na biljnim tvarima danas su osobito rasprostranjeni i popularni proizvodi bazirani na ekstraktima biljke *Tribulus terrestris* L. Tribulus je jednogodišnja biljka koja pripada porodici *Zygophyllaceae*, porijeklom iz mediteranskog područja, ali danas široko raspostranjena u toplim krajevima Europe, Azije, Amerike, Afrike i Australije. U toplijim predjelima tribulus je višegodišnja biljka, a jednogodišnja u hladnijim krajevima. Stabljike su polegnute i dugačke od 0,5 do 1,8 metara s uzdignutim vršcima, duži listovi su dugi do 7 centimetara, s 6 do 9 pari listića. Kraći listovi su duljine 6 centimetara za 3 do 5 pari listića. Listići su dugi od 6 do 22 milimetara, a široki 2,5 do 9 milimetara. Cvjetovi su intenzivno žuti. Iz cvjetova tribulusa formira se plod koji se raspadne u sjemenke koje na sebi imaju 2 do 4 izrazito oštre bodlje. Uz jedinstveno botaničko ime *Tribulus terrestris* L., koriste se imena caltrop [1,2,3], gokshura [3,4], goksura [3,4], ji li [1,2,5], puncturevine [1,2], puncturevine caltrop [4,5], tribulus [1,2,4], abrojo, abrojos, akanti, alaf-e-kanguereh, bajjili, bastitaj, be tha gokharu, bethu, bhakhra, bullhead, burnut, burra gookeron, calthrop, caltrap, caltrop, cat's head, chotagokhru, cows hoof, croix de chevalier, croix de malte, dars el agûz, dava-tehokourtdi, demirdiken, deshi gokhru, devil's

thorn, ekanty, eskrundki, espáákh, espigón, gai ma duong, gatha, ghota, goathead, gokharu gokhru, gokhur, gokshura, goksuraka, gokhri, gokhurkata, gokhyura, gukhura, hamabishi, herbe terrestre, ikshugandha, jili, jilisi, kandaai, khar-ekhasak khurd, khárk-tehârouk khárk-tehârpár, khárkhassak, khôrbâr, khokkrasun, kouleh-tighak, krunda, land caltrops, malteserkors, meetha gokhru, Mexican sanbur, michirkand, mithagokharu, mithogokharu, naalkhar, naam din, nana gokharu, nature's viagara, neggilamullu, neggilu, nerenchi, nerinjil, nerunjil, ookharu pakhda, outb, pakhda, pakhra, palleru, palleru kaya, palleruveru, pedda palgeru, punctur vine, qutiba, saligot terrestre, sannanaggilu, sannaneggilu, sarang, sarate, sekal-tali, sharwandi, sher sher, shitsurishi, small caltrop, svadamstraa, tahkandi, tat le, Teufelsdorm, Texas sandbur, traikantaka, tribolo commune, trikanta, tribule couché, tribule terrestre, tsi li, vejtidsel, zama u međunarodnoj literaturi [6] te kao babin zub, kozja glava, bikova glava, đavolji trn u nacionalnoj literaturi [7]. Već sam pogled na gore nabrojane nazive svjedoči o raspostranjenosti njegove uporabe širom svijeta. *Tribulus terrestris* se u antičkoj Grčkoj i Indiji koristio kao tonik, afrodizijak i diuretik, a njegovo rasprostranjeno korištenje za čitav niz indikacija, zadržalo se u Kini i Turskoj sve do danas [9]. Unatrag tri desetljeća *Tribulus terrestris* se počeo koristi kao dodatak prehrani u sportu s uvjerenjem da poboljšava sportske sposobnosti i vitalnost zahvaljujući tada tajnom istraživanju Instituta za kemiju i farmakologiju u Sofiji pod pokrivateljstvom Bugarske vlade. Na temelju ovih istraživanja napravljene su formulacije proizvoda od Tribulusa za koje se tvrdilo da poboljšavaju sportske i seksualne sposobnosti. Najzapaženiji uspjeh za koji je navodno zaslužno upravo ovo istraživanje je višestruko slavlje Bugarskih olimpijaca u dizanju utega na Olimpijskim

igrama. Za preradu se koristi plod veličine 7 do 12 milimetara koji u sebi sadrži 5 do 15 sjemenki. Mljevene sjemenke nemaju specifični miris, a okusom su gorke i opore [8]. Smljevena sirovina je žuto-zelene boje. Identifikacija sirovine se provodi makroskopski, mikroskopski, tankoslojnom kromatografjom i mikrokemijskim testiranjem. Sirovina ne smije sadržavati više od 4% stabljike biljke, više od 1% drugih tvari, više od 15% pepela te više od 9% vode. Također, ne smije sadržavati manje od 10% u vodi topljivog ekstrakta, kao i manje od 8,5% u alkoholu topljivog ekstrakta. Dodatno, gubitak sušenjem ne smije biti veći od 11%. Limit prisutnosti pesticidnih taloga aldrina i dieldrina ne smije biti viši od 0,05 mg/kg [6]. Najzastupljeniji kemijski spojevi su steroidni saponini terestrosin A, B, C, D i E, protodioscin, desgalaktotigoni, F-gitoni, desglukolanatogeini, gitinin te drugi glikozidi, alkaloidi i bioflavonoidi. Saponini tribulusa *in vitro* ispoljavaju antimikrobno, hemolitičko, antivirusno, citotoksično, hepatoprotektivno, spermicidno, inskticidno, antiedematozno, antiulcerozno, analgetsko, imunomodulatorno i sedativno djelovanje. Indikacija za kliničku upotrebu za sada nema. U farmakopejama i drugim izvorima dokumentirana je oralna upotreba za probleme kašlja, glavobolju, mastitis. Provedena su klinička istraživanja o učinku suhe droge tribulusa na simptome angine pectoris i muške neplodnosti, ali i dalje nedostaju randomizirane kliničke studije kako bi se ovo djelovanje potvrdilo [9-15]. U tradicionalnoj medicini droga je korištena za liječenje abdominalnih bolova, proljeva, bubrežnih kamenaca, krvarenja iz nosa i vitiliga te kao afrodizijak, diuretik i tonik [16,17]. Svjetska zdravstvena organizacija danas na veliko potiče fizičku aktivnost i bavljenje sportom, te su organizirane brojne kampanje koje potiču angažman ljudi prema tim aktivnostima. Te preporuke su prvenstveno usmjerene prevenciji kroničnih bolesti današnjice poput pretilosti, visokog krvnog tlaka, hiperlipidemije što rezultira visokom učestalošću smrtnosti od

infarkta miokarda i cerebrovaskularnog infarkta. Preporuke fizičke aktivnosti često prate i preporuke o uzimanju dodataka prehrani, uključujući i biljne dodatke prehrani za poboljšanje fizičkih sposobnosti i elana. Upravo je iz ovih razloga i *Tribulus terrestris* postao popularan među sportašima zbog uvjerenja da podiže razinu testosterona te potencijalno predstavlja poželjnu zamjenu zabranjenim sredstvima.

3. MATERIJAL I METODE

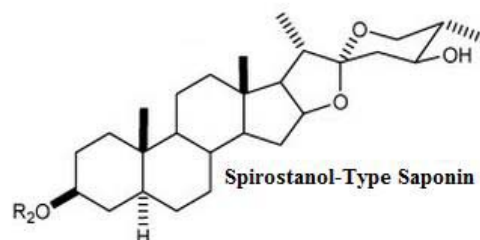
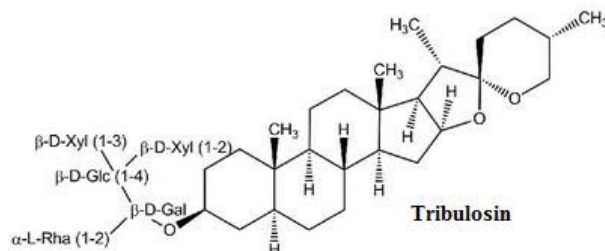
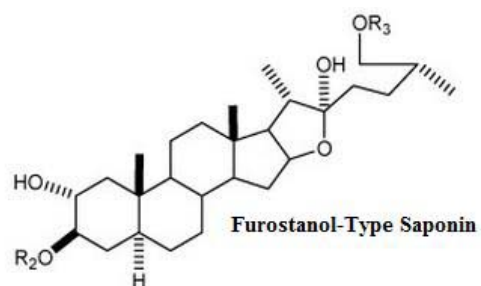
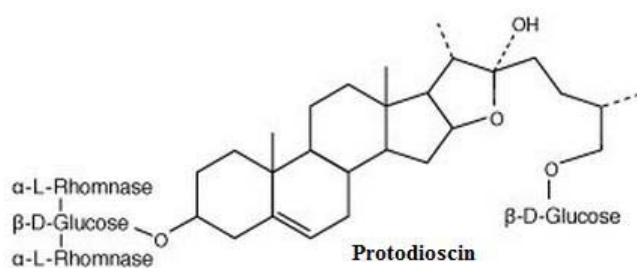
Ovaj sustavni pregled literature pripremljen je na temelju pretraživanja literature u sljedećim elektronskim bazama: MEDLINE, SCOPUS, International Pharmaceutical Abstracts, EFSA i EMA učinjenim dana 1.11.2016. Literatura je selektirana bez obzira na datiranje istraživanja. Prikupljeni znanstveni radovi podjeljeni su i analizirani u četiri skupine temeljem njihova sadržaja: 1. kemijski sastav; 2. *in vitro* i istraživanja na životinjama; 3. istraživanja na ljudima; 4. istraživanja na ljudima u sportu. Literatura je u navedenim bazama podatka pretraživana pod pojmovima: "*Tribulus terrestris* AND (chemistry OR composition)"; "*Tribulus terrestris* AND (pharmacology OR activity OR effects) FILTER OTHER ANIMALS"; "*Tribulus terrestris* AND (pharmacology OR activity OR effects) FILTER HUMANS"; "*Tribulus terrestris* AND sport, FILTER HUMANS".

4. REZULTATI

4.1. KEMIJSKI SASTAV

Pretraživanjem literature pod pojmovima "*Tribulus terrestris* AND (chemistry OR composition)" pronađena su 164 rada u bazama podataka, od toga 4 pregledna rada i 160 izvornih znanstvenih radova. Za potrebe ovog sustavnog preglednog rada pregledom naslova i sažetka izdvojeno je 25 originalnih znanstvenih radova koji su analizirani u cijelosti [18-42].

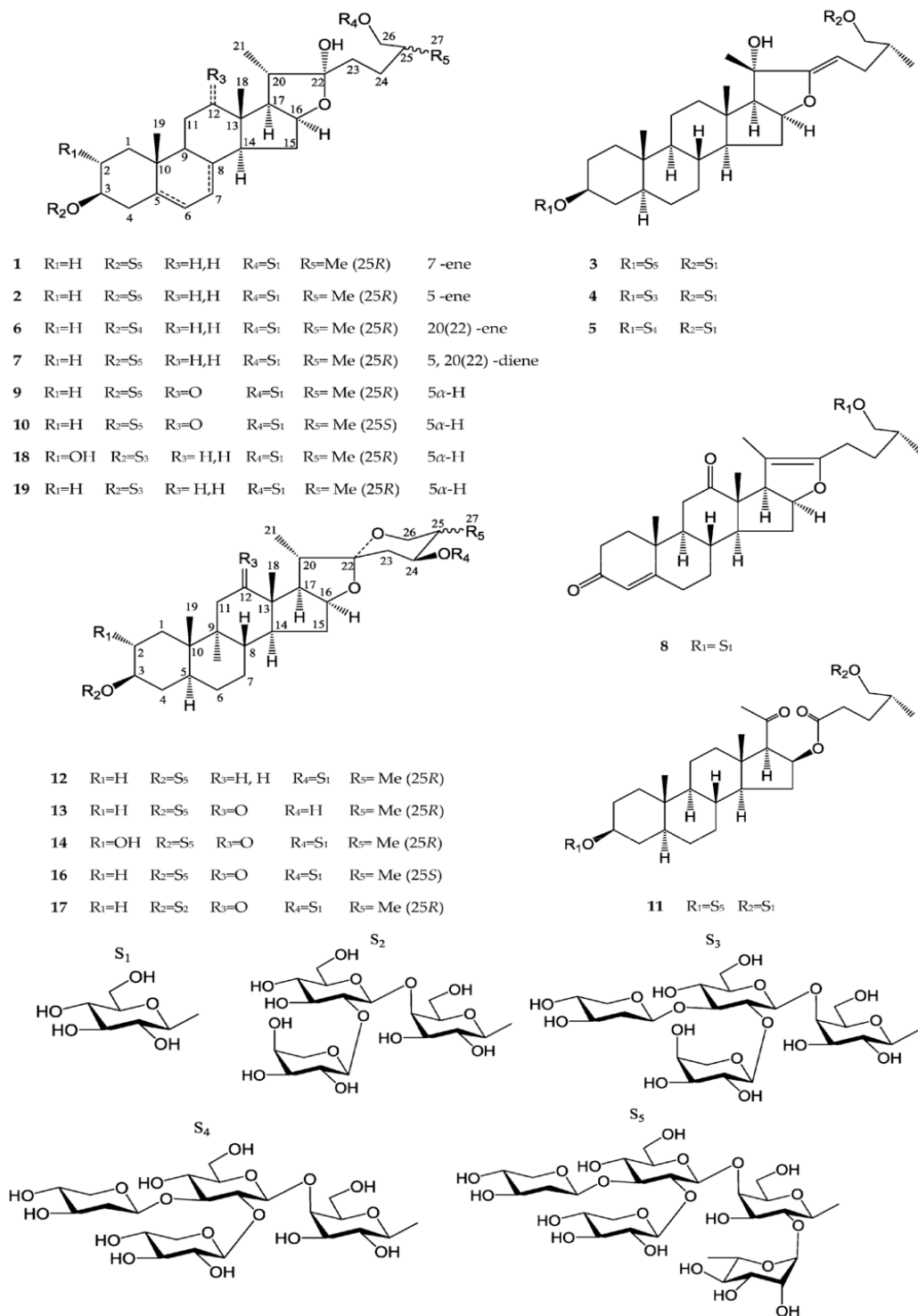
Najzastupljeniji kemijski spojevi ploda tribulusa su steroidni saponini gitonin i protodioscin, tribulosaponin A i B, tribulosin, terestrosini A-K, alkaloidi, tribulusamidi A, B i C [39], harman, norharman, flavonoli kao što su kaempferol, kvercetin i rutin [43-45].



Slika 2. Saponini *Tribulus terrestris* L., modificirano prema Su. L. i sur. Steroidal saponins from *Tribulus terrestris* (2009)

Iz *Tribulus terrestris* je do danas izolirano 19 različitih saponina od kojih se izdvajaju 26-O- β -D-glukopiranozol-(25R)-furost-4-en-2 α ,3 β ,22 α ,26-tetrol-12-one (terestrinin C), 26-O- β -D-glukopiranozol-(25R)-furost-4-en-22 α ,26-diol-3,12-dione (terestrinin D), 26-O- β -D-glukopiranozol-(25S)-furost-4-en-22 α ,26-diol-3,6,12-trione (terestrinin E), 26-O- β -D-glukopiranozol-(25R)-5 α -furostan-3 β ,22 α ,26-triol-12-one (terestrinin F), 26-O- β -D-glukopiranozol-(25R)-furost-4-en-12 β ,22 α ,26-triol-3-one (terestrinin G), 26-O- β -D-glukopiranozol-(1 $\rightarrow$ 6)- β -D-glukopiranozol-(25R)-furost-4-en-22 α ,26-diol-3,12-dione (terestrinin H) i 24-O- β -D-glukopiranozol-(25S)-5 α -spirostan-3 β ,24 β -diol-12-one-3-O- β -D-glukopiranozol-(1 $\rightarrow$ 4)- β -D-galaktopiranozid (terestrinin I).

Ovisno o podneblju u kojem tribulus raste razlikuje se i njegov kemijski sastav tj. kemotip. Biljke s područja Bugarske, Turske, Grčke, Srbije, Makedonije, Gruzije i Irana imaju vrlo sličan kemijski sastav s manjim razlikama u koncentraciji protodioscina, prototribestina, pseudoprotodioscina, dioscina, tribestina i tribulosina, flavonoida rutina. Od nabrojanih komponenata, protodioscin i prototribestin su najzastupljeniji. Tribulus koji uspijeva u Vijetnamu i Indiji ima potpuno drugi kemijski profil kojem nedostaju prototribestin i tribestin, dok je tribulosin prisutan u visokom udjelu [27].



Slika 3. Furostanolni i spirostanolni saponini *Tribulus terrestris*, preuzeto sa <http://www.mdpi.com/1420-3049/21/4/429/htm> (01.11.2016.)

4.2. IN VITRO ISTRAŽIVANJA I ISTRAŽIVANJA NA ŽIVOTINJAMA

Pretraživanjem literature pod pojmovima "*Tribulus terrestris* AND (pharmacology OR activity OR effects) FILTER OTHER ANIMALS" pronađeno je 125 radova u bazama podataka, od toga 5 preglednih radova i 120 izvornih znanstvenih radova. Za potrebe ovog sustavnog preglednog rada, pregledom naslova i sažetaka radovi su sortirani u nekoliko skupina ovisno o ciljnom mjestu i načinu djelovanja biološki aktivnih spojeva o kojem radovi govore.

4.2.1. Inhibitorni učinak na angiotenzin-konvertirajući enzim

Renin-angiotenzin-aldosteronski sustav, uključujući angiotenzin konvertirajući enzim, igra važnu ulogu u regulaciji krvnog tlaka i tjelesnih tekućina. Istraživanje u kojem je miševima davan liofilizirani vodeni ekstrakt tribulusa u količini od 10mg/kg tijekom 4 tjedna, dovelo je do značajnog sniženja sistoličkog tlaka kod miševa koji su primali ekstrakt tribulusa u odnosu na kontrolnu skupinu. Štoviše, aktivnost angiotenzin konvertirajućeg enzima bila je znatno niža u skupini koja je primala ekstrakt tribulusa u odnosu na kontrolnu skupinu [46-48].

4.2.2. Anti-aterosklerotski učinak

Istraživanjem nanovozelandskim zečevima i na staničnim kulturama dokazano je da ekstrakt tribulusa značajno snižava serumske lipide i smanjuje površinska oštećenja endotela krvnih žila te utječe na oporavak disfunkcionalnog endotela oštećenog hiperlipidemijom [49,50].

4.2.3. Protuupalni učinak

U istraživanjuna lipopolisaharidima stimuliranim RAW 264.7 stanicama potvrđeno je da N-trans-p-kafeoil tiramin, izoliran iz tribulusa, potentan modulator upalnog odgovora te da smanjuje ekspresiju proupalnih citokina i aktivnost ciklooksigenaze 2 [51]. Istraživanjem na štakorima ustanovljeno je da metanolni ekstrakt tribulusa pokazuje dobar anti-edematozni učinak, a slična protuupalna svojstva dokazana su i za ekstrakte dobivene drugim otapalima [52]. Metanolni ekstrakt inhibira ciklooksigenazu 2 na lipopolisaharidima induciranim mišjim makrofazima za 80% u koncentraciji od 10µg/ml *in vitro* [53].

4.2.4. Diuretski učinak

Vodeni ekstrakt ploda tribulusa davan eksperimentalnim životinjama intragastričnom sondom u dozi 5.0 g/kg inducirao je diurezu nešto djelotvornije od furosemida. Koncentracija natrija, kalija i klorida u urinu pokusnih životinja bila je viša nego u kontrolnoj skupini [54]. Ekstrakt ploda tribulusa potiče diurezu i povećava klirens kreatinina u pasa [55]. Istraživanje na izoliranim ovčijim ureterima dokazalo je da ekstrakt tribulusa opušta glatke mišiće mokraćnog susatava te da može bit koristan u liječenju spazma[93].Istraživanjem na psima utvrđeno je da vodeni ekstrakt ploda tribulusa ne utječe značajnije na volumen urina i količinu elektrolita u mokraći, no kasnijim istraživanjima su ove tvrdnje opovrgnute [80].

4.2.5. Hepatoprotektivni učinak

Davanje alkoholnog ekstrakta tribulusa značajno smanjuje toksični učinak kadmija na jetru štakora [56]. Istraživanjem na ribama vrste *O. mossambicus* utvrđeno je da tribulus posjeduje antioksidativna i hepatoprotektivna svojstva te da štiti jetru od acetoaminofenom potaknutog toksičnog učinka [57]. Istraživanjem na miševima dokazano je da metanolni ekstrakt ploda tribulusa u dozi od 6 mg/kg štiti od oštećenja jetre uzrokovanog solima žive i dovodi do smanjenja vrijednosti jetrenih enzima [58]. Tribulusamidi A i B te lignanamidi izolirani iz 70% alkoholnog ekstrakta ploda tribulusa značajno smanjuju citotoksičnost D-galaktozaminai čumbenika nekroze tumora alfa u mišjim hepatocitima[60].

4.2.6. Stimulacija proliferacije melanocita

Vodeni ekstrakt tribulusa značajno pojačava ekspresiju melanocitnog stimulirajućeg hormona u folikulima dlaka miša aktivacijom tirozinaze i promocijom proliferacije melanocita, sinteze melanina, i migracijom spavajućih melanocita u epidermis[61]. Vodeni ekstrakt ploda tribulusa stimulira proliferaciju melanocita i može biti koristan u tretiranju vitiliga. Također je primjećena značajna stimulacija melanocita pri koncentraciji ekstrakta od 0,001-1mg/ml u kulturi stanica [62].

4.2.7. Učinak na reproduktivni sustav

Istraživanjem na ovarijima zečica dokazano je da ekstrakt tribulusa pojačava ekspresiju faktora rasta, diferencijacije i koštanog morfogenetskog proteina [63]. Ekstrakt tribulusa protektivno djeluje na metronidazolom uzrokovane toksične učinke na testisima u smislu pozitivnih promjena u spermatogenezi, broju spermija, funkciji testisa i zaštiti od oksidativnog stresa u dozama od 100 do 200 mg/kg ekstrakta tribulusa u miševa [64]. Tribulus protektivno djeluje i na tkivo mišjih testisa kod trovanja cipermetrinom [65]. Tribulus ima luteinizirajući učinak na ovarijske ciste, što je posredovano vjerojatno njegovom gonadotropinima sličnom djelovanju. Visoke doze ekstrakta mogu dovesti do nestanka ciste i normalne funkcije jajnika [66]. Biljna mješavina ekstrakata tribulusa i japanskog drijena imaju učinak proporcionalan s dozom na poboljšanje erektilne funkcije potenciranjem djelovanja intrakavernoznog tlaka i povećanjem koncentracije adenozin 3',5'-cikličkog monofosfata [67]. Ekstrakt tribulusa potiče spermatogenezu i rast gonada kod riba vrste *P. latipinna* [69]. Ekstrakt tribulusa utječe na porast tjelesne mase i izraženije seksualno ponašanje u štakora te porast interkavernoznog tlaka što potvrđuje proerektilna i afrodizijačka svojstva tribulusa. Ovim su autori potvrdili zaključke do kojih su došli u godinu dana ranijem istraživanju na štakorima [70]. Ekstrakt tribulusa povećava reakciju kavernoznog tijela kao odgovor na davanje acetilokolina, nitroglicerina i stimuliranje električnom energijom od 10 do 24% u odnosu na kontrolnu skupinu. Za ovu pojavu je najvjerojatnije odgovorno pojačano lučenje dušikovog oksida iz endotela krvnih žila kavernoznog tijela [71].

4.2.8. Učinak na stvaranje bubrežnih kamenaca

Alkoholni ekstrakt tribulusa, ovisno o dozi, štiti mokraćni sustav od nastajanja kamenaca induciranih ugradnjom staklenih implantata u mokraćni sustav štakora. Ekstrakt tribulusa pokazao je značajan protektivni učinak od odlaganja kalcijevih soli, te su leukocitoza i serumska razina ureje bili znatno niži nego u kontrolnoj skupini [72]. Ekstrakt tribulusa ne samo da inhibira nukleaciju i rast kristala kalcijeva oksalata nego ima i citoprotektivni učinak na epitelne stanice renalnih tubula [73].

4.2.9 Učinak na serumske lipide i regulaciju glukoze

Alkoholni ekstrakt tribulusa značajno snižava vrijednosti glukoze natašte kod dijabetičnih štakora, te vrijednosti glikoziliranog hemoglobina, kolesterola, triglicerida i LDL kolesterola [74]. Saponini tribulusa značajno snižavaju serumske razine lipida, a povećavaju aktivnost superoksid dimutaze [75]. Dekokt tribulusa značajno inhibira glukoneogenezu i na taj način utječe na glikometabolizam kod zdravih miševa [76].

4.2.10. Utjecaj na reperfuzijsku ozljedu srca i mozga

Tribulosin (tigogenin 3-O- β -D-ksilolopiranozol(1-2)-[β -D-ksilopiranozil (1-3)]- β -D-glukopiranozil (1-4)-[α -L-ramnopiranozil(1-2)]- β -D-galaktopiranozid), jedan od saponina tribulusa, ima protektivni učinak na srčane stanice te blokira apoptozu miocita izazvanu hipoksijsko/oksigenacijskim oštećenjem djelovanjem na protein kinazu epsilon (PKC ϵ) i ekstracelularne signal regulirajuće kinaze 1 i 2 (ERK1/2) čime su autori proširili i potvrdili svoje istraživanje provedeno godinu ranije [77].

Saponinska frakcija ekstrakta tribulusa štiti mozak od ishemijsko/reperfuzijske ozljede kod štakora, što je najvjerojatnije tijesno povezano s regulacijom slobodnih kiskovih radikala (malonilaldehid i superoksid dismutazne aktivnosti) i razine dušikovog okida u tkivu mozga kao i vazoaktivnih tvari u plazmi prostaglandina F1 α (6-K-PGF 1 α), tromboksana B2 (TXB2) i endotelina (ET)[78]. Na modelu hiperlipidemičnih štakora dokazano je da ekstrakt tribulusa pozitivno utječe na remodeliranje lijevog ventrikla u ranoj fazi infarkta miokarda, čime su autori dokazali pretpostavke iz ranijeg istraživanja [81]. Saponini tribulusa protektivno djeluju na miocite oštećene djelovanjem adriamicina najvjerojatnije smanjujući štetni učinak kisikovih slobodnih radikala [82].

4.2.11. Antitumorski učinak

Steroidni saponin tribulusa terestrosin D, izaziva prekid staničnog ciklusa i inducira apoptozu u tumorskim i endotelnim stanicama na stanicama tumora prostate i endotelnim stanicama krvnih žila u mišjem modelu [83].

Steroidni saponin ekstrakta tribulusa 25(S)-5beta-spirostan-3beta-ol-3-O-alpha-L-ramnopiranozil-(1-->2)-[beta-D-glukopiranozil-(1-->4)]-beta-D-galaktopiranozid pokazuje citotoksično djelovanje protiv humanih staničnih linija melanoma [84].

Ekstrakt tribulusa ima preventivni i protektivni učinak na karcinogenezu humanih keratinocita izloženih UVB zračenju te inducira apoptozu na promijenjenim stanicama. Fotoprotektivni učinci tribulusa posredovani su pojačanjem ekspresije NER gena i blokadom aktivacije NF-kB djelovanjem UVB zračenja [85].

Vodeni ekstrakt tribulusa blokira proliferaciju i inducira apoptozu humanih staničnih linija karcinoma jetre inhibicijom NF-kB signalizacije [86].

Tribulus je značajno manje toksičan za normalne ljudske fibroblaste u odnosu na stanice ljudskih tumorskih linija. Mehanizam citotoksičnosti uključuje negativnu regulaciju homeostaze poliamina, supresiju proliferacije i indukciju apoptoze [87]. Tribulus značajno inhibira rast 786-O staničnih linija karcinoma bubrega te je primjećen značajan citotoksični učinak i pojačana indukcija apoptoze, te smanjenja ekspresija Bcl-2 proteina i ciklina D1 na ovim stanicama [88]. Ekstrakt tribulusa standardiziran na saponine ima citotoksičan učinak na stanične linije tumora jetre BEL-7402 te inducira apoptozu [89]. Saponini tribulusa su potentni inhibitori BCAP-37 stanične linije karcinoma dojke, u kojima dovode do morfoloških promjena, zaokruživanja i pucanja stanica [90].

4.2.12. Antimikotski učinak

In vitro te *in vivo* studijom osam sponina dobivenih iz ekstrakta tribulusa potvrđeno je da TTS-12 i TTS-15 (tigogenin-3-O-beta-D-ksilopiranozol(1-->2)-[beta-D-ksilopiranozil(1-->3)]-beta-D-glukopiranozil(1-->4)-[alfa-L-ramnopiranozil(1-->2)]-beta-D-galaktopiranozid i tigogenin-3-O-beta-D-glukopiranozil(1-->2)-[beta-D-ksilopiranozil(1-->3)]-beta-D-glukopiranozil(1-->4)-beta-D-galaktopiranozid) imaju snažan antimikotski učinak kod flukonazol rezistentnih plijesni roda *Candida albicans*, *Candida glabrata*, *Candida parapsilosis*, *Candida tropicalis*, *Candida krusei* i *Cryptococcus neoformans* [91].

4.2.13. Antihelminitički učinak

Tribulosin i beta-sitosterol-D-glukozid imaju jaki antihelminitički učinak sa stopom smrtnosti parazita ED50 76.25% u koncentraciji od 82,50 µg/ml [92].

4.2.14. Toksičnost na životinjama

LD 50 ekstrakta tribulusa za miševe je 813 mg/kg [93]. U ovaca i koza koje su u svojoj ishrani dobivale preko 80% biljke tribulusa došlo je oštećenja srčanog mišića, bubrega i jetre [94].

4.3. ISTRAŽIVANJA NA LJUDIMA

Pretraživanjem literature pod pojmovima "*Tribulus terrestris* AND (pharmacology OR activity OR effects) FILTER HUMANS" pronađeno je 89 radova u bazama podataka, od toga 9 preglednih radova i 80 izvornih znanstvenih radova i studija slučaja.

U slučaju bolesnika s cerebralnom venskom trombozom, rijetkim ali teškim neurološkim poremećajem, koji se najčešće pojavljuje u mladih ljudi, a često je povezan s multiplim protrombotskim faktorima, došlo je do nestanka kortikalnih lezija

na ponovljenim MRI snimkama što se povezuje s uzimanjem preparata *Tribulus terrestris* u navedenom slučaju [95].

U prospektivnoj, randomiziranoj, jednostruko slijepoj studiji na 77 ispitanika s erektilnom disfunkcijom u periodu od 3 mjeseca čiji je cilj bilo utvrditi djelovanje oralne suplementacije biljnom mješavinom koja je sadržavala *Tribulus terrestris*, utvrđeno je da navedeni dodatak prehrani, na temelju rezultata mjerenja prokrvljenosti kavernoznog tijela kolor doplerom te IIEF-15, MSHQ-EjD i SQoL-M upitnika o kvaliteti seksualnog života, pozitivno utječena erektilnu funkciju i kvalitetu spolnog života [96].

U randomiziranoj dvostruko slijepoj studiji dokazana je učinkovitost i sigurnost preparata tribulusa, u dozi od 7,5 mg/kg primjenjeno tijekom 4 tjednana, poboljšanje spolne želje kod 67 žena sa sindromom smanjenje spolne želje na temelju indeksa zadovoljstva seksualnim funkcijama (FSFI) [97].

U prospektivnoj, randomiziranoj, dvostrukoslijepoj studiji na 100 bolesnika starijih od 40 godina (medijan starosti 60 godina) s utvrđenom erektilnom disfunkcijom, na temelju indeksa erektilne funkcije (IIEF) i vrijednosti testosterona u krvi utvrđeno je da nije bilo statistički značajne razlike u promjeni navedenih parametara u odnosu na placebo [98].

U dvostruko slijepoj randomiziranoj studiji na ambulantnim pacijentima starijim od 60 godina, uspoređivana je efikasnost tribulusa naspram standardnog medikamentoznog liječenja tamsulosinom, benigne hiperplazije prostate, te je utvrđeno da navedeni biljni preparat značajno snižava vrijednost međunarodnog skora simptoma bolesti prostate (IPSS) u početnom liječenju simptomatskog benignog povećanja prostate. Autori navode da su potrebne daljnje studije da bi

potvrdili je li ovo djelovanje perzistira i nakon 12 tjedana koliko je trajalo istraživanje [99].

Nije primijećena statistički značajna razlika u produkciji androgena u 21 mladića u dobi od 20 do 36 godina, koji su dobivali suplementaciju tribulusa, u odnosu na kontrolnu skupinu u periodu od 4 tjedna u dozi od 10 i 20 mg/kg [100].

U studiji na 406 pacijenata s koronarnom bolešću srca kojima su dani preparati saponina tribulusa, remisija angine pectoris je zabilježena u 82,3% slučajeva, nasuprot 67.2% u kontrolnoj skupini. Poboljšanje EKG-a zabilježeno je u 52,7% bolesnika u usporedbi s 35,8% u kontrolnoj skupini. Autori su zaključili da je ishod rezultat vazodilatantnog učinka saponina tribulusa na koronarne krvne žile što je uzrokovalo poboljšanje koronarne cirkulacije i nalaza EKG-a [101].

4.3.1. Toksičnost i zabilježeni slučajevi trovanja u ljudi

Nakon uzimanja preparata na bazi *Tribulus terrestris* 36-godišnji muškarac je dobio prijelazni šant koji je trajao 72 sata zbog čega je postavljen kavernoglandularni šant (Ebbehøj shunt) [102].

Nakon uzimanja preparata *Tribulus terrestris* mladi muškarac se javio liječniku sa simptomima hiperbilirubinemije i bubrežnog zatajenja zbog akutne tubularne nekroze [103].

Zabilježen je slučaj oštećenja bubrega i neurološkog oštećenja kod Iranca koji je koristio preparate (biljna vodica) koji su sadržavali tribulus kao prevenciju nastanka

bubrežnih kamenaca. Bolesnik se javio liječniku sa simptomima epileptičkog napada i visokim koncentracijama aminotransferaza i kreatinina. Prestankom korištenja simptomi su se povukli [104].

Zabilježen je slučaj ginekomastije kod dizača utega koji je uzimao biljne proizvode koji su sadržavali tribulus kao zamjenu za anaboličke steroide [105].

Nema dovoljno dokaza da su opisani slučajevi oštećenja jetre i bubrega te fenomena geeldikkop i staggers povezani s uzimanjem preparata tribulusa, nego je za pretpostaviti da se vjerojatnije radi o trovanjima koja su nastala zbog upitne kvalitete preparata ili drugih razloga [106].

4.4. ISTRAŽIVANJA U SPORTU

Pretraživanjem literature pod pojmovima "*Tribulus terrestris* AND sport, FILTER HUMANS" pronađeno je 9 radova u bazama podataka od kojih je 5 relevantno za ovaj pregledni rad.

U studiji provedenoj na uzorku od 32 sportaša, 20 u eksperimentalnoj i 12 u kontrolnoj grupi, u dobi od 20 do 22 godine davana je suplementacija od 3 kapsule punjene s 625 mg ekstrakta tribulusa dnevno tijekom 20 dana. Utvrđen je pozitivan utjecajna motoričke sposobnosti, prvenstveno snagu te funkcionalne sposobnosti i energetske izmjenu. Dodatno je izraženo proširenje aerobnog i pomicanje anaerobnog praga prema gore. Nije primijećen učinak na eritrocite, hemoglobin i trombocite, ali se povećao broj granulocitai snizio broj leukocita. Kreatin kinaza se

značajno povećala, a koncentracije kreatinina, uree, kolesterola i bilirubina su se snizile. Konecentracija testosterona je porasla tijekom prvih 10 dana bez daljnjeg porasta do kraja istraživanja [107].

Dvoje sportaša čiju su uzorci urina bili pozitivni na doping testu za testosteron i njegove prekursore, iako je odnos testosteron glukuronida/epitestosteron glukunorida (T/E) bio ispod granica, tvrdili su da je za pozitivan nalaz doping kontrole odgovorno uzimanje preparata tribulusa, a ne egzogeno unešenje testosterona. Saudan i sur. su odlučili provjeriti ovu hipotezu te su dvije žene ispitanice uzimale *Tribulus terrestris* u dozi 500mg triput dnevno dva dana uzastopno. Potom su uzeti uzorci urina u kojima je određen odnos ketosteroida , T/E odnos i koncentracija DHEA i LH. Nijedan od ovih parametara nije bio iznad gornjih granica doping testa [79].

Dvadeset dvojica igrača Australskog rugbya u dobi 16 do 23 godine sudjelovala su u dvostruko slijepoj studiji, u kojoj je eksperimentalna grupa primala preparat s 450mg ekstrakta tribulusa jednom dnevno tijekom 5 tjedana. Nakon 5 tjedana treninga snaga i bezmasna tjelesna masna značajno su porasli u obje grupe bez razlike. Nisu zapažene razlike u odnosu koncentracije testosteron glukuronida/epitestosteron glukunorida (T/E) u urinu. U navedenom istraživanju je zaključeno da suplementacija tribulusom u ovoj dozi nije utjecala na porast snage i mišićne mase u odnosu na kontrolnu skupinu u periodu od 5 do 28 dana kako tvrdi većina proizvođača navedenog proizvoda.

Uzimanje tribulusa ne predstavlja rizik za pozitivan doping test na temelju razlike u koncentraciji testosteron glukuronida/epitestosteron glukunorida (T/E) čija granična

vrijednost prema WADA-i iznosi 4:1[108]. Uzimanje tribulusa ne rezultira pozitivnim doping testiranjem [109].

U studiji s 15 ispitanika, raspoređenih u skupinu koja je uzimala preparate tribulusa u dozi 3,21 mg/kg i kontrolnu skupinu bez suplementacije, praćena je tjelesna težina, maksimalna snaga, unos hrane, raspoloženje prije i nakon 8 tjedana periodiziranog treninga izdržljivosti te je zaključeno da nije bilo razlike u promjeni navedenih parametara među skupinama [110].

Iako nema dokaza da uzimanje tribulusa povećava razinu testosterona, u studiji u kojoj je 28 ispitanika dobivalo kombinaciju komercijalnog naziva DION (300 mg androstenediona, 150 mg dehidroepiandrosterona, 540 mg Sabal palme, 300 mg indole-3-karbinola, 625 mg krizina i 750 mg tribulusa) te 27 u kontrolnoj skupini tijekom 28 dana nije došlo do porasta ukupnog testosterona u krvi, ali je frakcija slobodnog biološki aktivnog testosterona porasla za 37%, dihidrotestosterona za 71%, a estradiola za 103%[111]. Isti učinak nije bilo moguće postići niti značajno višom dozom androstenediona ordiniranog samostalno [112].

5. RASPRAVA

Biljke se stoljećima koriste za poboljšanje sportskih sposobnosti, no znanstvene metode za dokaz njihova djelovanja koriste se tek kratak vremenski period. Sva saznanja i vjerovanja o učinku biljaka proizašla su iz individualnog eksperimentiranja i tradicionalne upotrebe na temelju osobnih iskustava tijekom stoljeća. Prve znanstvene studije koje su govorile o pozitivnim učincima tribulusa u sportu provedene su u Bugarskoj, te su zaključili da tribulus pojačava libido, povećava koncentraciju testosterona u krvi, spermatogenezu i seksualni nagon. No naknadna istraživanja nisu potvrdila ove tvrdnje, a sportaši ga i dalje učestalo koriste uvjereni u njegova ergogena, anabolička svojstva. Bugarski su dizači utega uistinu ostvarili značajne sportske uspjehe na olimpijskim igrama dok nisu razvijene sofisticiranije metode antidopinga koje su potvrdile uzimanje anaboličkih steroida [113]. Nakon diskvalifikacije 11 korisnika dopinga, bugarski tim dizača utega isključen je s olimpijskih igara u Pekingu 2008. Unatoč agresivnom marketingu nema čvrstih znanstvenih dokaza koji bi potvrdili da uzimanje tribulusa povećava uspijeh u dizanju utega. Upravo zbog ovoga ne začuđava da su neki proizvodi s tribulusom namjerno kontaminirani anaboličkim steroidima, te je zbog istih u pitanje dovedena neškodljivost samog tribulusa [114-116]. Australski institut za sport je proizvode koji sadržavaju tribulus svrstao u rizičnu D skupinu, zbog moguće kontaminacije anabolicima (www.ausport.gov.au/ais/nutrition/supplements/groupd, 01.11.2016). Do ove zabrane doveo je pozitivan nalaz anabolika (4-androsten-3,17-dion, 4-androsten-

3 β ,17 β -diol, 5-androsten-3 β ,17 β -diol, 19-nor-4-androsten-3,17-dion and 19-nor-4-androsten-3 β ,17 β -diol) u preparatima koji su sadržavali tribulus [117].

6. ZAKLJUČAK

Većina studija o tribulusu provedena je u *in vitro* uvjetima ili na životinjskim modelima. Na ovim životinjskim modelima utvrđeno je značajno povećanje androgena nakon davanja tribulusa: testosterona za 52%, DHT za 31%, a DHEAS za 29% u primata, dok je u zečeva razina DHT porasla za 30%, kod štakora razina testosterona za 25%. No isti rezultati nisu potvrđeni kod ljudi. Upravo na temelju ovih rezultata *in vitro*, te na životinjskim modelima sportaši temelje svoje uvjerenje da suplementacijom tribulusom mogu poboljšati snagu i sportsku izvedbu. Iako istraživanja na ljudima većim dijelom pokazuju da tribulus ne utječe na razinu androgenih hormona, ne treba isključiti da ekstrakt tribulusa ima pozitivan učinak na zdravlje i elan sportaša koji ostvaruje nekim drugim mehanizmom. Studije na sportašima koje su utvrdile da tribulus nema ergogeno djelovanje bile su relativno kratke i loše dizajnirane s obzirom na mali udio varijance koji učinak suplementacije može imati na mjerenim sportskim sposobnostima. Ne treba isključiti mogućnost da saponini tribulusa mogu biti korisni za sportaša u smislu pozitivnog metaboličkog učinka posredovanog nekim drugim mehanizmom koji je dokumentiran u *in vitro* ispitivanjima i na laboratorijskim životinjama. Za donošenje zaključka o ulozi suplementacije tribulusom u sportu potrebno je provesti klinička ispitivanja na većem broju ispitanika i tijekom dužeg vremenskog perioda ne vezujući se izričito na njegovo djelovanje na razini anaboličkih hormona, nego na antioksidativne, protupalne, analgetske, imunomodulatorne i ostale potencijalne biološke učinke. Posebnu pozornost treba posvetiti uvođenju sustava kontrole kvalitete dodataka

prehrani kako neke biljne vrste nebi nezasluženo došle na crnu listu opasnih i zabranjenih zahvaljujući učestaloj kontaminaciji.

7. LITERATURA

- [1] USDA 2011: United States Department of Agriculture, Agricultural Research Service, National Genetic Resources Program. Germplasm Resources Information Network (GRIN) [Internet]. Beltsville (MD): National Germplasm Resources Laboratory. [Tribulus terrestris L. Last updated 2011 May 09; Accessed 2012 April 30]. Available from: http://www.ars-grin.gov/cgi-bin/npgs/html/tax_search.pl
- [2] Bensky D, Clavey S, Toger E, Gamble A, editors. Chinese Herbal Medicine Materia Medica. 3rd edition. Seattle (WA): Eastland Press Inc; 2004
- [3] API 2001: The Ayurvedic Pharmacopoeia of India. 1st edition, Part I, Volume I. Delhi (IN): The Controller of Publications; 2001 [Reprint of 1990 publication]
- [4] McGuffin M, Kartesz JT, Leung AY, Tucker AO, editors. Herbs of Commerce. 2nd edition. Silver Spring (MD): American Herbal Products Association; 2000
- [5] PRC 2010, Pharmacopoeia of the People's Republic of China. English Version. Volume I. Beijing (CN): Chinese Pharmacopoeia Commission; 2010
- [6] Plants, Medicinal. 2. Angiosperms. 3. Medicine, Traditional. I. WHO Consultation on Selected Medicinal, Plants (4th: 2005: Salerno-Paestum, Italy) II. World Health Organization., ISBN 978 92 4 154705 5 (NLM classification: QV 766)

- [7] Danica K, Farmakognozija Fitofarmacija, Golden marketing- Tehnička knjiga, Godina: 2005., ISBN: 953-212-202-8
- [8] Pharmacopoeia of the People's Republic of China. try Press, 2005
- [9] Adimoelja A, Setiawan L, Djojotananjo T. Tribulus terrestris (protodioscin) in the treatment of male infertility with idiopathic oligoasthenoteratozoospermia. In: Proceedings of the First International Conference of Medical Plants for Reproductive Medicine. Taipei, Taiwan, Province of China, 1995.
- [10] Adimoelja A, Adaikan PG. Protodioscin from herbal plant Tribulus terrestris L improves the male sexual functions, probably via DHEA. In: Proceedings of the 6th Biennial Asian-Pacific Meeting on Impotence in Kuala Lumpur, Malaysia. International Journal of Impotence Research 1997, 9(Suppl 1):20
- [11] Arsyad KM. Effect of protodioscin on the quantity and quality of sperms from males with moderate idiopathic oligozoospermia. Medika, 1996, 2: 614–618
- [12] Yang XY, Han BF, Jliang L, Yao YM, Chen HZ, [Xinnao shutong therapy in 50 patients with cerebral arteriosclerosis and the sequelae of cerebral thrombosis.] [New Drugs and Clinical Remedies], 1991, 10:92–95
- [13] Chui SZ, [Xinnao shutong for coronary heart disease in 41 patients.] [New Drugs and Clinical Remedies], 1992, 11:202–204
- [14] Lu SB, [The clinic report of Xinnao shutong on myocardial infarction.] [Acta Universitatis Medicinalis Secundae Shanghai], 1994, 14:78–79

- [15] Wang B, Ma L, Liu T. [406 cases of angina pectoris in coronary heart disease treated with saponin of *Tribulus terrestris*.] [Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi], 1990, 10:85–87
- [16] Farnsworth NR, ed. NAPRALERT database. Chicago, University of Illinois at Chicago, IL (an online database available directly through the University of Illinois at Chicago or through the Scientific and Technical Network [STN] of Chemical Abstracts Services), 30 June 2005
- [17] Cai L, Steroidal saponins from *Tribulus terrestris*. *Planta Medica*, 2001, 67:196–198.
- [18] Kachukhashvili TN. [DIOSGENIN FROM *TRIBULUS TERRESTRIS* L. GROWING IN GEORGIA]. *Med Prom SSSR*. 1965 Mar;102:46-8. Russian. PubMed PMID: 14309787.
- [19] Yan W, Ohtani K, Kasai R, Yamasaki K. Steroidal saponins from fruits of *Tribulus terrestris*. *Phytochemistry*. 1996 Jul;42(5):1417-22. PubMed PMID: 9397208.
- [20] Xu YX, Chen HS, Liang HQ, Gu ZB, Liu WY, Leung WN, Li TJ. Three new saponins from *Tribulus terrestris*. *Planta Med*. 2000 Aug;66(6):545-50. PubMed PMID: 1098508
- [21] Cai L, Wu Y, Zhang J, Pei F, Xu Y, Xie S, Xu D. Steroidal saponins from *Tribulus terrestris*. *Planta Med*. 2001 Mar;67(2):196-8. PubMed PMID: 11301880

- [22] Kostova I, Dinchev D, Rentsch GH, Dimitrov V, Ivanova A. Two new sulfated furostanol saponins from *Tribulus terrestris*. *Z Naturforsch C*. 2002 Jan-Feb;57(1-2):33-8. PubMed PMID: 11926540
- [23] Bedir E, Khan IA, Walker LA. Biologically active steroidal glycosides from *Tribulus terrestris*. *Pharmazie*. 2002 Jul;57(7):491-3. PubMed PMID: 12168535.
- [24] Sun W, Gao J, Tu G, Guo Z, Zhang Y. A new steroidal saponin from *Tribulus terrestris* Linn. *Nat Prod Lett*. 2002 Aug;16(4):243-7. PubMed PMID: 12168759
- [25] De Combarieu E, Fuzzati N, Lovati M, Mercalli E. Furostanol saponins from *Tribulus terrestris*. *Fitoterapia*. 2003 Sep;74(6):583-91. PubMed PMID: 12946722
- [26] Conrad J, Dinchev D, Klaiber I, Mika S, Kostova I, Kraus W. A novel furostanol saponin from *Tribulus terrestris* of Bulgarian origin. *Fitoterapia*. 2004 Mar;75(2):117-22. PubMed PMID: 15030914
- [27] Dinchev D, Janda B, Evstatieva L, Oleszek W, Aslani MR, Kostova I. Distribution of steroidal saponins in *Tribulus terrestris* from different geographical regions. *Phytochemistry*. 2008 Jan;69(1):176-86. PubMed PMID: 17719068.
- [28] Xu TH, Xu YJ, Xie SX, Zhao HF, Han D, Li Y, Niu JZ, Xu DM. Two new furostanol saponins from *Tribulus terrestris* L. *J Asian Nat Prod Res*. 2008

May-Jun;10(5-6):419-23. doi: 10.1080/10286020801966575. PubMed PMID: 18464080

[29] Wang J, Zu X, Jiang Y. Five furostanol saponins from fruits of *Tribulus terrestris* and their cytotoxic activities. *Nat Prod Res.* 2009;23(15):1436-44. doi: 10.1080/14786410902940990. PubMed PMID: 19809917

[30] Su L, Feng SG, Qiao L, Zhou YZ, Yang RP, Pei YH. Two new steroidal saponins from *Tribulus terrestris*. *J Asian Nat Prod Res.* 2009;11(1):38-43. doi: 10.1080/10286020802413130. PubMed PMID: 19177235

[31] Sengul M, Yildiz H, Gungor N, Cetin B, Eser Z, Ercisli S. Total phenolic content, antioxidant and antimicrobial activities of some medicinal plants. *Pak J Pharm Sci.* 2009 Jan;22(1):102-6. PubMed PMID: 19168430

[32] Xu YJ, Xu TH, Liu Y, Xie SX, Si YS, Xu DM. Two new steroidal glucosides from *Tribulus terrestris* L. *J Asian Nat Prod Res.* 2009 Jun;11(6):548-53. doi: 10.1080/10286020902937483. PubMed PMID: 20183289

[33] Xu T, Xu Y, Liu Y, Xie S, Si Y, Xu D. Two new furostanol saponins from *Tribulus terrestris* L. *Fitoterapia.* 2009 Sep;80(6):354-7. doi: 10.1016/j.fitote.2009.05.002. PubMed PMID: 19442708

[34] Liu T, Lu X, Wu B, Chen G, Hua HM, Pei YH. Two new steroidal saponins from *Tribulus terrestris* L. *J Asian Nat Prod Res.* 2010 Jan;12(1):30-5. doi: 10.1080/10286020903405449. PubMed PMID: 20390740

- [35] Xu Y, Liu Y, Xu T, Xie S, Si Y, Liu Y, Zhou H, Liu T, Xu D. A new furostanol glycoside from *Tribulus terrestris*. *Molecules*. 2010 Jan 27;15(2):613-8. doi: 10.3390/molecules15020613. PubMed PMID: 20335931.
- [36] Liu T, Chen G, Yi GQ, Xu JK, Zhang TL, Hua HM, Pei YH. New pregnane and steroidal glycosides from *Tribulus terrestris* L. *J Asian Nat Prod Res*. 2010 Mar;12(3):209-14. doi: 10.1080/10286020903535419. PubMed PMID: 20390767.
- [37] Xu YJ, Xu TH, Zhou HO, Li B, Xie SX, Si YS, Liu Y, Liu TH, Xu DM. Two new furostanol saponins from *Tribulus terrestris*. *J Asian Nat Prod Res*. 2010 May;12(5):349-54. doi: 10.1080/10286021003747458. PubMed PMID: 20496191
- [38] Chen G, Liu T, Lu X, Wang HF, Hua HM, Pei YH. New steroidal glycosides from *Tribulus terrestris* L. *J Asian Nat Prod Res*. 2012;14(8):780-4. doi: 10.1080/10286020.2012.694871. PubMed PMID: 22694659
- [39] Zhang X, Wei N, Huang J, Tan Y, Jin D. A new feruloyl amide derivative from the fruits of *Tribulus terrestris*. *Nat Prod Res*. 2012;26(20):1922-5. PubMed PMID: 22149942
- [40] Chen G, Su L, Feng SG, Lu X, Wang H, Pei YH. Furostanol saponins from the fruits of *Tribulus terrestris*. *Nat Prod Res*. 2013;27(13):1186-90. doi: 10.1080/14786419.2012.718773. PubMed PMID: 22934688
- [41] Kang LP, Wu KL, Yu HS, Pang X, Liu J, Han LF, Zhang J, Zhao Y, Xiong CQ, Song XB, Liu C, Cong YW, Ma BP. Steroidal saponins from *Tribulus terrestris*.

Phytochemistry. 2014 Nov;107:182-9. doi: 10.1016/j.phytochem.2014.08.003.

PubMed PMID: 25172515

[42] Wang Z-F, Wang B-B, Zhao Y, Wang F-X, Sun Y, Guo R-J, et al. Furostanol and Spirostanol Saponins from *Tribulus terrestris*. *Molecules*. 2016;21(4):429.

[43] Farnsworth NR, ed. NAPRALERT database. Chicago, University of Illinois at Chicago, IL (an online database available directly through the University of Illinois at Chicago or through the Scientific and Technical Network [STN] of Chemical Abstracts Services), 30 June 2005

[44] Li JX, Tribulusamide A and B, new hepatoprotective lignanamides from the fruits of *Tribulus terrestris*: indications of cytoprotective activity in murine hepatocyte culture. *Planta Medica*, 1998, 64:628–631

[45] Ganzera M, Bedir E, Khan IA. Determination of steroidal saponins in *Tribulus terrestris* by reverse-phase high-performance liquid chromatography and evaporative light scattering detection. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2001, 90:1752–1758

[46] Sharifi AM, Darabi R, Akbarloo N. Study of antihypertensive mechanism of *Tribulus terrestris* in 2K1C hypertensive rats: role of tissue ACE activity. *Life Sci*. 2003 Oct 24;73(23):2963-71. PubMed PMID: 14519445

- [47] Somanadhan B , An ethnopharmacological survey for potential angiotensin converting enzyme inhibitors from Indian medicinal plants. *Journal of Ethnopharmacology*, 1999, 65:103–112
- [48] Nakata K, Effects of an angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitor, SA446, on tissue ACE activity in normotensive, spontaneously hypertensive and renal hypertensive rats. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, 1987, 9:305–310
- [49] Li M, Guan Y, Liu J, Zhai F, Zhang X, Guan L. Cellular and molecular mechanisms in vascular smooth muscle cells by which total saponin extracted from *Tribulus terrestris* protects against atherosclerosis. *Cell Physiol Biochem*. 2013;32(5):1299-308. doi: 10.1159/000354528. PubMed PMID: 24281565.
- [50] Tuncer MA, Yaymaci B, Sati L, Cayli S, Acar G, Altug T, Demir R. Influence of *Tribulus terrestris* extract on lipid profile and endothelial structure in developing atherosclerotic lesions in the aorta of rabbits on a high-cholesterol diet. *Acta Histochem*. 2009;111(6):488-500. doi: 10.1016/j.acthis.2008.06.004. PubMed PMID: 19269683
- [51] Ko HJ, Ahn EK, Oh JS. N trans p caffeoyl tyramine isolated from *Tribulus terrestris* exerts anti inflammatory effects in lipopolysaccharide stimulated RAW 264.7 cells. *Int J Mol Med*. 2015 Oct;36(4):1042-8. doi: 10.3892/ijmm.2015.2301. PubMed PMID: 26239676.
- [52] Mohammed MS, Alajmi MF, Alam P, Khalid HS, Mahmoud AM, Ahmed WJ. Chromatographic finger print analysis of anti-inflammatory active extract fractions of aerial parts of *Tribulus terrestris* by HPTLC technique. *Asian Pac J*

- Trop Biomed. 2014 Mar;4(3):203-8. doi: 10.1016/S2221-1691(14)60232-X.
PubMed PMID: 25182438; PubMed Central PMCID: PMC3868790.
- [53] Hong CH, Evaluation of natural products on inhibition of inducible cyclooxygenase (COX-2) and nitric oxide synthase (iNOS) in cultured mouse macrophage cells. *Journal of Ethnopharmacology*, 2002, 83:153–159
- [54] Al-Ali M, *Tribulus terrestris*: preliminary study of its diuretic and contractile effects and comparison with *Zea mays*. *Journal of Ethnopharmacology*, 2003, 85:257–260
- [55] Van Valkenburg JLCH, Bunyapraphatsara N, eds. *Medicinal and poisonous plants – 2*. Leiden, Backhuys, 2001 (PROSEA. Plant resources of South-east Asia, No. 12(2))
- [56] Lakshmi GD, Kumar PR, Bharavi K, Annapurna P, Rajendar B, Patel PT, Kumar CS, Rao GS., Protective effect of *Tribulus terrestris* linn on liver and kidney in cadmium intoxicated rats., *Indian J Exp Biol*. 2012 Feb;50(2):141-6.
- [57] Kavitha P, Ramesh R, Bupesh G, Stalin A, Subramanian P., Hepatoprotective activity of *Tribulus terrestris* extract against acetaminophen-induced toxicity in a freshwater fish (*Oreochromis mossambicus*)., *In Vitro Cell Dev Biol Anim*. 2011 Dec;47(10):698-706. doi: 10.1007/s11626-011-9457-9.

- [58] Jagadeesan G, Kavitha AV., Recovery of phosphatase and transaminase activity of mercury intoxicated *Mus musculus* (Linn.) liver tissue by *Tribulus terrestris* (Linn.) (Zygophyllaceae) extract., *Trop Biomed.* 2006 Jun;23(1):45-51.
- [59] Jagadeesan G, Kavitha AV, Subashini J., FT-IR Study of the influence of *Tribulus terrestris* on Mercury intoxicated mice, *Mus musculus* liver., *Trop Biomed.* 2005 Jun;22(1):15-22.
- [60] Li JX, *Tribulusamide A and B*, new hepatoprotective lignanamides from the fruits of *Tribulus terrestris*: indications of cytoprotective activity in murine hepatocyte culture. *Planta Medica*, 1998, 64:628–631
- [61] Yang L, Lu JW, An J, Jiang X., [Effect of *Tribulus terrestris* extract on melanocyte-stimulating hormone expression in mouse hair follicles], *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao.* 2006 Dec;26(12):1777-9. Chinese.
- [62] Lin ZX, Hoult JRS, Raman A. Sulphorhodamine B assay for measuring proliferation of a pigmented melanocyte cell line and its application to the evaluation of crude drugs used in the treatment of vitiligo. *Journal of Ethnopharmacology*, 1999, 66:141–150
- [63] Abadjieva D, Kistanova E., *Tribulus terrestris* Alters the Expression of Growth Differentiation Factor 9 and Bone Morphogenetic Protein 15 in Rabbit Ovaries of Mothers and F1 Female Offspring., *PLoS One.* 2016 Feb 29;11(2):e0150400. doi: 10.1371/journal.pone.0150400.
- [64] Kumari M, Singh P., *Tribulus terrestris* ameliorates metronidazole-induced spermatogenic inhibition and testicular oxidative stress in the laboratory

- mouse., Indian J Pharmacol. 2015 May-Jun;47(3):304-10. doi: 10.4103/0253-7613.157129.
- [65] Sharma P, Huq AU, Singh R., Cypermethrin induced reproductive toxicity in male Wistar rats: protective role of *Tribulus terrestris*., J Environ Biol. 2013 Sep;34(5):857-62.
- [66] Dehghan A, Esfandiari A, Bigdeli SM., Alternative treatment of ovarian cysts with *Tribulus terrestris* extract: a rat model., Reprod Domest Anim. 2012 Feb;47(1):e12-5. doi: 10.1111/j.1439-0531.2011.01877.x.
- [67] Kam SC, Do JM, Choi JH, Jeon BT, Roh GS, Hyun JS., In vivo and in vitro animal investigation of the effect of a mixture of herbal extracts from *Tribulus terrestris* and *Cornus officinalis* on penile erection., J Sex Med. 2012 Oct;9(10):2544-51. doi: 10.1111/j.1743-6109.2012.02889.x.
- [68] Kavitha P, Ramesh R, Subramanian P., Histopathological changes in *Poecilia latipinna* male gonad due to *Tribulus terrestris* administration., In Vitro Cell Dev Biol Anim. 2012 May;48(5):306-12. doi: 10.1007/s11626-012-9517-9.
- [69] Gauthaman K, Ganesan AP, Prasad RN., Sexual effects of puncturevine (*Tribulus terrestris*) extract (protodioscin): an evaluation using a rat model., J Altern Complement Med. 2003 Apr;9(2):257-65.

- [70] Gauthaman K, Adaikan PG, Prasad RN., Aphrodisiac properties of *Tribulus Terrestris* extract (Protodioscin) in normal and castrated rats., *Life Sci.* 2002 Aug 9;71(12):1385-96.
- [71] Adaikan PG, Gauthaman K, Prasad RN, Ng SC., Proerectile pharmacological effects of *Tribulus terrestris* extract on the rabbit corpus cavernosum, *Ann Acad Med Singapore.* 2000 Jan;29(1):22-6.
- [72] Anand R, Activity of certain fractions of *Tribulus terrestris* fruits against experimentally induced urolithiasis in rats. *Indian Journal of Experimental Biology*, 1994, 32:548–552
- [73] Aggarwal A, Tandon S, Singla SK, Tandon C. Diminution of oxalate induced renal tubular epithelial cell injury and inhibition of calcium oxalate crystallization in vitro by aqueous extract of *Tribulus terrestris*. *Int Braz J Urol.* 2010 Jul-Aug;36(4):480-8; discussion 488, 489.
- [74] El-Tantawy WH, Hassanin LA., Hypoglycemic and hypolipidemic effects of alcoholic extract of *Tribulus alatus* in streptozotocin-induced diabetic rats: a comparative study with *T. terrestris* (Caltrop), *Indian J Exp Biol.* 2007 Sep;45(9):785-90.
- [75] Chu S, Qu W, Pang X, Sun B, Huang X., [Effect of saponin from *Tribulus terrestris* on hyperlipidemia]., *Zhong Yao Cai.* 2003 May;26(5):341-4. Chinese.
- [76] Li M, Qu W, Chu S, Wang H, Tian C, Tu M., [Effect of the decoction of *tribulus terrestris* on mice gluconeogenesis]., *Zhong Yao Cai.* 2001 Aug;24(8):586-8. Chinese.

- [77] Zhang S, Li H, Yang SJ., Tribulosin suppresses apoptosis via PKC epsilon and ERK1/2 signaling pathway during hypoxia/reoxygenation in neonatal rat ventricular cardiac myocytes., J Asian Nat Prod Res. 2011 Dec;13(12):1135-45. doi: 10.1080/10286020.2011.627327.
- [78] Yan LG, Lu Y, Zheng SZ, Wang AY, Li MQ, Ruan JS, Zhang L., Injectable caltrop fruit saponin protects against ischemia-reperfusion injury in rat brain., Am J Chin Med. 2011;39(2):325-33.
- [79] Saudan C, Baume N, Emery C, Strahm E, Saugy M. Short term impact of Tribulusterrestris intake on doping control analysis of endogenous steroids. ForensicSciInt. 2008 Jun 10;178(1):e7-10. doi: 10.1016/j.forsciint.2008.01.003. PubMed PMID:18282674.
- [80] Kumari, G.S., Lyer,G.Y.N., Preliminary studies on the diuretic effect of Tribulus terrestris, Ind.J.Med.Res-55(7), 1967, Pg.No:714-16.
- [81] Guo Y, Yin HJ, Shi DZ, Chen KJ., Effects of Tribuli saponins on left ventricular remodeling after acute myocardial infarction in rats with hyperlipidemia., Chin J Integr Med. 2005 Jun;11(2):142-6.
- [82] Zhang S, Li H, Xu H, Yang SJ.[Effect of gross saponins of Tribulus terrestris on cardiocytes impaired by adriamycin]., Yao Xue Xue Bao. 2010 Jan;45(1):31-6. Chinese.

- [83] Wei S, Fukuhara H, Chen G, Kawada C, Kurabayashi A, Furihata M, Inoue K, Shuin T., Terrestrosin D, a steroidal saponin from *Tribulus terrestris* L., inhibits growth and angiogenesis of human prostate cancer in vitro and in vivo., *Pathobiology*. 2014;81(3):123-32. doi: 10.1159/000357622.
- [84] Bedir E, Khan I, New steroidal glycosides from the fruits of *Tribulus terrestris*, *J Nat Prod*. 2000 Dec;63(12):1699-701.
- [85] Sisto M, Lisi S, D'Amore M, De Lucro R, Carati D, Castellana D, La Pesa V, Zuccarello V, Lofrumento DD., Saponins from *Tribulus terrestris* L. protect human keratinocytes from UVB-induced damage., *J Photochem Photobiol B*. 2012 Dec 5;117:193-201. doi: 10.1016/j.jphotobiol.2012.10.002.
- [86] Kim HJ, Kim JC, Min JS, Kim MJ, Kim JA, Kor MH, Yoo HS, Ahn JK., Aqueous extract of *Tribulus terrestris* Linn induces cell growth arrest and apoptosis by down-regulating NF- κ B signaling in liver cancer cells., *J Ethnopharmacol*. 2011 Jun 14;136(1):197-203. doi: 10.1016/j.jep.2011.04.060.
- [87] Neychev VK, Nikolova E, Zhelev N, Mitev VI., Saponins from *Tribulus terrestris* L are less toxic for normal human fibroblasts than for many cancer lines: influence on apoptosis and proliferation., *Exp Biol Med (Maywood)*. 2007 Jan;232(1):126-33.
- [88] Yang HJ, Qu WJ, Sun B., [Experimental study of saponins from *Tribulus terrestris* on renal carcinoma cell line]., *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi*. 2005 Aug;30(16):1271-4. Chinese.

- [89] Sun B, Qu WJ, Zhang XL, Yang HJ, Zhuang XY, Zhang P., [Investigation on inhibitory and apoptosis-inducing effects of saponins from *Tribulus terrestris* on hepatoma cell line BEL-7402]., *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi*. 2004 Jul;29(7):681-4. Chinese.
- [90] Sun B, Qu W, Bai Z., [The inhibitory effect of saponins from *Tribulus terrestris* on Bcap-37 breast cancer cell line in vitro]., *Zhong Yao Cai*. 2003 Feb;26(2):104-6. Chinese.
- [91] Zhang JD, Cao YB, Xu Z, Sun HH, An MM, Yan L, Chen HS, Gao PH, Wang Y, Jia XM, Jiang YY., In vitro and in vivo antifungal activities of the eight steroid saponins from *Tribulus terrestris* L. with potent activity against fluconazole-resistant fungal pathogens., *Biol Pharm Bull*. 2005 Dec;28(12):2211-5.
- [92] Deepak M, Dipankar G, Prashanth D, Asha MK, Amit A, Venkataraman BV., Tribulosin and beta-sitosterol-D-glucoside, the anthelmintic principles of *Tribulus terrestris*., *Phytomedicine*. 2002 Dec;9(8):753-6.
- [93] Arcasoy HB, Erenmemisoglu A, Tekol Y, Kurucu S, Kartal M. Effect of *Tribulus terrestris* L. saponin mixture on smooth muscle preparations: a preliminary study. *Boll Chim Farm*. 1998;137:473–475.
- [94] Aslani MR, Movassaghi AR, Mohri M, Pedram M, Abavisani A. Experimental *Tribulus terrestris* poisoning in sheep: clinical laboratory and pathological findings. *Vet Res Commun*. 2003;27:53–62.

- [95] Liguori C, Placidi F, Leonardi F, Diomedes M, Mercuri NB, Marciani MG, Stanzione P, Sallustio F., Development of collateral veins as a favorable prognostic factor for complete recovery in cerebral venous thrombosis due to *Tribulus terrestris*., *Int J Stroke*. 2015 Aug;10(6):E66-7. doi: 10.1111/ijss.12572.
- [96] Sansalone S, Leonardi R, Antonini G, Vitarelli A, Vespasiani G, Basic D, Morgia G, Cimino S, Russo GI., *Alga Ecklonia 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., *Biomed Res Int*. 2014;2014:121396. doi: 10.1155/2014/121396.
- [97] Akhtari E, Raisi F, Keshavarz M, Hosseini H, Sohrabvand F, Bioos S, Kamalinejad M, Ghobadi A., *Tribulus terrestris* for treatment of sexual dysfunction in women: randomized double-blind placebo - controlled study, *.Daru*. 2014 Apr 28;22:40. doi: 10.1186/2008-2231-22-40.
- [98] Santos CA Jr, Reis LO, Destro-Saade R, Luiza-Reis A, Fregonesi A., *Tribulus terrestris* versus placebo in the treatment of erectile dysfunction: A prospective, randomized, double blind study., *Actas Urol Esp*. 2014 May;38(4):244-8. doi: 10.1016/j.acuro.2013.09.014. English, Spanish.
- [99] Sengupta G, Hazra A, Kundu A, Ghosh A., Comparison of *Murraya koenigii*- and *Tribulus terrestris*-based oral formulation versus tamsulosin in the treatment of benign prostatic hyperplasia in men aged >50 years: a double-blind, double-dummy, randomized controlled trial., *Clin Ther*. 2011 Dec;33(12):1943-52. doi: 10.1016/j.clinthera.2011.11.005.

- [100] Neychev VK, Mitev VI., The aphrodisiac herb *Tribulus terrestris* does not influence the androgen production in young men., *J Ethnopharmacol.* 2005 Oct 3;101(1-3):319-23.
- [101] Wang B, Ma L, Liu T., [406 cases of angina pectoris in coronary heart disease treated with saponin of *Tribulus terrestris*], *Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi.* 1990 Feb;10(2):85-7, 68. Chinese.
- [102] Campanelli M, De Thomasis R, Tenaglia RL. Priapism caused by '*Tribulus terrestris*'. *Int J Impot Res.* 2016 Jan-Feb;28(1):39-40. doi: 10.1038/ijir.2015.30.
- [103] Ryan M, Lazar I, Nadasdy GM, Nadasdy T, Satoskar AA., Acute kidney injury and hyperbilirubinemia in a young male after ingestion of *Tribulus terrestris*., *Clin Nephrol.* 2015 Mar;83(3):177-83. doi: 10.5414/CN108324.
- [104] Talasaz AH, Abbasi MR, Abkhiz S, Dashti-Khavidaki S., *Tribulus terrestris*-induced severe nephrotoxicity in a young healthy male., *Nephrol Dial Transplant.* 2010 Nov;25(11):3792-3. doi: 10.1093/ndt/gfq457.
- [105] Jameel JK, Kneeshaw PJ, Rao VS, Drew PJ., Gynaecomastia and the plant product "*Tribulis terrestris*"., *Breast.* 2004 Oct;13(5):428-30.
- [106] Schmidt M, Thomsen M, Bone K., *Tribulus terrestris*-induced nephrotoxicity?, *Nephrol Dial Transplant.* 2011 Sep;26(9):3065-6; author reply 3066-7. doi: 10.1093/ndt/gfr325.

- [107] Milasius K, Dadeliene R, Skernevicius J., The influence of the Tribulus terrestris extract on the parameters of the functional preparedness and athletes' organism homeostasis., Fiziol Zh. 2009;55(5):89-96.
- [108] Rogerson S, Riches CJ, Jennings C, Weatherby RP, Meir RA, Marshall-Gradisnik SM., The effect of five weeks of Tribulus terrestris supplementation on muscle strength and body composition during preseason training in elite rugby league players., J Strength Cond Res. 2007 May;21(2):348-53.
- [109] Van Eenoo P, Delbeke F, Desmet N and De Backer P, Excretion studies with Tribulus terrestris, (2000) Recent Advances in Doping Analysis. 8. p.13-22
- [110] Antonio J, Uelmen J, Rodriguez R, Earnest C., The effects of Tribulus terrestris on body composition and exercise performance in resistance-trained males., Int J Sport Nutr Exerc Metab. 2000 Jun;10(2):208-15.
- [111] Brown GA¹, Vukovich MD, Martini ER, Kohut ML, Franke WD, Jackson DA, King DS., Effects of androstenedione-herbal supplementation on serum sex hormone concentrations in 30- to 59-year-old men. Int J Vitam Nutr Res. 2001 Sep;71(5):293-301.
- [112] King SD, Sharp L Vukovich D, Effect of Oral Androstenedione on Serum Testosterone and Adaptations to Resistance Training in Young Men, A Randomized Controlled Trial, JAMA. 1999;281(21):2020-2028. doi:10.1001/jama.281.21.2020

- [113] Prendergast HM, Bannen T, Erickson TB, Honore KR., The toxic torch of the modern Olympic Games., *Vet Hum Toxicol.* 2003 Mar;45(2):97-102.
- [114] Aqai P, Cevik E, Gerssen A, Haasnoot W, Nielen MW. High-throughput bioaffinity mass spectrometry for screening and identification of designer anabolic steroids in dietary supplements. *Anal Chem.* 2013;85:3255–3262
- [115] Cavalcanti Gde A, Leal FD, Garrido BC, Padilha MC, de Aquino Neto FR. Detection of designer steroid methylstenbolone in “nutritional supplement” using gas chromatography and tandem mass spectrometry: elucidation of its urinary metabolites. *Steroids.* 2013;78:228–233
- [116] Judkins C, Prock P. Supplements and inadvertent doping - how big is the risk to athletes. *Med Sport Sci.* 2012;59:143–152
- [117] Geyer H, Mareck-Engelke U, Reinhart U, Thevis M, Schänzer W. Positive doping cases with norandrosterone after application of contaminated nutritional supplements. *Deutsche Zeitschrift für Sportmedizin.* 2000;51:378–382