

09/2023

IN 27(I) Art Colletti TM

Studio pilota in soggetti con disfunzione erettile lieve

Impatto di un supplemento nutraceutico
sulle prestazioni sessuali e sul benessere

Alessandro COLLETTI

Marzia PELLIZZATO

Luciano SANGIORGIO

Donato Graziano RUSCITO

Giancarlo CRAVOTTO



Studio pilota in soggetti con disfunzione erettile lieve

Impatto di un supplemento nutraceutico sulle prestazioni sessuali e sul benessere

Alessandro Colletti^{1,2,3*}, Marzia Pellizzato², Luciano Sangiorgio³,
Donato Graziano Ruscito⁴, Giancarlo Cravotto^{1,2}

¹ Department of Science and Drug Technology, University of Turin, Turin, Italy

² Italian Society of Nutraceutical Formulators (SIFNut), 31033 Treviso, Italy

³ Department of Pediatric Urology, SS. Antonio and Biagio and Cesare Arrigo Hospital, 15121 Alessandria, Italy.

⁴ MMG, Via San Severo 8 - 71121 Foggia (FG)

* Correspondence: alessandro.colletti@unito.it

Abstract

La disfunzione erettile (DE) rappresenta una condizione altamente diffusa negli uomini sopra i 30 anni, con una prevalenza stimata compresa tra l'1 e il 15% nei maschi di età compresa tra 30 e 50 anni e tra il 6 e il 40% negli uomini di età compresa tra 50 e 70 anni. La DE, definita come l'incapacità di raggiungere o mantenere un'erezione del pene sufficiente per un rapporto riuscito è caratterizzata dall'alterazione patologica della diafonia tra i sistemi vascolare, nervoso e della muscolatura liscia, coinvolti nella regolazione dei processi di tumescenza e detumescenza del pene. Le attuali terapie convenzionali utilizzate per trattare la DE includono farmaci orali come gli inibitori della fosfodiesterasi di tipo 5 (PDE5), che rappresentano attualmente il trattamento di prima linea, seppure presentino alcuni limiti come la ridotta compliance e persistenza al trattamento, la comparsa di effetti avversi oltre al costo ed alle controindicazioni, che ne riducono l'impiego. In quest'ottica, l'uso di estratti botanici o altri prodotti nutraceutici per migliorare le prestazioni sessuali maschili ha mostrato un interesse crescente sia da parte del paziente sia dalla comunità scientifica. A tal proposito, in questo studio pilota, randomizzato, in doppio cieco, della durata di 4 settimane, sono stati arruolati 60 adulti (età media 46 ± 6 anni) affetti da DE lieve e

trattati con un nutraceutico (Rigydo®) a base di L-arginina, zinco, selenio e una miscela* caratterizzata da *Tribulus terrestris*, *diosmina*, *esperidina* e *picnogenolo*, o placebo. Alla fine dello studio, i pazienti trattati con il prodotto nutraceutico hanno sperimentato un miglioramento nei punteggi SAT-P legati alla performance fisica, sociale e psicologica. Non sono state osservate differenze significative per quanto riguarda i punteggi SAT-P legati alle prestazioni cognitive e professionali in entrambi i gruppi di trattamento. Dopo 2 settimane di trattamento, i pazienti trattati con il nutraceutico hanno beneficiato di un miglioramento significativo dei punteggi IIEF rispetto al basale, e dopo 4 settimane di supplementazione un incremento significativo rispetto al gruppo placebo. In conclusione, il trattamento nutraceutico in studio ha evidenziato effetti preventivo/terapeutici promettenti per la DE di lieve entità, in aggiunta a migliorare gli aspetti fisici, psicologici e sociali dei pazienti, con un eccellente profilo di sicurezza. Sono necessari ulteriori studi a lungo termine, su coorti di popolazioni più ampie, randomizzati e controllati con placebo per verificare questi effetti nel lungo decorso così come i dosaggi appropriati al fine di indirizzare correttamente i pazienti al trattamento nutraceutico.

Keywords: L-arginina, *Tribulus terrestris*, *picnogenolo*, troxerutina, diosmina, zinco, selenio,

A pilot study in subjects with mild erectile dysfunction

Impact of a nutraceutical supplement on sexual performance and well-being

Abstract

Erectile dysfunction (ED) represents a highly widespread condition in men over 30 years of age, with an estimated prevalence between 1 and 15% in males aged 30–50 years and 6–40% in men aged between 50–70. ED, defined as the inability to achieve or maintain penile erection sufficient for successful intercourse, is characterized by the pathological alteration of the crosstalk between the vascular, nervous and smooth muscle systems, involved in the regulation of the processes of tumescence and detumescence of the penis. Current conventional therapies used to treat ED include oral drugs such as phosphodiesterase type 5 (PDE5) inhibitors, which currently represent the first-line treatment, although they present some limitations such as the reduced compliance and persistence to treatment, the appearance of adverse effects in addition to the cost and contraindications, which reduce its prescription. From this perspective, the use of botanical extracts or other nutraceutical products to improve male sexual performance has shown growing interest from both patients and the scientific community. In this regard, in this pilot, randomized, double-blind study, with the duration of 4 weeks, 60 adults (mean age 46 ± 6 years) suffering from mild ED were enrolled and treated with Rigydo[®], a nutraceutical based on L-arginine, zinc, selenium and a specific combination* characterized by Tribulus terrestris, diosmin, hesperidin and pycnogenol, or placebo. At the end of

the study, patients treated with the nutraceutical product experienced an improvement in SAT-P scores related to physical, social and psychological performance. No significant differences were observed in SAT-P scores related to cognitive and professional performance in both treatment groups. After 2 weeks of treatment, patients of active group benefited a significant improvement in IIEF scores compared to baseline, and after 4 weeks of supplementation a significant improvement compared with the placebo group. In conclusion, the nutraceutical treatment showed promising effects for mild ED, in addition to improve the physical, psychological and social aspects of patients, with an excellent safety profile. Further randomized, placebo-controlled studies on larger cohorts of population are needed to verify these effects in long term as well as appropriate dosages in order to correctly direct patients to nutraceutical treatment. *ttamente i pazienti al trattamento nutraceutico.*

I. Introduzione

La disfunzione erettile (DE), definita come l'incapacità di raggiungere o mantenere un'erezione del pene sufficiente per un rapporto riuscito [I], rappresenta una condizione altamente prevalente negli uomini sopra i 30 anni. Si stima che tra l'1 e il 15% dei maschi di età compresa tra 30 e 50 anni e tra il 6 e il 40% degli uomini di età compresa tra 50 e 70 anni soffra di DE. Sopra i 70 anni la prevalenza di DE varia dal 50% al 100% confermando come l'età rappresenti un fattore di rischio non modificabile, seppure tale condizione sia in aumento nei giovani e nei soggetti di mezza età [II]. La DE è caratterizzata dall'alterazione patologica della diafonia tra i sistemi vascolare, nervoso e della muscolatura liscia, coinvolti nella regolazione dei processi di tumescenza e detumescenza del pene [III].

Una prestazione sessuale insoddisfacente può causare stress, influenzare la fiducia in sé stessi e contribuire a problemi relazionali, che incidono sulla qualità della vita (QoL) degli uomini [IV].

L'origine della DE può essere psicogena o organica. In circa il 20% dei casi, i disturbi psicologici sono la causa della malattia, mentre più dell'80% dei disturbi erettili sono organici, questi ultimi determinati da cause vascolari, neurologiche o endocrine, nonché da fattori farmacologici, che potrebbero verificarsi anche contemporaneamente [V]. La DE vasculogenica è la forma più comune di DE organica, ed è determinata dalla riduzione del flusso sanguigno cavernoso, conseguenza dell'insufficienza arteriosa, generalmente indotta da malattia vascolare e, in particolare, disfunzione endoteliale [VI]. Fattori di rischio modificabili, quali sovrappeso/obesità, insulino-resistenza, diabete, arteriosclerosi e ipertensione, unitamente a stili di vita scorretti, tra cui il fumo di sigaretta, l'abuso di sostanze e/o farmaci dopanti, l'eccessivo consumo di alcol e la sedentarietà, rappresentano i principali fattori di rischio per la DE [VII].

Le attuali terapie convenzionali utilizzate per trattare la DE includono farmaci orali come gli inibitori del-

la fosfodiesterasi di tipo 5 (PDE5), che rappresentano attualmente il trattamento di prima linea, la somministrazione di prostaglandine intrapeniene (applicazioni intrauretrali e iniezioni intracavernose) e, più recentemente, la terapia con onde d'urto extracorporee a bassa intensità [VIII]. Queste terapie sono state incluse nelle linee guida 2023 dell'Associazione Europea di Urologia (EAU) sulla salute sessuale e riproduttiva per la gestione della disfunzione sessuale maschile [IX]. Tuttavia, il tasso di risposta ai trattamenti convenzionali è generalmente compreso tra il 60-70% ed è significativamente più basso nelle sottopopolazioni difficili da trattare [X], in aggiunta ai costi relativamente alti delle terapie. Molti studi hanno inoltre dimostrato che il tasso di abbandono della terapia con inibitori della PDE5 è superiore al 50% dopo un anno [XI]. In quest'ottica, l'uso di estratti botanici o altri prodotti nutraceutici per migliorare le prestazioni sessuali maschili ha una lunga storia "empirica". La medicina ayurvedica e altre medicine alternative in tutto il mondo hanno da sempre utilizzato le erbe per contribuire a migliorare i sintomi legati alla DE. Nonostante gli scarsi livelli di evidenza e relative classi di raccomandazioni riguardanti l'uso dei nutraceutici per la DE, i pazienti si rivolgono sempre più a terapie non convenzionali nella speranza di ridurre gli effetti collaterali e migliorare le loro prestazioni sessuali. A tal proposito, è diventato importante garantire la sicurezza e l'efficacia degli integratori alimentari venduti così facilmente in tutto il mondo [XII].

Al giorno d'oggi, sul mercato sono disponibili un gran numero di integratori alimentari (DS) formulati con ingredienti e concentrazioni variabili, altamente pubblicizzati dai media e ampiamente autoacquistati da uomini con disfunzione erettile. Questa facilità di accesso potrebbe creare qualche preoccupazione circa il dosaggio dell'assunzione dei vari principi attivi, la qualità delle materie prime degli integratori, le possibili interazioni farmacologiche e la reale efficacia delle formulazioni commerciali dei vari prodotti [XIII]. All'interno dell'arse-

nale di attivi nutraceutici pubblicizzati per la cogestione della DE, alcuni supplementi come la L-arginina ed il picnogenolo, integrati come agenti singoli e/o in diverse combinazioni, a dosaggi adeguati ed in formulazioni specifiche, hanno dimostrato di offrire benefici nel trattamento della DE, agendo su pathways d'azione differenti ed evidenziando eccellenti profili di sicurezza [XIV]. Il presente studio si propone di valutare l'efficacia della combinazione di un supplemento nutraceutico a base di L-arginina, zinco, selenio ed Erektis® (miscela caratterizzata da Tribulus terrestris, diosmina, esperidina e picnogenolo) negli uomini con DE lieve attraverso la valutazione dell'IIEF e del Satisfaction Profile (SAT-P) che rappresentano endpoint primari negli studi clinici sulla DE [XV].

II. Materiali e metodi

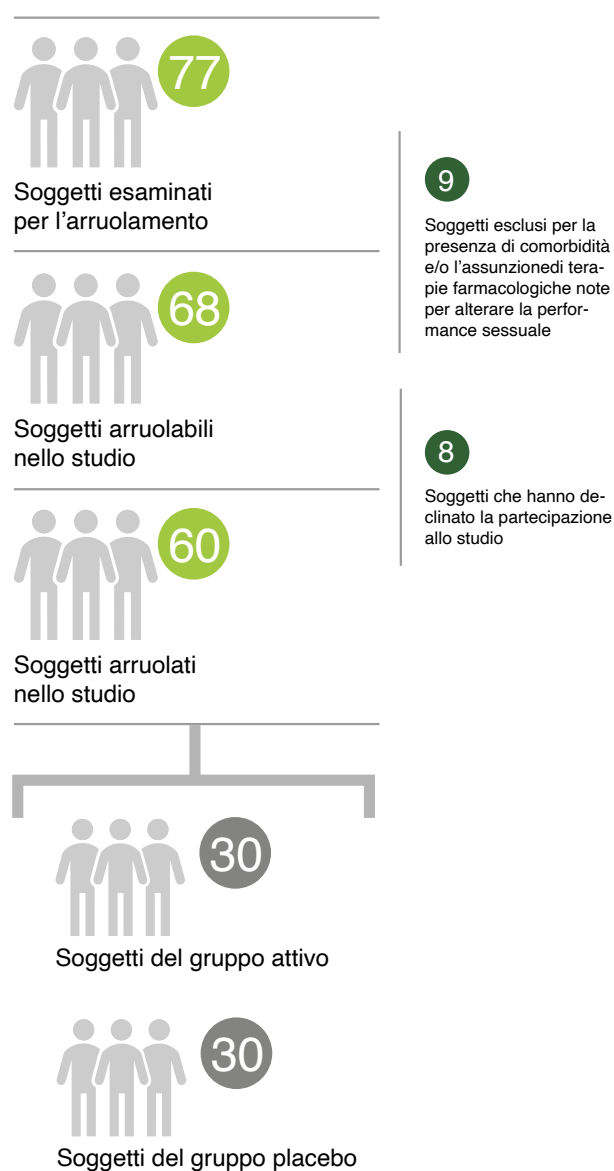
Struttura dello studio

In questo studio pilota, randomizzato, in doppio cieco, della durata di 4 settimane, sono stati arruolati 60 adulti (età media 46 ± 6 anni) affetti da DE lieve non correlata a gravi malattie endocrinologiche e/o psichiatriche, patologie cardiovascolari attive o all'assunzione di farmaci noti per alterare le prestazioni sessuali (Figura 1). L'uso di farmaci vasodilatatori, in particolare farmaci che aumentano la produzione di ossido nitrico (NO) o farmaci che potenzialmente compromettono la funzione erettile del pene, recenti eventi cardiovascolari (CV) o cerebrovascolari (meno di 6 mesi) e/o condizioni emodinamiche instabili, gravi malattie sistemiche o d'organo, disturbi psichiatrici e/o trattamenti per disturbi psichiatrici, alcolismo o sospetto abuso di alcol sono stati inseriti come criteri di esclusione.

I pazienti sono stati selezionati utilizzando il Questionario dell'Indice Internazionale di Funzione Erettile (IIEF), con punteggi compresi tra 17 e 25, riconosciuto come misura della DE [XVI]. La randomizzazione è stata eseguita centralmente, mediante codici generati dal

computer. I partecipanti e i ricercatori erano all'oscuro dell'assegnazione del gruppo. I codici alfanumerici (X e Y) della randomizzazione sono stati tenuti all'interno di una busta custodita nel cassetto chiuso a chiave della scrivania del responsabile dello studio. Sono stati aperti al termine dello studio dal responsabile dello studio.

Figura 1. Flowchart dei partecipanti dello studio



III. Trattamento

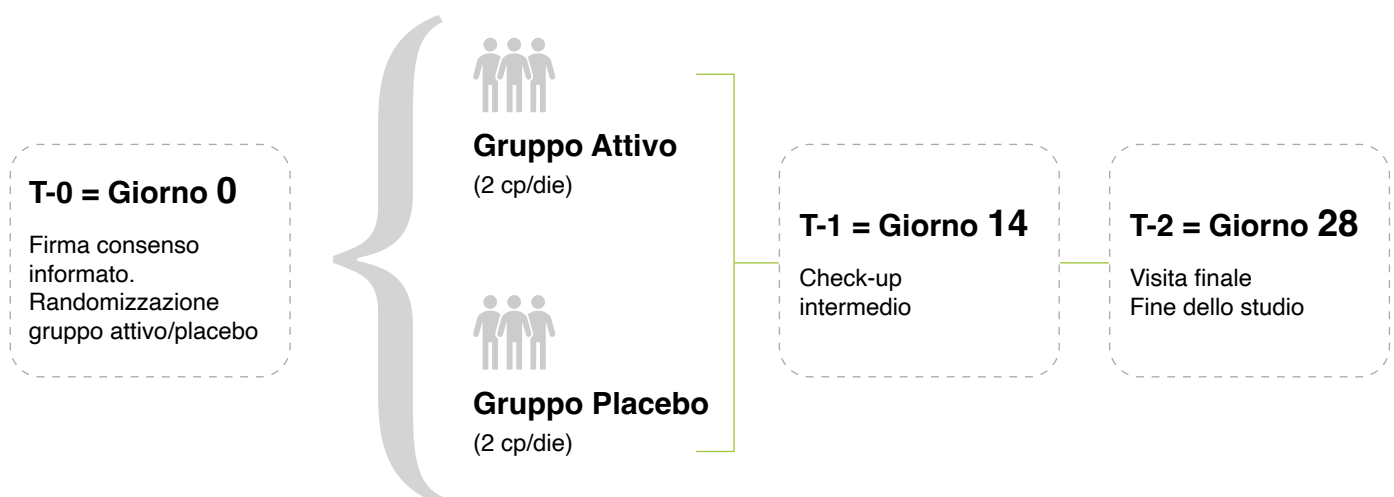
Tutti i soggetti arruolati sono stati randomizzati a ricevere due compresse al giorno che contenevano complessivamente L-arginina (1000 mg), zinco (10 mg), selenio (55 mcg) ed Erektis® (832 mg di miscela caratterizzata da *Tribulus terrestris*, diosmina, troxerutina e picnogenolo) o placebo per un periodo di 4 settimane. I prodotti in studio sono stati fabbricati e confezionati da Studio 3 Farma srl (Torre di Mosto, Italia), in conformità con il sistema di gestione della qualità ISO 9001:2015. Per l'intera durata dello studio, i pazienti sono stati istruiti ad assumere il trattamento assegnato ogni giorno, all'incirca alla stessa ora, preferibilmente a digiuno.

Outcomes

Gli effetti dell'assunzione del prodotto nutraceutico sul benessere soggettivo e sulle prestazioni sessuali sono stati testati prima dell'integrazione (T=0), dopo 2 settimane (T=1) e dopo 4 settimane (T=2) utilizzando l'IIEF [xvii] e il Satisfaction Profile (SAT-P) (Figura 2) [xviii]. Il test SAT-P è stato eseguito attraverso l'au-

to compilazione da parte del soggetto ed è composto da 32 domande relative alla soddisfazione nell'ultimo mese di diversi aspetti della vita quotidiana: performance psicologica, fisica, sociale, cognitiva e professionale. Il punteggio finale è calcolato in un range che va da 0 a 100 [xix]. Il test IIEF è composto da quindici domande con l'obiettivo di indagare lo stato di salute relativo alla vita sessuale dell'uomo, con un'attenzione specifica alla presenza e al grado di funzione erettile, funzione orgasmica, desiderio sessuale, soddisfazione durante il rapporto, e soddisfazione in generale. Ad ogni risposta riguardante le sei domande sulla funzione erettile è assegnato un punteggio da 1 a 5; il punteggio finale consente di discriminare i pazienti con DE grave (6–10 punti), moderata (11–16 punti), lieve (17–25 punti) e senza DE (26–30 punti) [xx]. Questo test è stato eseguito attraverso interviste faccia a faccia eseguite da personale addestrato. Tutti i pazienti hanno firmato il loro consenso informato prima di partecipare allo studio. La compliance dei partecipanti è stata valutata utilizzando un apposito diario (trattamento SÌ NO).

Figura 2. Timeline dello studio



IV. Analisi statistica

I dati anagrafici e l'anamnesi fisio-patologica sono stati rilevati solo alla visita di arruolamento (T=0), la compliance al trattamento in T1 e T2.

I dati sono stati inseriti in modo incrementale durante il periodo di studio in un foglio elettronico (Excel, Microsoft, Windows 2003, Redmond, WA), ricontrollati per eventuali errori e quindi elaborati utilizzando il software SPSS 26.0, versione per Windows. I dati campionati sono stati inseriti e codificati in uno specifico database da personale addestrato. È stata valutata un'analisi descrittiva completa. La correlazione tra il punteggio IIEF al basale e l'efficacia del trattamento è stata testata mediante una regressione lineare. L'analisi statistica ha previsto l'applicazione di ANOVA ad una via (Tukey's multiple comparisons test). Per tutti i gruppi n=30. Un valore di $P < 0.05$ è stato considerato come limite di significatività statistica.

V. Brevetto

Italian patent application

D. 05/05/2023 n. 102023000008874.

VI. Risultati

All'inizio dello studio i punteggi relativi ai test IIEF e SAT-P erano simili tra i due gruppi. Il cambiamento nei diversi componenti del test SAT-P in entrambi i gruppi di trattamento è mostrato nella Tabella 1. All'inizio del-

lo studio, oltre il 75% dei soggetti distribuiti equamente nei due gruppi presentava alcuni disturbi psicologici lievi legati a manifestazioni depressive associate ad insoddisfazione in generale, astenia, ridotta libido, e iniziali difficoltà di problem solving. Alla fine dello studio, i pazienti trattati con il prodotto nutraceutico hanno sperimentato un miglioramento nei punteggi SAT-P legati alla performance fisica ($p < 0.001$ e $p < 0.0001$ rispetto al gruppo placebo e ai valori basali, rispettivamente), sociale ($p < 0.001$ e $p < 0.05$ rispetto al gruppo placebo e ai valori basali, rispettivamente) e psicologica ($p < 0.001$ e $p < 0.0001$ rispetto al gruppo placebo e ai valori basali, rispettivamente). Non sono state osservate differenze significative per quanto riguarda i punteggi SAT-P legati alle prestazioni cognitive e professionali in entrambi i gruppi di trattamento (rispetto ai valori basali). In aggiunta, il punteggio legato alla performance fisica risultava migliorato significativamente ($p < 0,05$) già dopo le prime due settimane di trattamento, rispetto al basale. Questo risultato è coerente con i punteggi IIEF (Tabella 2). Infatti, dopo 2 settimane di trattamento, i pazienti trattati con nutraceutico hanno beneficiato di un miglioramento significativo dei punteggi IIEF rispetto al basale ($p < 0.001$), e dopo 4 settimane di supplementazione un incremento significativo rispetto al gruppo placebo ($p < 0.0001$). Non sono stati riportati effetti avversi nei due gruppi di trattamento. La compliance per ambedue i trattamenti è stata del 100%.

Performance	T= 0 Inizio dello studio		T= 1 Visita di check		T= 2 Fine dello studio	
	Gruppo attivo (n=30)	Gruppo placebo (n=30)	Gruppo attivo (n=30)	Gruppo placebo (n=30)	Gruppo attivo (n=30)	Gruppo placebo (n=30)
Fisica	71 ± 5	73 ± 6	75 ± 6	74 ± 5	83 ± 7 **** §§§	76 ± 6
Sociale	76 ± 7	74 ± 6	78 ± 6	74 ± 6	81 ± 6 * §§	75 ± 5
Psicologica	73 ± 5	74 ± 5	77 ± 6	75 ± 6	81 ± 6 **** §§§	75 ± 6
Professionale	70 ± 6	71 ± 6	70 ± 6	71 ± 5	71 ± 5	71 ± 6
Cognitiva	76 ± 4	76 ± 5	77 ± 5	76 ± 4	77 ± 4	77 ± 5

Tabella 1. Punteggi SAT-P medi al basale (T=0), e post-trattamento (T=1 e T=2) suddivisi per ciascuna voce del questionario SAT-P nei pazienti del gruppo attivo o placebo. SAT-P = Satisfaction Profile. L'asterisco indica la significatività statistica vs T=0 (e anche vs T=1 solo per Fisica) all'interno dello stesso trattamento * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$, **** $P < 0.0001$; il simbolo § indica la significatività statistica fra placebo e gruppo attivo all'interno della stessa tempistica § $P < 0.05$, §§ $P < 0.01$, §§§ $P < 0.001$

	T= 0 Inizio dello studio		T= 1 Visita di check		T= 2 Fine dello studio	
	Gruppo attivo (n=30)	Gruppo placebo (n=30)	Gruppo attivo (n=30)	Gruppo placebo (n=30)	Gruppo attivo (n=30)	Gruppo placebo (n=30)
IIEF	22 ± 2	22 ± 3	25 ± 2 ***	23 ± 2	26 ± 3 **** §§§	23 ± 3

Tabella 2. Punteggi IIEF medi al basale (T=0), e post-trattamento (T=1 e T=2) nei pazienti del gruppo attivo o placebo. IIEF = Questionario dell'Indice Internazionale di Funzione Erettile. L'asterisco indica la significatività statistica vs T=0 (e anche vs T=1 solo per Fisica) all'interno dello stesso trattamento *P < 0.05, *P < 0.01, ***P < 0.001, ****P < 0.0001; il simbolo § indica la significatività statistica fra placebo e gruppo attivo all'interno della stessa tempistica §P < 0.05, §§P < 0.01, §§§P < 0.001

VII. Discussione

In questo studio è stato testato l'effetto dell'integrazione di una combinazione nutraceutica sulla percezione soggettiva del benessere generale e sessuale in pazienti giovani adulti con DE lieve. Dopo 2 settimane di trattamento, i pazienti trattati con nutraceutico hanno beneficiato di un miglioramento significativo dei punteggi IIEF rispetto al basale, e dopo 4 settimane di supplementazione un incremento significativo rispetto al gruppo placebo. Alla fine del trattamento solo i soggetti trattati con nutraceutico hanno sperimentato un miglioramento nei punteggi SAT-P legati alla performance fisica, sociale e psicologica sia rispetto ai valori basali sia verso placebo. Non sono state osservate differenze significative per quanto riguarda i punteggi SAT-P legati alle prestazioni cognitive e professionali in entrambi i gruppi di trattamento (rispetto ai valori basali). Non sono stati riportati effetti avversi nei due gruppi di trattamento. La compliance (valutata attraverso la compilazione di un diario) è stata del 100% in entrambi i gruppi di trattamento.

Tra i bersagli d'azione della combinazione nutraceutica in esame, lo stress ossidativo (Figura 3) rappresenta uno dei principali fattori di rischio per la DE. Lo stress ossidativo induce il disaccoppiamento dell'ossido nitrico sintasi (NOS) con conseguente diminuzione dei livelli di ossido nitrico (NO). L'NO è considerato il principale mediatore dell'erezione del pene ed è prodotto dalla NOS neuronale (dai terminali nervosi non adrenergici e non colinergici del pene), e dalla NOS endo-

teliale (eNOS) (dalle cellule endoteliali delle arterie del pene). Il rilascio di NO dalla NOS neuronale attiva la produzione di NO nelle cellule endoteliali delle arterie e, successivamente, tale molecola si lega alla guanilato ciclasi nelle cellule muscolari lisce vascolari per generare guanosina monofosfato ciclico (cGMP). Il cGMP funge quindi da secondo messaggero all'interno delle cellule muscolari e provoca rilassamento e vasodilatazione, con conseguente erezione del pene. L'erezione scompare quando il cGMP viene degradato dagli enzimi fosfodiesterasi (PDE) di tipo 5. Gli inibitori della PDE di tipo 5 (PDEi) sono attualmente il trattamento di prima linea per la DE. Essi aumentano il rilassamento della muscolatura liscia del pene prevenendo la degradazione del cGMP e favorendo così il mantenimento dell'erezione. Sebbene diversi studi abbiano dimostrato l'efficacia dei farmaci PDEi indipendentemente dalla causa di DE, diversi fattori ne limitano l'uso [XXI]. In primo luogo, una sottopopolazione di pazienti rimane refrattaria ai farmaci PDEi. Secondariamente, mal di testa, vampate e dispepsia sono effetti avversi comuni di questi farmaci. In terzo luogo, il loro costo e le controindicazioni, nonché le preoccupazioni sugli effetti avversi, ne riducono l'impiego [XXII]. Per tali ragioni, i nutraceutici possono rappresentare opzioni interessanti per i pazienti con DE da lieve a moderata specialmente per la migliore accettabilità psicologica in quanto percepiti come supplementi piuttosto che come farmaci [XXIII]. Cormio et al. [XXIV] hanno dimostrato che i pazienti che hanno beneficiato di un miglioramento nel punteggio della durezza dell'erezione dopo

somministrazione nutraceutica hanno continuato con lo stesso trattamento anziché richiedere al medico la terapia farmacologica.

Essendo un substrato fisiologico per la NOS, la L-arginina è stata riconosciuta come un trattamento efficace per la DE lieve o moderata [XXV], anche in associazione alle terapie convenzionali [XXVI]. In questo contesto, lo studio di Barassi et al. ha dimostrato che una percentuale significativa di pazienti con DE presenta bassi livelli plasmatici di L-arginina. In particolare, questa condizione è più diffusa nei pazienti con DE vasculogenica [XXVII]. Una metanalisi di 10 RCTs (640 soggetti) ha mostrato inoltre che la combinazione di più attivi nutraceutici, se dosati e formulati nel modo corretto, può portare ad effetti additivi e/o sinergici superiori al trattamento monocomponente, mantenendo un livello di sicurezza elevato [XXVIII]. In tal senso, la combinazione di troxerutina, diosmina e picnogenolo potrebbe aver migliorato l'azione di L-arginina riducendo lo stress ossidativo ed il disaccoppiamento di NOS. Infatti, una recente metanalisi di 3 RCTs e 184 pazienti sulla combinazione di picnogenolo e L-arginina ha riportato un effetto significativo sul miglioramento nell'indice internazionale dei punteggi della funzione erettile, soddisfazione nei rapporti sessuali, funzione orgasmica, soddisfazione complessiva e del desiderio sessuale tra il gruppo di trattamento e quello controllo [XXIX]. Il picnogenolo, estratto dalla corteccia del pino marino francese, è una miscela di molecole composta da proantocianidine, monocatechine, acido fenolico e altri flavonoidi, nota per l'azione ipoglicemizzante ed antiossidante responsabile dell'aumento della sintesi di NO [XXX]. Tale effetto potrebbe essere potenziato dalla presenza di troxerutina e diosmina due flavonoidi che hanno dimostrato attività antinfiammatorie e vasoattive (riassunte in Figura 3) oltre che antiossidanti, riducendo l'ossidazione di proteine e macromolecole organiche e l'apoptosi dell'endotelio vasale, tra i principali fattori responsabili della disfunzione endoteliale dei corpi cavernosi del pene (Figure 4 e 5) [XXXI, XXXII].

Nella miscela Erektis® è presente il *T. terrestris* che

ha dimostrato in diversi trials clinici [XXXIII, XXXIV, XXXV] un miglioramento significativo della DE e della libido in pazienti con ridotto desiderio sessuale. Tale attività sembra essere dovuta alla presenza nel fitocomplesso di saponine steroidee (protodioscina come titolo di riferimento) note per i molteplici effetti che contribuiscono alla funzione erettile. Uno studio su piastrine umane (utilizzate come ricca fonte di enzimi PDE) ha mostrato attività inibitoria di PDE da parte del *T. terrestris* [XXXVI]. In test su animali la protodioscina contenuta nel *T. terrestris* ha aumentato significativamente i livelli sierici di testosterone, deidroepiandrosterone solfato (DHEAS) e diidrotosterone (DHT) [XXXVII]. Inoltre, uno studio su 30 soggetti trattati con *T. terrestris* (250 mg per dose, tre volte al giorno) ha evidenziato una correlazione significativa tra l'aumento dei livelli sierici di testosterone ed il miglioramento dei punteggi IIEF [XXXVIII]. Il *T. terrestris* sembra infine agire come attivatore della via fattore 2 correlato al fattore eritroide 2 / eme ossigenasi 1 (Nrf2/HO-1), inibitore del potenziatore della catena leggera kappa del fattore nucleare delle cellule B attivate (NF-κB) nei tessuti riproduttivi e come modulatore di eNOS (attraverso l'attivazione della via NO/cGMP) a livello dell'endotelio del corpo cavernoso [XXXIX].

Completano la formulazione lo zinco ed il selenio. Lo zinco è un componente di molti metalloenzimi ed è coinvolto nella sintesi dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE) e la superossido dismutasi rame/zinco [XL]. Pertanto, la carenza di zinco può portare a stress ossidativo e infiammazione, che possono causare eventi cardiovascolari. In tal senso, alcuni studi hanno riportato che lo zinco può favorire la prevenzione dell'aterosclerosi e del danno endoteliale [XLI]. La carenza di zinco, infatti, rilascia fattori proaterogeni che portano ad un aumento dello spessore intima-media (IMT) della parete arteriosa [XLII]. Conseguentemente, carenze plasmatiche di zinco possono contribuire alla DE attraverso l'ipertensione arteriosa distale delle piccole arterie (arterie del pene), lo stress ossidativo e il danno all'endotelio vascolare [XLIII]. Anche il selenio

è un importante minerale, componente della selenoproteina, che ha significative proprietà antiossidanti [XLIV]. Una regolare assunzione di selenio nella dieta ha mostrato di ridurre la prevalenza di DE aumentando le concentrazioni plasmatiche di glutazione e ossido nitrico [XLV].

Il presente studio manifesta alcune limitazioni che comprendono la non valutazione dei livelli sierici di gonadotropine al basale e post-trattamento, prolattina, testosterone totale e testosterone libero, oltre ai parametri di fertilità, i valori dei principali marcatori di stress ossidativo e di L-arginina. Inoltre, il numero relativamente piccolo di soggetti arruolati e la durata breve dello studio per osservare i massimi effetti ottenibili su una malattia cronica come la DE prospettano la necessità di trials a lungo termine su un numero

di pazienti maggiore. Infine la relativa giovane età dei soggetti arruolati ed il lieve livello di DE, potrebbero aver ridotto la possibilità di osservare una maggiore efficacia del nutraceutico nei pazienti con DE moderata o grave. Tuttavia l'obiettivo dello studio è stato quello di valutare la possibile efficacia e la tollerabilità di un trattamento nutraceutico combinato in soggetti con DE rispetto alla loro percezione soggettiva del problema.

Sono necessari ulteriori studi clinici randomizzati e controllati, su coorti di popolazioni più ampie per dimostrare ulteriormente l'effetto della terapia di combinazione sulla funzione sessuale nei pazienti con DE, oltre ad indagare gli effetti di tali supplementi sui livelli sierici di gonadotropine e marcatori infiammatori e di stress ossidativo.

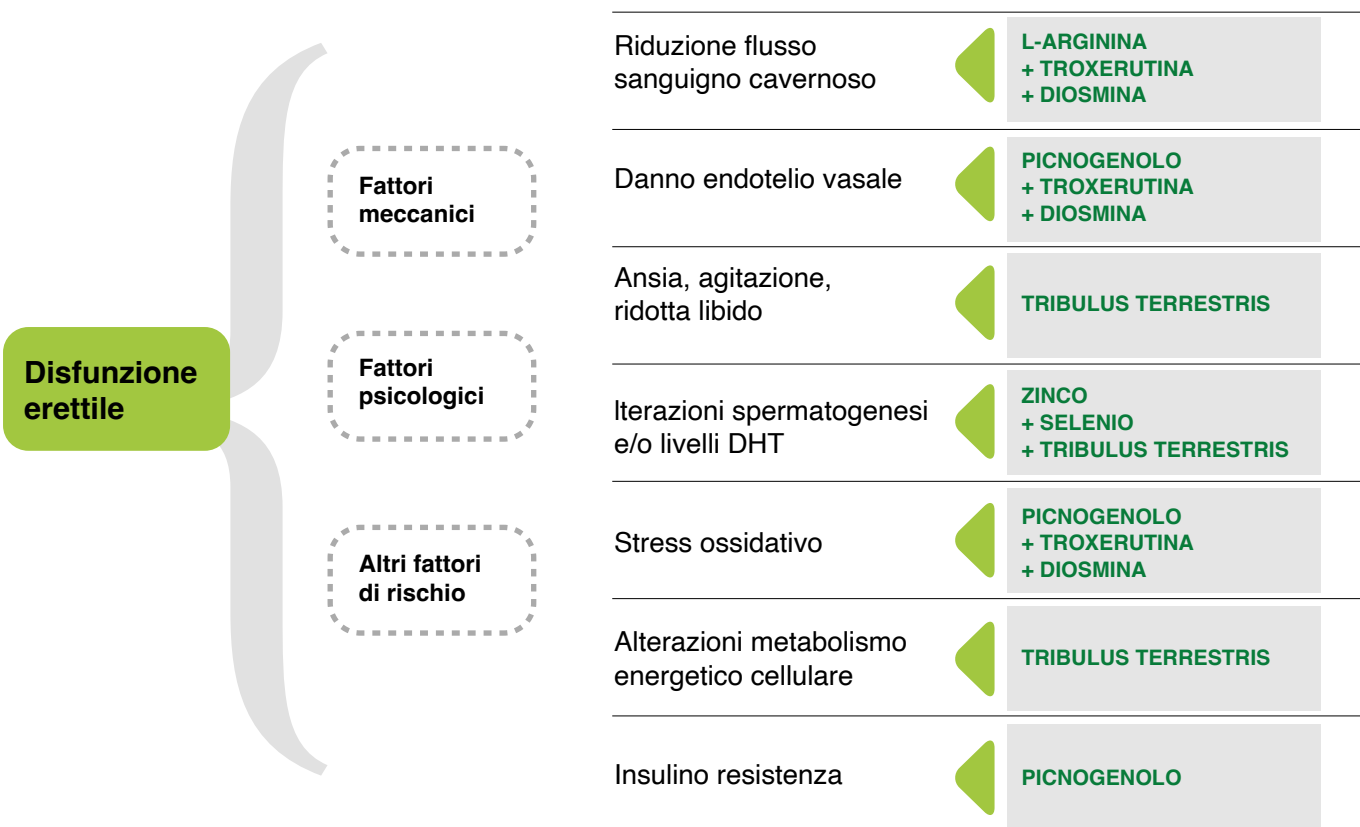


Figura 3. Disfunzione erettile: principali fattori di rischio e potenziali bersagli nutraceutici

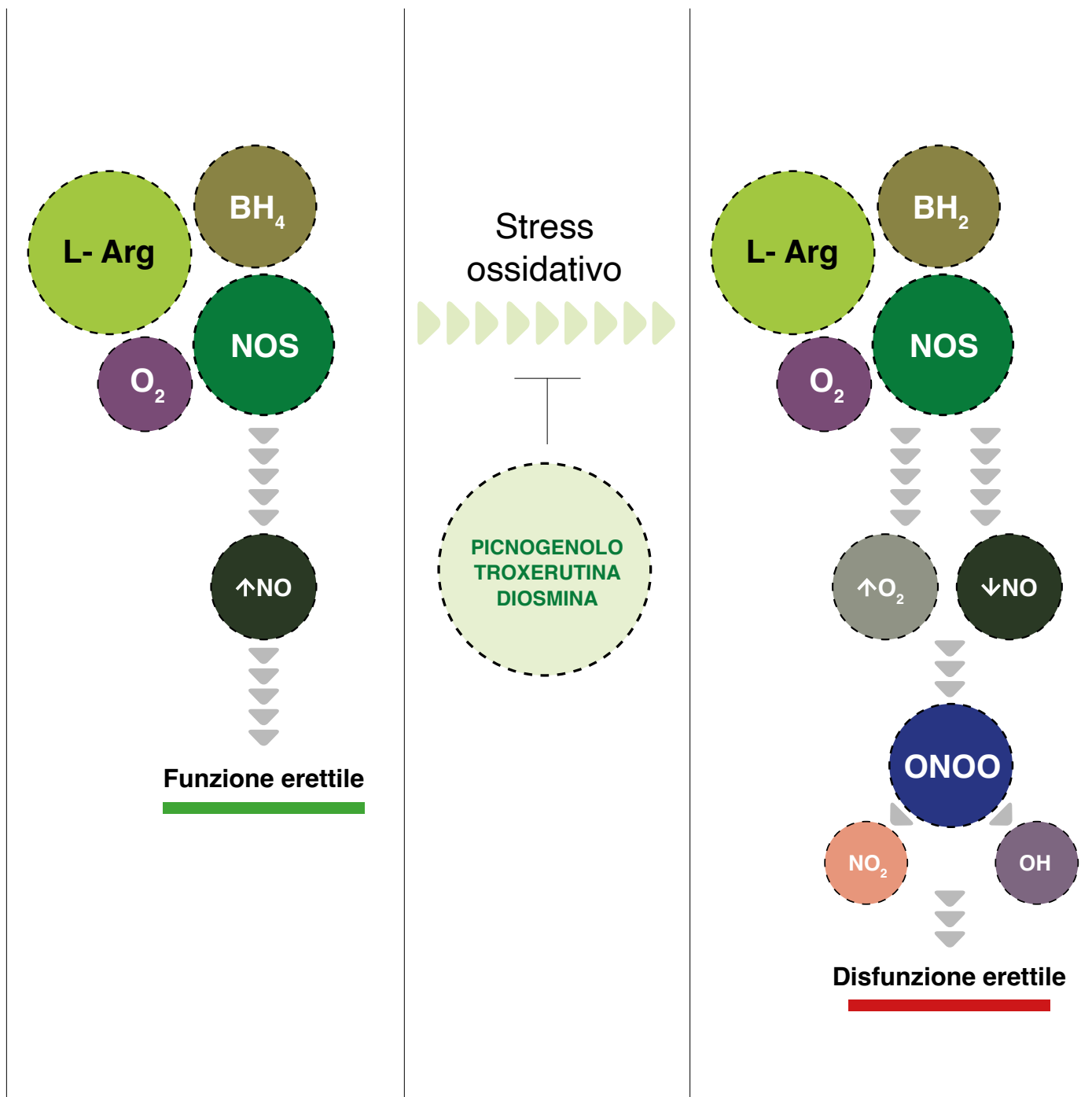


Figura 4. Impatto di picnogenolo, diosmina e troxerutina sullo stress ossidativo. Lo stress ossidativo induce il disaccoppiamento dell'ossido nitrico sintasi comportando una diminuzione dei livelli sierici di ossido nitrico.

L-Arg = L-arginina; O₂ = ossigeno molecolare; BH₄ = tetraidrobiopterina; NO = ossido nitrico; BH₂ = diidrobiopterina; O₂⁻ = superossido; ONOO⁻ = perossinitrito; NO₂ = biossido di azoto; OH⁻ = radicale ossidrilico.

Referenze bibliografiche

- ^I Kessler A, Sollie S, Challacombe B, Briggs K, Van Hemelrijck M. The global prevalence of erectile dysfunction: a review. *BJU Int.* 2019;124(4):587-599. doi:10.1111/bju.14813
- ^{II} Najari B.B., Kashanian J.A. Erectile Dysfunction. *JAMA.* 2016;316:1838. doi: 10.1001/jama.2016.12284.
- ^{III} Mazzilli F. Erectile Dysfunction: Causes, Diagnosis and Treatment: An Update. *J Clin Med.* 2022;11(21):6429. Published 2022 Oct 30. doi:10.3390/jcm11216429
- ^{IV} Franco J.V., Jung J.H., Imamura M., Borofsky M., Omar M.I., Escobar Liquitay C.M., Young S., Goltzarian J., Veroniki A.A., Garegnani L., et al. Minimally Invasive Treatments for Lower Urinary Tract Symptoms in Men with Benign Prostatic Hyperplasia: A Network Meta-Analysis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2021;2021:CD013656. doi: 10.1002/14651858.CD013656.pub2.
- ^V Fan Y., Hu B., Man C., Cui F. Erectile Dysfunction and Risk of Cardiovascular and All-Cause Mortality in the General Population: A Meta-Analysis of Cohort Studies. *World J. Urol.* 2018;36:1681-1689. doi: 10.1007/s00345-018-2318-3.
- ^{VI} Salonia A., Bettocchi C., Boeri L., Capogrosso P., Carvalho J., Cilesiz N.C., Cocci A., Corona G., Dimitropoulos K., Gül M., et al. EAU Working Group on Male Sexual and Reproductive Health. European Association of Urology Guidelines on Sexual and Reproductive Health-2021 Update: Male Sexual Dysfunction. *Eur. Urol.* 2021;80:333-357. doi: 10.1016/j.eururo.2021.06.007.
- ^{VII} Shamloul R., Ghanem H. Erectile Dysfunction. *Lancet.* 2013;381:153-165. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60520-0.
- ^{VIII} Mykoniatis I., Pyrgidis N., Sokolakis I., Ouranidis A., Sountoulides P., Haidich A.-B., van Renterghem K., Hatzichristodoulou G., Hatzichristou D. Assessment of Combination Therapies vs Monotherapy for Erectile Dysfunction. *JAMA Netw. Open.* 2021;4:e2036337. doi: 10.1001/jama-networkopen.2020.36337
- ^{IX} Salonia A., Bettocchi C., Boeri L., Capogrosso P., Carvalho J., Cilesiz N.C., Cocci A., Corona G., Dimitropoulos K., Gül M., et al. EAU Working Group on Male Sexual and Reproductive Health. European Association of Urology Guidelines on Sexual and Reproductive Health-2021 Update: Male Sexual Dysfunction. *Eur. Urol.* 2021;80:333-357. doi: 10.1016/j.eururo.2021.06.007.
- ^X Palmieri A, Arcaniolo D, Palumbo F, et al. Low intensity shock-wave therapy in combination with phosphodiesterase-5 inhibitors is an effective and safe treatment option in patients with vasculogenic ED who are PDE5i non-responders: a multi-center single-arm clinical trial; SIA-Low intensity shock wave for Erectile Dysfunction (LED) Study Group. *Int J Impot Res.* 2020 Jul 18 doi: 10.1038/s41443-020-0332-7.
- ^{XI} Corona G, Rastrelli G, Burri A, et al. First-generation phosphodiesterase type 5 inhibitors dropout: a comprehensive review and meta-analysis. *Andrology.* 2016; 4:1002-1009.
- ^{XII} Balasubramanian A., Thirumavalavan N., Srivatsav A., Yu J., Hotaling J.M., Lipshultz L.I., Pastuszak A.W. An Analysis of Popular Online Erectile Dysfunction Supplements. *J. Sex. Med.* 2019;16:843-852. doi: 10.1016/j.jsxm.2019.03.269.
- ^{XIII} Kuchakulla M., Narasimman M., Soni Y., Leong J.Y., Patel P., Ramasamy R. A Systematic Review and Evidence-Based Analysis of Ingredients in Popular Male Testosterone and Erectile Dysfunction Supplements. *Int. J. Impot. Res.* 2021;33:311-317. doi: 10.1038/s41443-020-0285-x.
- ^{XIV} Garolla A., Petre G.C., Francini-Pesenti F, De Toni L., Vitagliano A., Di Nisio A., Grande G., Foresta C. Systematic Review and Critical Analysis on Dietary Supplements for Male Infertility: From a Blend of Ingredients to a Rationale Strategy. *Front. Endocrinol.* 2022;12:824078. doi: 10.3389/fendo.2021.824078.
- ^{XV} Rosen RC, Riley A, Wagner G, et al. The International Index of Erectile Function (IIEF): a multidimensional scale for assessment of erectile dysfunction. *Urology.* 1997; 49:822-30.
- ^{XVI} Rosen RC, Riley A, Wagner G, Osterloh IH, Kirkpatrick J, Mishra A. The international index of erectile function (IIEF): a multidimensional scale for assessment of erectile dysfunction. *Urology.* 1997;49(6):822-830. doi:10.1016/s0090-4295(97)00238-0
- ^{XVII} Rosen RC, Ryley A, Wagner G, Osterloh IH, Kirpatik J, Mishra A (1997) The international index of erectile function (IIEF): a multidimensional scale for assessment of erectile dysfunction. *Urology* 49:822-830.
- ^{XVIII} Majani G, Pierobon A, Giardini A, Callegari S (2000) Satisfaction Profile (SAT-P) in 732 patients: focus on subjectivity in HRQoL assessment. *Psychol Health* 15:409-422.
- ^{XIX} Majani G, Pierobon A, Giardini A, Callegari S (2000) Satisfaction Profile (SAT-P) in 732 patients: focus on subjectivity in HRQoL assessment. *Psychol Health* 15:409-422.
- ^{XX} Rosen RC, Ryley A, Wagner G, Osterloh IH, Kirpatik J, Mishra A (1997) The international index of erectile function (IIEF): a multidimensional scale for assessment of erectile dysfunction. *Urology* 49:822-830.
- ^{XXI} Madeira CR, Tonin FS, Fachi MM, et al. Efficacy and safety of oral phosphodiesterase 5 inhibitors for erectile dysfunction: a network meta-analysis and multicriteria decision analysis. *World J Urol.* 2021;39(3):953-962. doi:10.1007/s00345-020-03233-9
- ^{XXII} McMahon CG, Samali R, Johnson H. Efficacy, safety and patient acceptance of sildenafil citrate as treatment for erectile dysfunction. *J Urol* 2000;164:1192-1196.
- ^{XXIII} Petre GC, Francini-Pesenti F, Vitagliano A, Grande G, Ferlin A, Garolla A. Dietary Supplements for Erectile Dysfunction: Analysis of Marketed Products, Systematic Review, Meta-Analysis and Rational Use. *Nutrients.* 2023;15(17):3677.
- ^{XXIV} Cormio L, De Siati M, Lorusso F, et al. Oral L-citrulline supplementation improves erection hardness in men with mild erectile dysfunction. *Urology* 2011;77:119-122.

- ^{xxv} Rhim HC, Kim MS, Park YJ, et al. The Potential Role of Arginine Supplements on Erectile Dysfunction: A Systemic Review and Meta-Analysis [published correction appears in J Sex Med. 2020 Mar;17(3):560]. *J Sex Med.* 2019;16(2):223-234. doi:10.1016/j.jsxm.2018.12.002
- ^{xxvi} Menafra D, de Angelis C, Garifalos F, et al. Long-term high-dose L-arginine supplementation in patients with vasculogenic erectile dysfunction: a multicentre, double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. *J Endocrinol Invest.* 2022;45(5):941-961. doi:10.1007/s40618-021-01704-3
- ^{xxvii} Barassi A, Corsi Romanelli M, Pezzilli R, et al. Levels of larginine and l-citrulline in patients with erectile dysfunction of different etiology. *Andrology* 2017;5:256-261.
- ^{xxviii} Rhim HC, Kim MS, Park YJ, et al. The Potential Role of Arginine Supplements on Erectile Dysfunction: A Systemic Review and Meta-Analysis [published correction appears in J Sex Med. 2020 Mar;17(3):560]. *J Sex Med.* 2019;16(2):223-234. doi:10.1016/j.jsxm.2018.12.002
- ^{xxix} Tian Y, Zhou Q, Li W, Liu M, Li Q, Chen Q. Efficacy of L-arginine and Pycnogenol® in the treatment of male erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023;14:1211720. Published 2023 Oct 4. doi:10.3389/fendo.2023.1211720
- ^{xxx} Nishioka K, Hidaka T, Nakamura S, Umemura T, Jitsuiki D, Soga J, et al. Pycnogenol, French maritime pine bark extract, augments endothelium-dependent vasodilation in humans. *Hypertension research: Off J Japanese Soc Hypertension* (2007) 30(9):775-80. doi: 10.1291/hypres.30.775
- ^{xxxi} Raja B, Saranya D, Prabhu R. Role of flavonoid troxerutin on blood pressure, oxidative stress and regulation of lipid metabolism. *Front Biosci (Elite Ed).* 2019;11(1):121-129.
- ^{xxxii} Qadiri A, Mirzaei Babil F, Hamidian G, Zavvari Oskuye Z, Ahmadi M, Oghbaei H, Mehri K, Vatankhah AM, Keyhanmanesh R. Administration of troxerutin improves testicular function and structure in type-1 diabetic adult rats by reduction of apoptosis. *Avicenna J Phytomed.* 2019 Jul-Aug; 9(4):374-385.
- ^{xxxiii} Kamenov, Z., Fileva, S., Kalinov, K., and Jannini, E. A. (2017). Evaluation of the efficacy and safety of Tribulus terrestris in male sexual dysfunction-A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Maturitas* 99, 20-26. doi:10.1016/j.maturitas.2017.01.011
- ^{xxxiv} Roaiah, M. F., El Khayat, Y. I., GamalEl Din, S. F., and Abd El Salam, M. A. (2016). Pilot study on the effect of botanical medicine (Tribulus terrestris) on serum testosterone level and erectile function in aging males with partial androgen deficiency (PADAM). *J. Sex. Marital Ther.* 42 (4), 297-301. doi:10.1080/0092623X.2015.1033579
- ^{xxxv} GamalEl Din, S. F., Abdel Salam, M. A., Mohamed, M. S., Ahmed, A. R., Motawaa, A. T., Saadeldin, O. A., et al. (2019). Tribulus terrestris versus placebo in the treatment of erectile dysfunction and lower urinary tract symptoms in patients with late-onset hypogonadism: A placebo-controlled study. *Urologia* 86 (2), 74-78. doi:10.1177/0391560318802160
- ^{xxxvi} Khanavi, M., Azimi, H., Ghiasi, S., Hassani, S., Rahimi, R., Nikfar, S., et al. (2012). Specifying human platelet cAMP and cGMP phosphodiesterase inhibitory activity of the plants used in traditional Iranian medicine for the purpose of erectile dysfunction. *Int. J. Pharmacol.* 8 (3), 161-168. doi:10.3923/ijp.2012.161.168
- ^{xxxvii} Gauthaman, K., and Ganesan, A. P. (2008). The hormonal effects of Tribulus terrestris and its role in the management of male erectile dysfunction--an evaluation using primates, rabbit and rat. *Phytomedicine* 15 (1-2), 44-54. doi:10.1016/j.phymed.2007.11.011
- ^{xxxviii} Roaiah, M. F., El Khayat, Y. I., GamalEl Din, S. F., and Abd El Salam, M. A. (2016). Pilot study on the effect of botanical medicine (Tribulus terrestris) on serum testosterone level and erectile function in aging males with partial androgen deficiency (PADAM). *J. Sex. Marital Ther.* 42 (4), 297-301. doi:10.1080/0092623X.2015.1033579
- ^{xxxix} Do, J., Choi, S., Choi, J., and Hyun, J. S. (2013). Effects and mechanism of action of a Tribulus terrestris extract on penile erection. *Korean J. Urol.* 54 (3), 183-188. doi:10.4111/kju.2013.54.3.183
- ^{xl} Jurowski K, Szewczyk B, Nowak G, Piekoszewski W. Biological consequences of zinc deficiency in the pathomechanisms of selected diseases. *J Biol Inorg Chem.* (2014) 19:1069-79. 10.1007/s00775-014-1139-0
- ^{xli} Reiterer G, MacDonald R, Browning JD, Morrow J, Matveev SV, Daugherty A, et al. Zinc deficiency increases plasma lipids and atherosclerotic markers in LDL-receptor-deficient mice. *J Nutr.* (2005) 135:2114-8. 10.1093/jn/135.9.2114
- ^{xlii} Munshi A, Babu S, Kaul S, Shafi G, Rajeshwar K, Alladi S, et al. Depletion of serum zinc in ischemic stroke patients. *Methods Find Exp Clin Pharmacol.* (2010) 32:433-6. 10.1358/mf.2010.32.6.1487084
- ^{xliii} Liu RJ, Li SY, Xu ZP, Yu JJ, Mao WP, Sun C, Xu B, Chen M. Dietary metal intake and the prevalence of erectile dysfunction in US men: Results from National Health and Nutrition Examination Survey 2001-2004. *Front Nutr.* 2022 Nov 3;9:974443. doi: 10.3389/fnut.2022.974443.
- ^{xliiv} Boosalis MG. The role of selenium in chronic disease. *Nutr Clin Pract.* (2008) 23:152-60. 10.1177/0884533608314532
- ^{xliv} Liu RJ, Li SY, Xu ZP, Yu JJ, Mao WP, Sun C, Xu B, Chen M. Dietary metal intake and the prevalence of erectile dysfunction in US men: Results from National Health and Nutrition Examination Survey 2001-2004. *Front Nutr.* 2022 Nov 3;9:974443. doi: 10.3389/fnut.2022.974443.

Rigydo[®]
Natura