

I precursori dell'ossido nitrico e dei modulatori neurovascolari nel disturbo erettile

Benefici dei supplementi nutrizionali

Nel maschio adulto si realizza, a partire dai 50 anni di età, un progressivo e lento viraggio metabolico-ormonale, meno brusco della menopausa femminile, con cui questa condizione è stata talvolta messa in relazione (climaterio maschile o andropausa)¹. Benché la sintomatologia sia meno evidente di quella da carenza estrogenica, e solo in una modesta quota di maschi over 50 si assista a significativa riduzione dei livelli di androgeni (Partial Androgen Deficiency in Aging Male -PADAM-), si osserva spesso in questi soggetti un declino funzionale a carico di molti apparati, con disturbi dell'umore e della memoria breve, della massa muscolare e dell'energia fisica e, per quanto riguarda la sfera sessuale, una diminuzione sia del desiderio sessuale che della capacità erettile². In questo

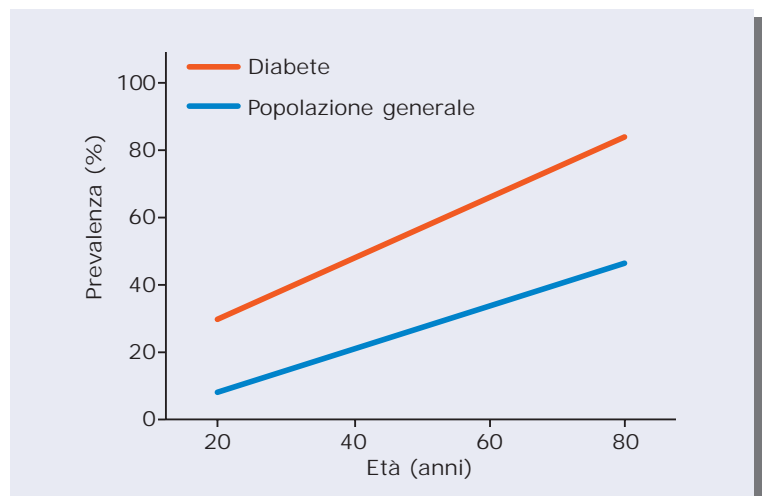
contesto valuteremo il ruolo di alcuni supplementi nutrizionali nella sfera sessuale, non dimenticando tuttavia che i benefici della supplementazione sono a vantaggio dell'intero organismo.

L'impotenza maschile o disfunzione erettile (DE), consiste nella incapacità di raggiungere e/o mantenere un'erezione adeguata al compimento di un rapporto sessuale soddisfacente per le parti³. Tale definizione è soggettiva e giustifica, almeno in parte, la disomogeneità dei dati epidemiologici. Questa condizione, rara nel soggetto giovane, è relativamente frequente (15-25%) fra i 45 ed i 70 anni: in questa fascia di età il 10% della popolazione è af-

fetta da forme severe (impossibilità a raggiungere qualunque grado di tumescenza)⁴. In presenza di malattie sistemiche caratterizzate da disfunzione endoteliale (*vasculopatia aterosclerotica, cardiopatia ischemica*) o da neuropatia (*diabete mellito*), l'incidenza di impotenza raddoppia o triplica a parità di età ed altri fattori di rischio (**figura 1**).

Stime basate sui tassi di incidenza in rapporto all'età, suggeriscono che entro il 2025 la quota di maschi adulti affetta da DE raddoppierà con l'invecchiamento della popolazione, con circa 6 milioni di soggetti colpiti in Italia⁵. Nei soggetti affetti dalle forme più severe l'impatto psicosociale è devastante.

Figura 1. Prevalenza di DE in relazione all'età ed a patologie favoriti. Il diabete incrementa sia la frequenza sia la gravità del disturbo. (Dati da Feldman 1994⁴).



De Rose AF. Nitric oxide precursors and neurovascular modulators in erectile dysfunction. Benefits of the nutritional supplements. *Trends Med* 2009; 9(2):85-90.

© 2009 Pharma Project Group srl.
ISSN: 1594-2848



Aldo Franco De Rose

Clinica Urologica "Luciano Giuliani"
Via Donato Somma 77/9
16167 Genova

Basi molecolari della DE

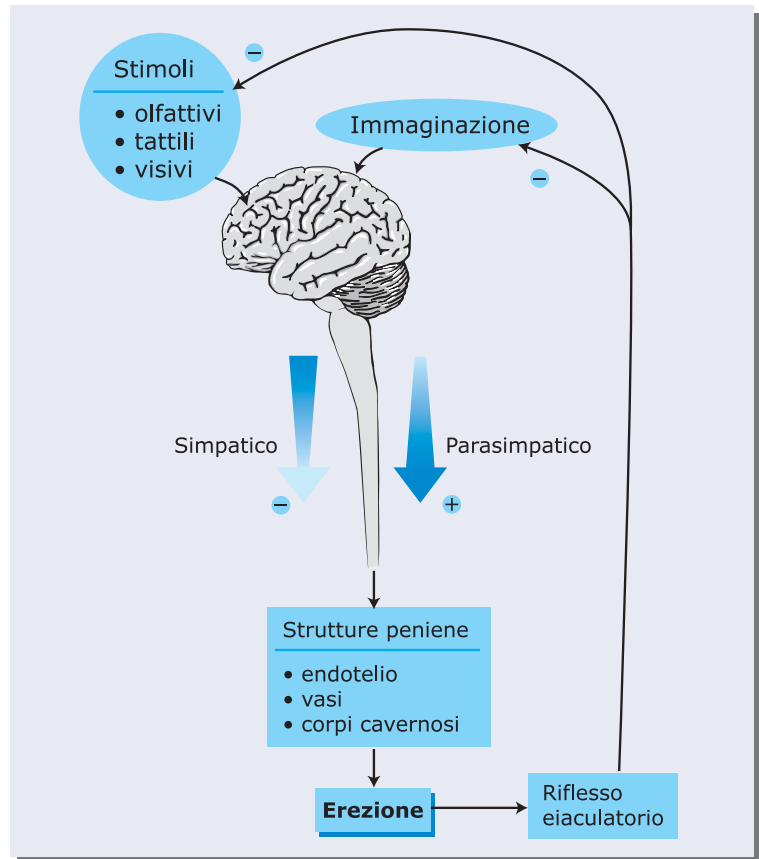
Il meccanismo erettile è un processo di grande complessità, a genesi centrale, cui segue una cascata di eventi che coinvolge in sequenza preordinata stimoli sensoriali, neurologici e vascolari che portano al rilassamento della muscolatura liscia dei corpi cavernosi con espansione degli spazi lacunari e compressione delle venule subtunicali, cui segue *prima ingorgo e poi intrappolamento sanguigno*, con conseguente tumescenza dei corpi cavernosi. Il meccanismo si esaurisce rapidamente con il riflesso eiaculatorio, che inverte la sequenza biochimica e nervosa prima descritta (figura 2).

L'intero meccanismo può essere suddiviso in due fasi, una centrale ove sono elaborati sia gli stimoli esterni sia quelli immaginativi (corteccia, area pre-ottica mediale, nucleo paraventricolare), ed una periferica (endotelio, sistema vasale e muscolare dei corpi cavernosi), da cui la classificazione eziologica dell'impotenza in **neurogena, organica o mista**. Mentre le cause centrali della DE sono poco note, quelle periferiche sono state delucidate nelle ultime due decadi ed è stata individuata come cruciale la produzione locale di ossido nitrico (NO) il mediatore chiave dell'intero meccanismo erettile. È stato anche studiato il ruolo di alcuni precursori coinvolti nella sintesi di questa molecola e le possibili tappe enzimatiche attraverso cui modulare la risposta medesima.

Ruolo dell'ossido nitrico

Il segnale generato a livello centrale è veicolato per via spinale ai neuroni colinergici

Figura 2. Evocazione centrale dell'impulso erettile.



che innervano i vasi penieni. Questi neuroni rilasciano sia acetilcolina, che attiva il recettore colinergico sulle cellule endoteliali, sia NO sintetizzato da una specifica ossido nitrico sintetasi neuronale (n-NOS). Il rilascio di acetilcolina dal neurone concorre ad attivare nell'endotelio una seconda sintetasi, la ossido-nitrico sintetasi endoteliale (e-NOS) che induce ulteriore sintesi di NO. La doppia via per la sintesi di NO testimonia il ruolo centrale di questo mediatore. Sia nel neurone che nell'endotelio la sintesi di NO consuma **L-arginina**, il substrato di tutte le NOS, le cui concentrazioni devono quindi essere mantenute nel tempo. L'ossido nitrico, in forma gas-

sosa, diffonde passivamente e facilmente nelle cellule della **muscolatura liscia vasale** (VSMC) contigue, dove attiva la guanil-ciclastasi che, a sua volta, ciclicizza la guanosina trifosfato (GTP) in guanosinmonofosfato ciclico (c-GMP). Il cGMP (*secondo messaggero*) attiva la pompa Na^+/K^+ ATP-dipendente, con iperpolarizzazione rapida delle VSMC che, prevenendo l'apertura dei canali del Ca^{++} induce rilassamento cellulare, condizione necessaria all'afflusso di sangue nei corpi cavernosi (figura 3). Il processo richiede quindi disponibilità di **L-arginina, NADP ed ATP**. Il consumo di L-arginina e la combustione di ATP rilasciano quantità considerevoli di radicali liberi del-

l'ossigeno (ROS), che devono essere continuamente neutralizzati per non ingolfare l'intero percorso metabolico⁶.

Precursori di NO, substrati pro-energetici e vasculoprotettivi

L'analisi delle varie tappe biochimiche evidenzia la presenza di diversi punti critici, la cui "manipolazione" può modulare positivamente o negativamente l'erezione. Gli inibitori della fosfodiesterasi-5 (PDE-5), intervengono in un unico punto di questa complessa via metabolica: il blocco della PDE-5, che converte il c-GMP in 5-GMP (metabolita inattivo); tale blocco enzimatico determina un incremento delle concentrazioni di c-GMP e quindi il rilassamento muscolare (figura 3). Vi sono però

almeno altri quattro punti critici che possono alterare il meccanismo erettile:

1. cattiva trasmissione dell'impulso all'endotelio (neuropatia periferica);
2. carenza di L-arginina;
3. carenza di ATP;
4. elevato stress ossidativo.

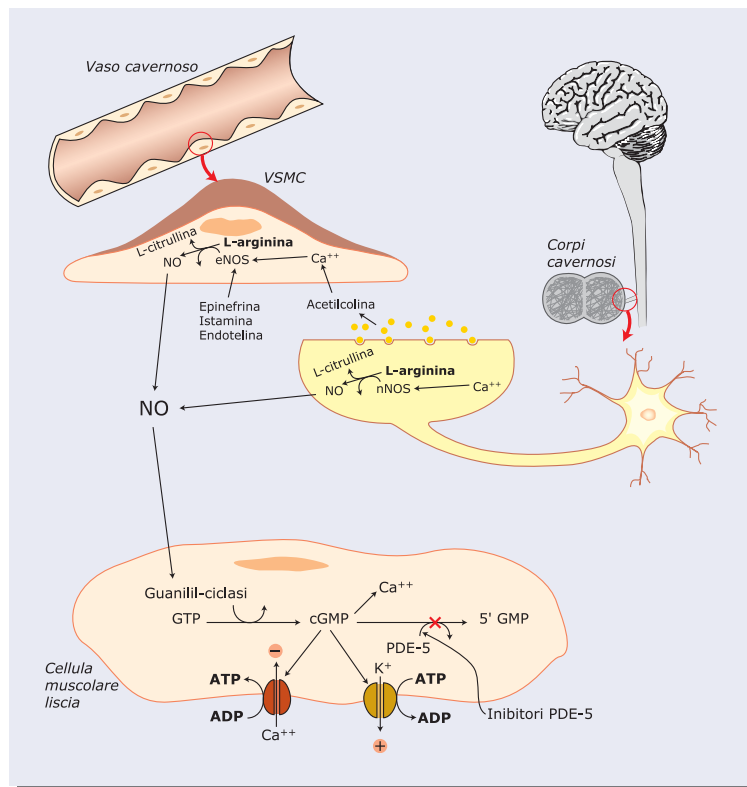
Diversi studi hanno dimostrato che la **L-arginina**, in quanto substrato della NOS, svolge importanti effetti nella *regolazione del tono vascolare sistemico*: è stato per esempio dimostrato che la supplementazione con una dieta ricca di L-arginina riduce l'ipertensione in ratti con ritenzione idrosalina indotta da corticosteroidi⁷. Altri studi hanno dimostrato che l'aggiunta di L-arginina alla dieta è in grado di ridurre il *tono vascolare dei cor-*

pi cavernosi, facilitando l'erezione⁸. Risultati analoghi sono stati ottenuti in ratti diabetici dissetati con acqua contenente L-arginina (1 mg/mL), mostrando un maggior rilassamento del letto vascolare cavernoso rispetto ai controlli⁹. Sulla base dei favorevoli risultati ottenuti in questi primi studi, sono stati condotti trial esplorativi nell'uomo sia con L-arginina da sola sia in associazione con altri neurotrasmettitori o più recentemente, con substrati energetici (aumentata sintesi di ATP) e/o neuro-vasculoprotettivi (*propionil L-carnitina ed acetil-L-carnitina*).

Studi clinici con L-arginina

Il primo trial è stato condotto alcuni anni prima dell'introduzione degli inibitori della PDE-5 in pazienti con DE supplementati con L-arginina (2.8 g/die) o placebo per 2 settimane: i risultati di questo studio evidenziarono un netto miglioramento nel 40% dei pazienti del braccio L-arginina rispetto a nessuna risposta osservata nei controlli¹⁰. In un successivo studio in doppio cieco, placebo-controllato, 50 pazienti con diagnosi di DE organica (diabete, arteriopatia periferica etc), furono randomizzati a ricevere placebo ($n^{\circ} = 18$) o alte dosi (5 g/die) di L-arginina ($n^{\circ} = 32$)¹¹. La risposta fu valutata sia con criteri soggettivi (annotazione su diario con apposite scale) sia con criteri oggettivi (ecodoppler del flusso vascolare penieno). Al termine dello studio 9 pazienti supplementati su 29 valutabili (31%) riferirono miglioramenti soggettivi contro 2 soli pazienti su 17 del braccio placebo (8.5%). È interessante notare che la mag-

Figura 3. L-arginina, NO ed altri precursori metabolici coinvolti nel meccanismo erettile.



gior parte dei responders aveva bassi livelli urinari di metaboliti di NO al basale e tali livelli risultarono significativamente aumentati al termine della supplementazione, a testimonianza che *la carenza di L-arginina costituisce un fattore di rischio reale per la disfunzione erettile*.

Studi clinici con carnitine

Il razionale di utilizzo dell'acetil-L-carnitina (ALC) nel deficit erettile risiede nell'osservazione che i processi biologici prima descritti sono *energy-consuming* e le scorte di ATP devono essere reintegrate in tempi rapidi, trattandosi di eventi biochimici che si realizzano nell'arco di pochi minuti. Viceversa l'uso della propionil-L-carnitina (PLC), utilizzata da anni nelle vasculoneuropatie periferiche, assume rilevanza nei casi in cui la DE veda come componente eziologica prevalente la neuropatia diabetica e/o le vasculopatie associate a tale condizione.

Propionil-L-carnitina. In uno studio pilota è stata valutata l'efficacia della supplementazione con PLC (2 g/die) in *pazienti diabetici non responsivi* ad almeno otto somministrazioni singole di sildenafil¹². La valutazione della risposta è stata effettuata con l'International Index of Erectile Function (IIEF) Questionnaire, dopo monosomministrazione di sildenafil 50 mg due volte a settimana (n°=20) o sildenafil alla stessa dose più PLC (n°=20) per complessive 24 settimane. Il 70% dei pazienti supplementati con PLC ha evidenziato un miglioramento ≥ 4 punti del dominio EF del questionario (capacità di raggiungere

Tabella 1. Effetti della supplementazione con PLC rispetto alla monoterapia con sildenafil (Sild). (Dati da Gentile V et al 2004¹²).

Parametro	Variazione vs basale	
	Sild	Sild+PLC
Rapporti portati a compimento	+34%	+76%
Miglioramento soggettivo DE	+23%	+68%
Score ≥ 4 Dominio EF	+20%	+70%

un'erezione soddisfacente, etc), un risultato ottenuto solo dal 20% dei trattati con sildenafil in monoterapia ($p < 0.01$). Il numero di rapporti sessuali portati a compimento con successo è risultato maggiore nei pazienti in trattamento combinato rispetto alla monoterapia (tabella 1).

Studi con propionil-L-carnitina più acetil-L-carnitina

L'uso congiunto di questi due derivati della L-carnitina origina da osservazioni sperimentali e cliniche. In un trial Cavallini e collaboratori hanno dimostrato che la somministrazione congiunta di PLC/ALC (2 g/die + 2 g/die) in pazienti con deficit androgenico parziale (PADAM), astenia, umore depresso ed insufficienza erettile, migliorava il tono generale psicofisico, l'umore ed il numero di erezioni notturne in misura maggiore rispetto al trattamento con testosterone (60 mg/die)¹³. In altri studi la PLC ha ridotto il volume delle placche presenti nella malattia di Peyronie¹⁴. Tali effetti sembrano essere associati sia all'azione antiossidante delle due molecole sia al *bust ergogeno* fornito dalla L-carnitina, con incremento del metabolismo ossidativo ed aumentata sintesi di ATP. Negli studi clinici queste so-

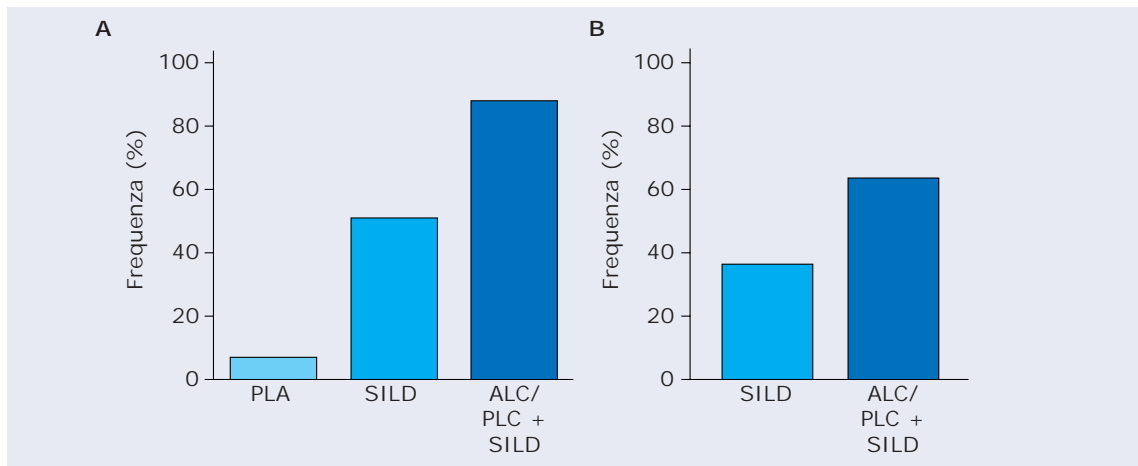
stanze hanno migliorato i risultati della monoterapia con inibitori della PDE-5.

In un trial recente 96 pazienti precedentemente sottoposti a prostatectomia radicale retro-pubica *nerve-sparing*, furono randomizzati in tre gruppi: al 1° gruppo (n=33) fu somministrato placebo; il 2° gruppo (n=32) assumeva PLC (2 g/die) più ALC (2 g/die) più sildenafil (100 mg) al bisogno; al 3° gruppo (n=35) era permesso solo l'uso di sildenafil (100 mg) al bisogno¹⁵. I risultati ottenuti misurando il punteggio IIEF evidenziarono una performance superiore nei pazienti in supplementazione rispetto a quelli in monoterapia con sildenafil: il dato soggettivo è stato confermato dai risultati di test emodinamici sul flusso cavernoso dopo stimolazione con alprostadil (figura 4).

Vitamina B₃

Questa vitamina, nota anche come acido nicotinico, esercita sia effetti ipolipemizzanti (trigliceridi, colesterolo-HDL, etc) sia effetti vasodilatatori diretti, ed in tal senso è stata utilizzata nelle sindromi accompagnate da vasospasmo o per migliorare il circolo periferico. In questo contesto oltre all'azione vasodilatatrice interessa anche quella di essere precursore del NADP (nicotinamide-adenina dinucleo-

Figura 4. In (A) frequenza di erezioni soddisfacenti in pazienti con precedente prostatectomia radicale: benefici della supplementazione con PLC/ALC rispetto a sildenafil in monoterapia (SILD) o placebo (PLA). In (B) tumescenza dopo stimolazione con alprostadil. (Dati da Cavallini et al 2005¹⁵).



tide fosfato), cofattore enzimatico cruciale in numerose reazioni pro-energetiche e di ossidoriduzione.

Campi di applicazione

Le molecole sin qui descritte sono state recentemente formulate in un supplemento multicomponente (**L-arginina; propionil-L-carnitina; vitamina B₃**) solubile in acqua. In quali pazienti tale composto trova applicazione? Certamente la presenza di PLC è indicata in tutte le forme caratterizzate da deficit nella produzione di energia, quindi nel soggetto astenico in senso

lato. Con specifico riferimento al paziente urologico, l'integrazione di tali sostanze è utile nei soggetti con deficit erettile di grado lieve-intermedio o in associazione agli inibitori della PDE-5, nelle forme di impotenza severa o poco responsiva a questi ultimi. In queste categorie di pazienti l'aggiunta di tali sostanze può raddoppiare i tassi di risposta senza incremento significativo degli eventi avversi. Non trattandosi di farmaci con risposta *on-demand*, il loro uso è da intendersi per *somministrazioni cicliche di 4-8 settimane intervallate da sospensioni di pari ampiezza*, durante le quali si ha

nuovamente depauperamento di precursori.

E' inoltre plausibile che la somministrazione combinata di un integratore multicomponente come quello descritto, con un inibitore della PDE-5 possa permettere una riduzione del dosaggio di quest'ultimo, ma studi clinici mirati sono necessari per confermare tale ipotesi. Infine, il paziente con sindrome PADAM sembra essere il candidato di elezione per migliorare, oltre alla performance sessuale, anche la stanchezza psicofisica conseguente all'età, che così spesso si accompagna al deperimento della funzione erettile. **TtM**

Bibliografia

- Morales A, Heaton JPV, Carson III CC. Andropause-a misnomer for a true clinical entity. *J Urol* 2000; 163; 705-712.
- Ludwig G. PADAM from the urologic viewpoint. *Urologe A* 2000; 39:407-410.
- NHI Consensus Conference. Impotence. *JAMA* 1993; 270: 83-90.
- Feldman HA, Goldstein I, Hatzichristou DG, et al. Impotence and its medical and psychosocial correlates: results of the Massachusetts Male Aging Study. *J Urol* 1994; 151:54-61.
- Nicolosi A, Moreira ED Jr, Shirai M, et al. Epidemiology of erectile dysfunction in four countries: cross-national study of the prevalence and correlates of erectile dysfunction. *Urology*. 2003;61:201-6.
- De Young L, Yu D, Bateman RM, et al. Oxidative stress and antioxidant therapy: their impact in diabetes-associated erectile dysfunction. *J Androl* 2004; 25:830-836.
- Laurant P, Demolombe B, Berthelot B. Dietary L-arginine attenuates blood pressure in mineralocorticoid-salt hypertensive rats. *Clin Exp Hypertens* 1995; 17:1009-1024.
- Moody JA, Vernet D, Laidlaw S, et al. Effects of long-term oral

- administration of L-arginine on the rat erectile response. *J Urol* 1997; 158:942-947.
9. **Yildirim S, Ayan S, Sarioglu Y, et al.** The effect of long-term oral administration of L-arginine on the erectile response of rabbits with alloxan-induced diabetes. *BJU Int* 1999; 83:679-685.
 10. **Zorgniotti AW, Lizza EF.** Effect of large doses of the nitric oxide precursor, L-arginine, on erectile dysfunction. *Int J Impot Res* 1994; 6:33-35.
 11. **Chen J, Wollman Y, Chernichovsky T, et al.** Effect of oral administration of high-dose nitric oxide donor L-arginine in men with organic erectile dysfunction: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *BJU Int* 1999; 83:269-273.
 12. **Gentile V, Vicini P, Prigiotti G, et al.** Preliminary observations on the use of propionyl-L-carnitine in combination with sildenafil in patients with erectile dysfunction and diabetes. *Curr Med Res Opin* 2004; 20:1377-1384.
 13. **Cavallini G, Caracciolo S, Vitali E, et al.** Carnitine versus androgen administration in the treatment of sexual dysfunction, depressed mood, and fatigue associated with male aging. *Urology* 2004; 63:641-646.
 14. **Cavallini G, Biagiotti G, Koverech A, et al.** Oral propionyl L-carnitine and intraplaque verapamil in the therapy of advanced and resistant Peyronie's disease. *BJU Int* 2002; 89:895-900.
 15. **Cavallini G, Modenini F, Vitali G, et al.** Acetyl-L-carnitine plus propionyl-L-carnitine improve efficacy of sildenafil in treatment of erectile dysfunction after bilateral nerve-sparing radical retropubic prostatectomy. *Urology* 2005; 66:1080-1085.