

# Andrologia : fitoterapici ed integratori alimentari dott. Teo Zenico

23 settembre 2017



# *L' utilizzo dei fitoterapici e nutraceutici coinvolge molti settori della medicina...*

- ***Urologia***
- ***Andrologia***
- ***Ginecologia***
- ***Gastroenterologia***
- ***Pneumologia***
- ***Otorinolaringoiatria***
- ***Angiologia***
- ***Reumatologia***
- ***Neurologia e Psichiatria***



**Negli ultimi anni il numero dei pazienti che sceglie di trattare i propri disturbi con prodotti *“naturali”* è in continuo incremento, a causa di...**

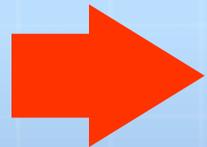
- **Convinzione che il prodotto naturale sia *“meno dannoso”***
- **Intolleranze o allergie ai farmaci di sintesi**
- **Sempre maggiore interesse da parte dei Medici (MMG e specialisti)**
- **Enfasi crescente da parte dei Media.**



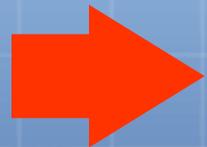
▪ **Nutraceutico** è un **neologismo**, coniato dal Dr. Stephen L. De Felice nel 1990, unendo i termini "nutrizione" e "farmaceutica" e si riferisce allo **studio di alimenti, o parti di alimenti**, che hanno una funzione benefica sulla salute umana sia in termini di prevenzione che direttamente terapeutici.

L' avvento di nutraceutici a supporto di varie funzioni fisiologiche ha interessato anche la **funzione sessuale e riproduttiva maschile**. In particolare sono numerose le sostanze che trovano impiego nella pratica clinica

**Per tali motivi l' utilizzo dei Fitomedicinali in Italia ha registrato un *costante aumento*:**



**Il fatturato complessivo che registra un incremento del 5% -10% annuo**



***30%* nel solo ambito urologico**



# A Urologist's Guide to Ingredients Found in Top-Selling Nutraceuticals for Men's Sexual Health

Tao Cui, MD, Robert C. Kovell, MD, David C. Brooks, MD, PhD, and Ryan P. Terlecki, MD

**Table 2** Top 20 most commonly identified ingredients based on product nutrition labels

Ingredient name	Number of products containing ingredient
Ginseng	13
Tribulus spp.	13
Zinc	13
Epimedium spp. (Horny goat weed)	11
Vitamin B6	10
Fenugreek	10
L-Arginine	10
Vitamin B12	9
Maca	9
Vitamin B3 (also as Niacin)	6
Saw Palmetto	6
Vitamin B9 (also as Folate)	5
Dehydroepiandrosterone (DHEA)	5
Vitamin E	5
Ginkgo Biloba	5
Magnesium	5
Yohimbine	5
Vitamin B1 (also as Thiamin)	4
Vitamin B2 (also as Riboflavin)	4
Selenium	4



*L'andrologo deve conoscere i componenti dei più comuni preparati acquistati dai pazienti*

**Conclusions.** Despite the dearth of evidence supporting nutraceutical agents in the men's health arena, these substances are still commonly used by patients. As these products can affect the health and well-being of men presenting to a urology clinic, a familiarity with commonly used agents can help the urologist appropriately counsel their patients. Cui T, Kovell RC, Brooks DC, and Terlecki RP. A urologist's guide to ingredients found in top-selling nutraceuticals for men's sexual health. *J Sex Med* 2015;12:2105–2117.

# Guidelines on Male Sexual Dysfunction:

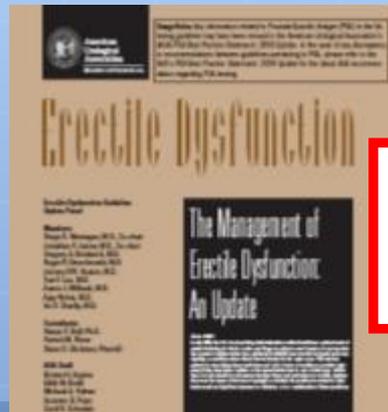
## Erectile dysfunction and premature ejaculation

E. Wespes, E. Amar, I. Eardley, F. Giul  
K. Hatzimouratidis

### 3.5.1.9 *Other oral agents*

Several other drugs have been used in the treatment of ED with various mechanisms of action (93), but today there is no place for these drugs in the treatment of ED.

**Recommendation: Herbal therapies are not recommended for the treatment of erectile dysfunction.**



# Panax Ginseng

*Panax ginseng*



- Pianta sempreverde originaria della Corea. In tutte le culture viene considerata da sempre l'afrodisiaco naturale per eccellenza
- L'attività del Ginseng è legata alla presenza di **ginsenosidi**, saponine a struttura steroidea
- Numerosi studi placebo-controllati hanno dimostrato l'efficacia del Ginseng (in particolare il Ginseng rosso) nel **migliorare la funzione erettile**, suggerendo un meccanismo d'azione legato **al rilascio di NO dall'endotelio** (Kim et al, 1998; Choi et al, 1999; Choi et al 2001; Hong et al 2002; Jang et al, 2008)

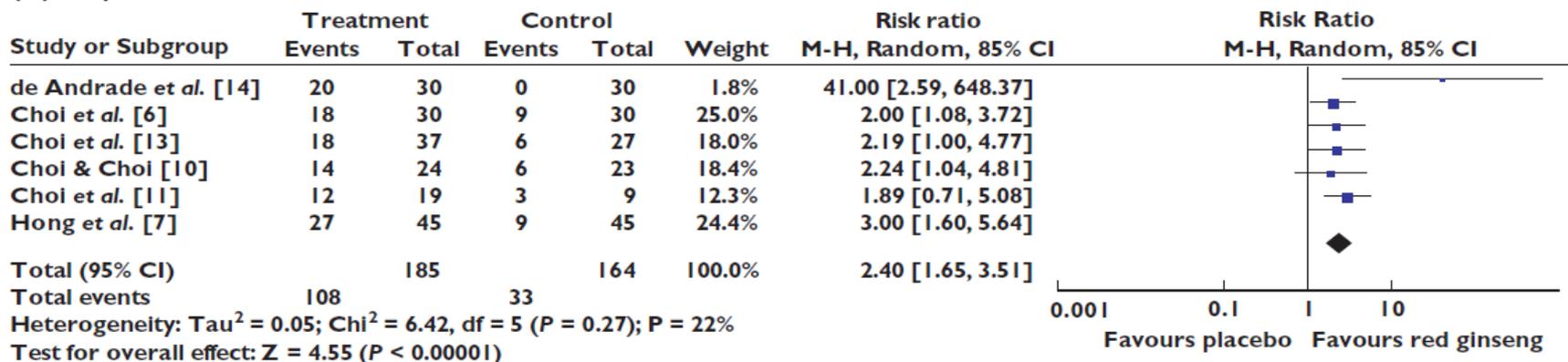
# Red ginseng for treating erectile dysfunction: a systematic review

Dai-Ja Jang,<sup>1</sup> Myeong Soo Lee,<sup>2,3</sup> Byung-Cheul Shin,<sup>4</sup> Young-Cheoul Lee<sup>1</sup> & Edzard Ernst<sup>2</sup>

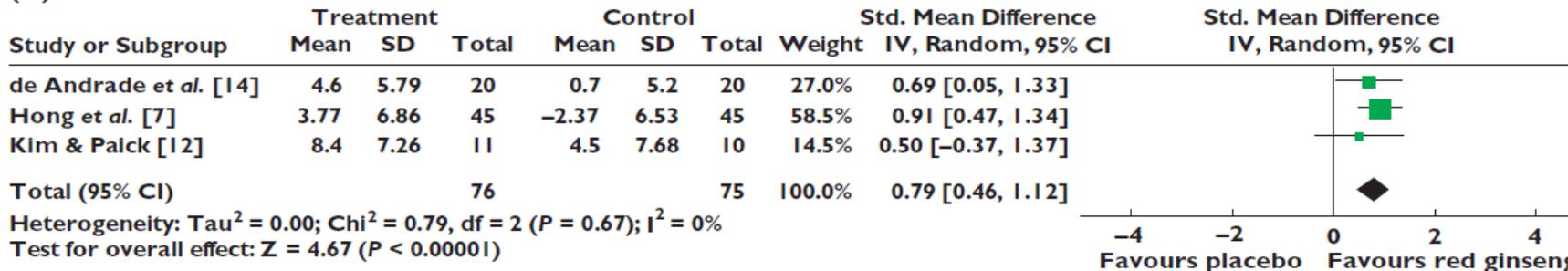
7 RCTs inclusi

Dosaggio variabile da 1200 a 3000 mg/die per 4 – 12 settimane

## (A) Response rate



## (C) Sexual function



## CONCLUSIONS

Collectively these RCTs provide suggestive evidence for the effectiveness of red ginseng in the treatment of erectile dysfunction. However, the total number of RCTs included in the analysis, the total sample size and the methodological quality of the primary studies were too low to draw definitive conclusions. Thus more rigorous studies are necessary.

# *Ginkgo biloba*

 2800 a.c in Cina

 170 ml di dollari nel 2008

- Costituenti attivi:

- bioflavonoidi, flavoni, ac. organici, ginkgolodi (A,B,C,M,), bilibalide, sesquiterpene

- Azioni:

- Vasodilatazione, aumento flusso capillare, antagonizza PAF

- ( Fattore Attivante Piatrine ) , diminuisce l' aggregazione eritrociti

# Evidenza scientifica

## Disfunzione erettile (B):

- Proprieta' rilascianti sui vasi ,determinante un aumento del flusso arterioso
- Numerosi studi in pz con D.E. trattati con miglioramento nel 91% e 76 %

## Controindicazioni:

- Ipersensibilita' al ginko, uso di anticoagulanti

## Effetti collaterali:

- Cefalee , allergie cutanee

# Possibilita' terapeutiche

1. azione vasodilatatrice prolungata nel tempo
2. associazione con inibitori della 5 fosfodeisterasi ?
3. associazione con arginina/l-carnitina/ citrullina ?

 **Rif. Bibliografici:**

**89 recensioni Mayo Clinic**

**Ginseg pharmacology:multiple constituents and multiple action**

**Attele A.S.,WuJ.A.: Biochem pharmacol 1999;58(11)1963**

**Effect of Ginko extract on cognitive function and blood pressure in elderly subjects**

**Winther K,Randlov C :Curr.Ther.Res. 1998; 1959(12)881-8**

**Ginseg pharmacology:multiple constituents and multiple action**

**Attele A.S.,WuJ.A.: Biochem pharmacol 1999;58(11)1963**

**Ginkgo biloba extract enhances noncontact erection in rats: the role of dopamine in the paraventricular nucleus and the mesolimbic system.**

**Yeh KY, Wu CH, Tai MY, Tsai YF.**

**Neuroscience. 2011 Aug 25;189:199-206. Epub 2011 May 30**

# *Lepidium Meyenii* (Maca)



- La Maca (*Lepidium Meyenii*) è una pianta che cresce quasi esclusivamente sulle Ande. Nella cultura dei popoli latini è sempre stata utilizzata per incrementare il desiderio sessuale e la fertilità delle coppie.
- Il meccanismo d'azione non è noto, ma esperimenti su animali hanno confermato la capacità della Maca di **migliorare le performances sessuali** (*Cicero et al, 2001; Zhang et al, 2000*)
- Nonostante i risultati molto positivi dei primi trials, gli studi randomizzati non consentono di trarre conclusioni definitive sull'efficacia della Maca nel trattamento delle disfunzioni sessuali.

## ORIGINAL ARTICLE

**Subjective effects of *Lepidium meyenii* (Maca) extract on well-being and sexual performances in patients with mild erectile dysfunction: a randomised, double-blind clinical trial**T. Zenico<sup>1</sup>, A. F. G. Cicero<sup>2</sup>, L. Valmorri<sup>1</sup>, M. Mercuriali<sup>3</sup> & E. Bercovich<sup>1</sup>

1 Department of Urology, Morgagni-Pierantoni Hospital, Forlì, Italy;

2 Department of Internal Medicine, Aging and Nephrological Diseases, University of Bologna, Bologna, Italy;

3 Morgagni Urology Association, Morgagni-Pierantoni Hospital, Forlì, Italy

✓ **Studio randomizzato placebo controllato con Maca (2.4 g/die x 12 settimane) vs placebo in 50 pazienti con disfunzione erettile lieve**

✓ **Miglioramento della funzione erettile (IIEF-5) in entrambi i gruppi, maggiormente significativo nei pazienti trattati con Maca**

✓ **Miglioramento del “benessere sessuale” (questionario SAT-P: Satisfaction Profile) nei pazienti trattati con Maca**

✓ **Nessuna modifica dei parametri ormonali in entrambi i gruppi**

	Placebo-treated subjects		Maca-treated subjects	
	Baseline	Post-treatment	Baseline	Post-treatment
FSH (mU ml <sup>-1</sup> )	5.2 ± 0.8	5.3 ± 0.6	5.4 ± 0.5	5.3 ± 0.7
LH (mU ml <sup>-1</sup> )	5.1 ± 0.9	5.2 ± 0.8	5.3 ± 0.6	5.2 ± 0.8
Prolactin (ng ml <sup>-1</sup> )	15.9 ± 1.1	15.6 ± 1.2	15.4 ± 1.0	15.2 ± 0.9
Total testosterone (ng ml <sup>-1</sup> )	6.2 ± 0.7	6.0 ± 0.9	5.9 ± 0.8	6.1 ± 0.9
Free testosterone (pg ml <sup>-1</sup> )	12.1 ± 1.1	11.8 ± 0.9	12.4 ± 1.2	12.5 ± 1.0

RESEARCH ARTICLE

Open Access

# Maca (*L. meyenii*) for improving sexual function: a systematic review

Byung-Cheul Shin<sup>1</sup>, Myeong Soo Lee<sup>2,4\*</sup>, Eun Jin Yang<sup>2</sup>, Hyun-Suk Lim<sup>3</sup>, Edzard Ernst<sup>4</sup>

**4 STUDI SELEZIONATI  
SU 88 PUBBLICAZIONI**

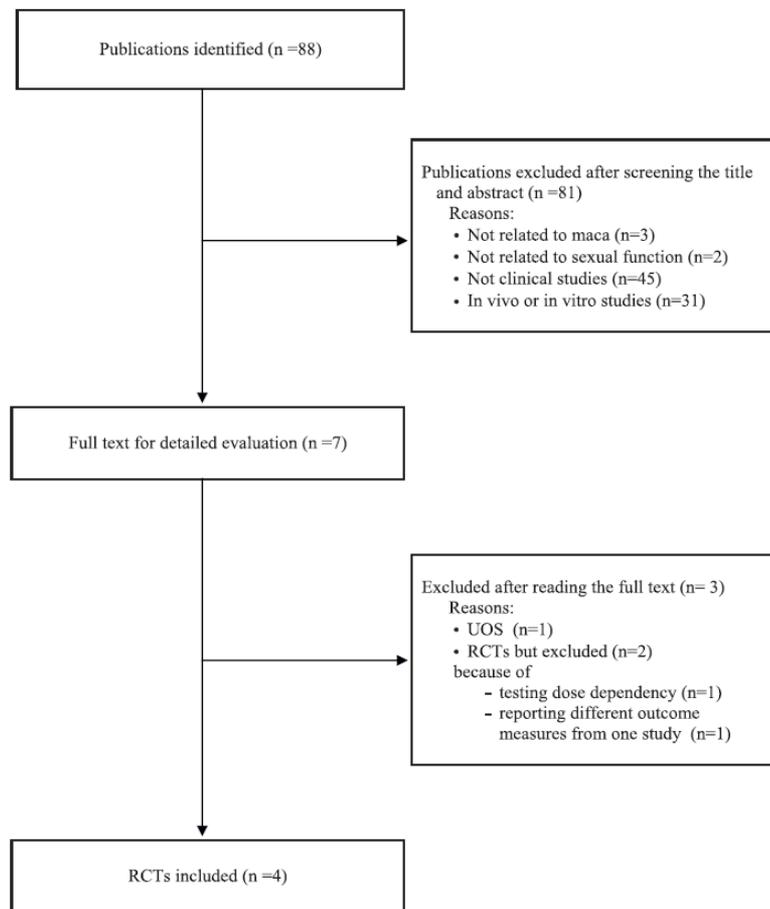


Figure 1 Flow chart for the selection of included trials. RCT: randomised clinical trial; UOS: uncontrolled observational study.

**Conclusion:** The results of our systematic review provide limited evidence for the effectiveness of maca in improving sexual function. However, the total number of trials, the total sample size, and the average methodological quality of the primary studies were too limited to draw firm conclusions. More rigorous studies are warranted.

# Yohimbina

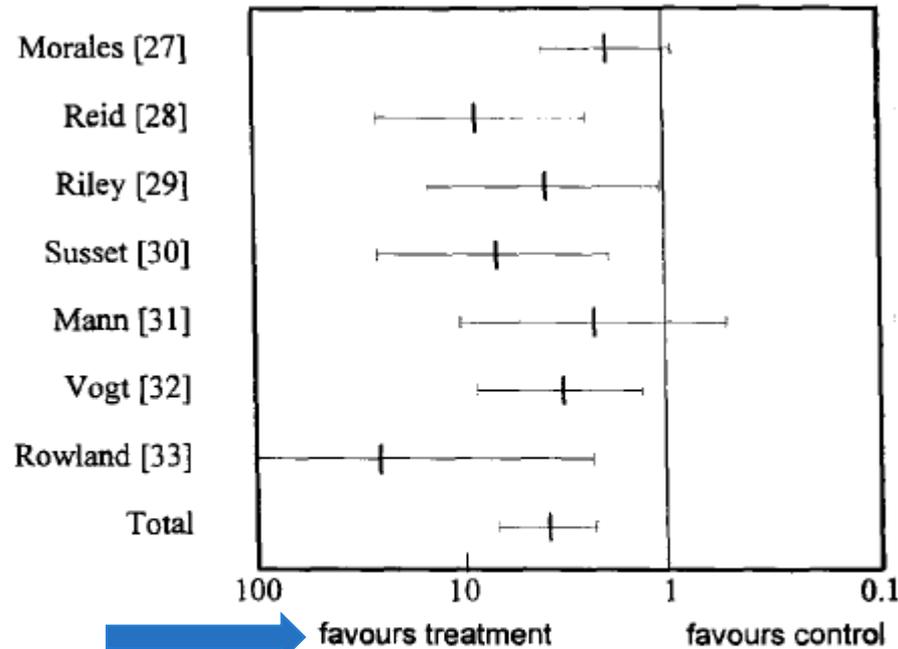


- La corteccia di Yohimbe è stata a lungo utilizzata nella medicina tradizionale
- La Yoimbina idrocloride è un **alfa-2-antagonista** a livello pre- e post- sinaptico. Agisce inoltre a livello della **trasmissione colinergica e dopaminergica**
- Ha un **effetto centrale** e non è attiva se somministrata per via intracavernosa

## YOHIMBINE FOR ERECTILE DYSFUNCTION: A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS OF RANDOMIZED CLINICAL TRIALS

E. ERNST AND M. H. PITTLER

*From the Department of Complementary Medicine, Postgraduate Medical School, University of Exeter, Exeter, United Kingdom*



Meta-analysis of randomized, double-blind trials of yohimbine for erectile dysfunction versus placebo with percentage of responders as end point. Odds ratio (log scale) using random effects model is given with 95% CI. Vertical line (odds ratio = 1) represents absence of difference between yohimbine and placebo.



[J Diet Suppl](#). 2011 Dec;8(4):346-54. doi: 10.3109/19390211.2011.615806. Epub 2011 Oct 21.

## **Yohimbine use for physical enhancement and its potential toxicity.**

[Cimolai N<sup>1</sup>](#), [Cimolai T](#).

⊕ **Author information**

### **Abstract**

Yohimbine is a naturally sourced pharmacological agent, which produces hyperadrenergic physiological effects. In excess doses, it may typically cause agitation, anxiety, hypertension, and tachycardia. There is no conclusive evidence for this drug to be of benefit in bodybuilding, exercise tolerance, physical performance, or desirable alterations of body mass. Although tolerated generally well in low doses, the potential for dose-dependent toxicity should be recognized.

PMID: 22432773 DOI: [10.3109/19390211.2011.615806](#)

[Clin Toxicol \(Phila\)](#). 2009 Sep;47(8):827-9. doi: 10.1080/15563650903081601.

## **Acute neurotoxicity after yohimbine ingestion by a body builder.**

[Giampreti A<sup>1</sup>](#), [Lonati D](#), [Locatelli C](#), [Rocchi L](#), [Campailla MT](#).

[J Anal Toxicol](#). 2013 Oct;37(8):611-4. doi: 10.1093/jat/bkt057. Epub 2013 Jul 11.

## **Case study: two fatal case reports of acute yohimbine intoxication.**

[Anderson C<sup>1</sup>](#), [Anderson D](#), [Harre N](#), [Wade N](#).



**Tribulus terrestris versus placebo in the treatment of erectile dysfunction: A prospective, randomized, double blind study.**

[Article in English, Spanish]

Santos CA Jr<sup>1</sup>, Reis LC<sup>2</sup>, Destro-Saade R<sup>1</sup>, Luiza-Reis A<sup>1</sup>, Fregonesi A<sup>1</sup>.

Author information

- 30 uomini con DE
- 800 mg di tribulus al giorno per 10 giorni
- Nessun miglioramento in termini di funzione sessuale e di livelli di testosterone

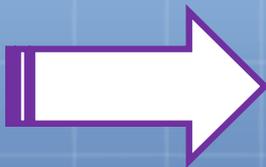
**Evaluation of the efficacy and safety of Tribulus terrestris in male sexual dysfunction-A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial.**

Kamenov Z<sup>1</sup>, Eileva S<sup>2</sup>, Kalinov K<sup>3</sup>, Jannini EA<sup>4</sup>.

180 uomini con DE

Randomizzati in due gruppi: Tribulus Terrestris 250 mg (estratto secco)

Miglioramento significativo in tutti i domini dell'IIEF e della qualità di vita



- ✓ Differenti dosaggi e tempi di somministrazione
- ✓ Differenza nell'estrazione

# ... *quali rischi ???*

## *Tribulus terrestris*-induced severe nephrotoxicity in a young healthy male

Nephrol Dial Transplant (2010) 25: 3792–3793  
doi: 10.1093/ndt/gfq457  
Advance Access publication 28 July 2010

Azita Hajhossein Talasaz<sup>1</sup>, Mohammad-Reza Abbasi<sup>2</sup>, Saeed Abkhiz<sup>2</sup> and Simin Dashti-Khavidaki<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Clinical Pharmacy, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran, and <sup>2</sup>Nephrology Research Center, Imam Khomeini Hospital, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

 **Case report: maschio 28 anni – terapia con *T. Terrestris***

**Dopo due giorni di terapia ricovero ospedaliero**

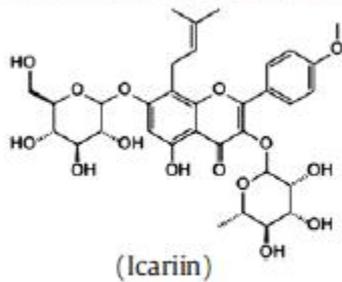
**Assenza di altri fattori di rischio – negativi test infettivologic**

**Quadro clinico: PA 180/110 mmHg, Creatinina 17.4 mg/dl, proteinuria, transaminasi 40 volte superiori alla norma, idronefrosi**

**Emodialisi d'urgenza + sospensione del farmaco + terapia di supporto: remissione della sintomatologia dopo 7 giorni dalla sospensione**

# Epimedium

Horney goat weed

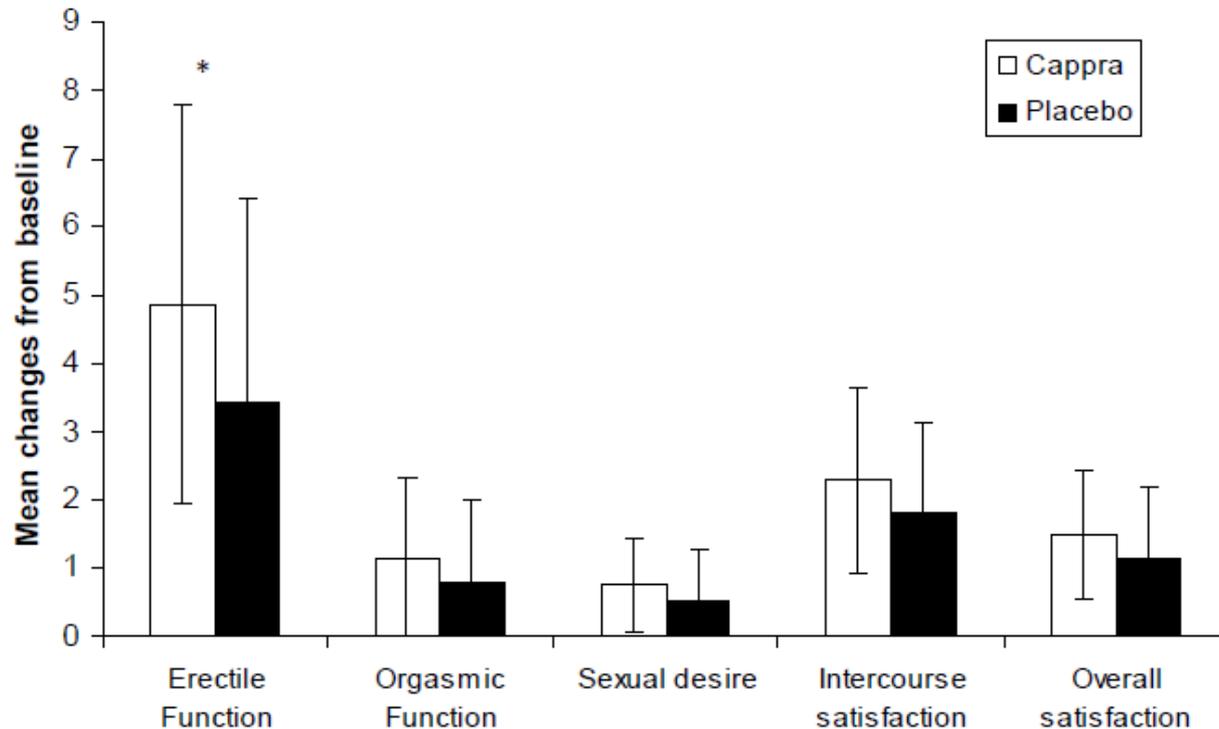


- Pianta utilizzata anticamente in Cina per la terapia delle disfunzioni sessuali
- Le proprietà afrodisiache sono legate alla presenza di **icarine** (flavonoidi) che sembrano essere capaci di **regolare il sistema immunitario ed ormonale e** (Makarova M, et al. *J Ethnopharm*, 2007), ma soprattutto aumentano l'attività della NOS (Zang et al., *AJA* 2013).
- Effetto **rigenerativo sulla componente nervosa** nel ratto con danno neuronale (Shindel AW et al., *J sex Med* 2010).
- Nel ratto è stata dimostrata la capacità dell'Epimedium di **incrementare l'attività sessuale e di migliorare la funzione erettile** (Makarova M, et al. *J Ethnopharm*, 2007)

A RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED CROSSOVER STUDY OF  
CAPRA<sup>®</sup> FOR THE TREATMENT OF MILD OR MILD TO MODERATE ERECTILE  
DYSFUNCTION IN THAI MALE

Baralee Punyawudho<sup>a</sup>, Chankit Puttilerpong<sup>a</sup>, Sunchai Wirotsaengthong, Pornanong  
Aramwit<sup>a, c, \*</sup>

Capra<sup>®</sup> (Zun Seng Heng Medical Factory Ltd., Part, Bangkok, Thailand, Thai FDA registration number G 587/53) in 8,220 grams composed mainly of Cervus Nippon Temminck 150 grams, Epimedium Drevicornum Maxim 120 grams, Cynomorium Songaricum Rupr. 844 grams, Carthamus Tinctorius 138 grams and Cistanche Deserticola 150 grams.



# MIURA PUAMA

🌐 Nel 1990 in uno studio condotto da Jacques Waynsberg presso l'Istituto di Sessuologia di Parigi, il 62% degli uomini che hanno assunto muira puama estratto ha notato un **aumento del desiderio sessuale** e il 51% dei partecipanti ha riportato una maggiore capacità di avere l'erezione.

🌐 Dosaggio : 1200/1500 mg/ die

**Amazonian herbal Marapuama attenuates cognitive impairment and neuroglial degeneration in a mouse Alzheimer model.**

**Figueiró M, Ilha J, Linck VM, Herrmann AP, Nardin P, Menezes CB, Achaval M, Gonçalves CA, Porciúncula LO, Nunes DS, Elisabetsky E.**

**Phytomedicine. 2011 Feb 15;18(4):327-33 A review of plant-derived and herbal approaches to the treatment of sexual dysfunctions.**

**Rowland DL, Tai W . J Sex Marital Ther. 2003 May-Jun;29(3) 185-205**

# Zafferano (*Crocus Sativus*)



- Lo zafferano, originario dell'Est Asiatico, è da sempre utilizzato come agente colorante, come medicinale e come spezia in cucina
- I principi attivi **crocina** e **safranina** sono responsabili delle proprietà afrodisiache dello zafferano, dimostrate sui ratti che hanno mostrato un **aumento della frequenza dell'attività sessuale** e la **riduzione del periodo refrattario post eiaculazione** (Hosseinsadeh et al. 2008)
- I risultati negli studi su uomini con disfunzioni sessuali sono molto contrastanti (Shamsa et al 2009; Safarinejad et al, 2010)

## Evaluation of *Crocus sativus* L. (saffron) on male erectile dysfunction: A pilot study

Ali Shamsa<sup>a</sup>, Hossein Hosseinzadeh<sup>b,\*</sup>, Mahmood Molaei<sup>a</sup>,  
Mohammad Taghi Shakeri<sup>c</sup>, Omid Rajabi<sup>d</sup>

<sup>a</sup>Urology Department, Ghaem Hospital, Faculty of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

<sup>b</sup>Pharmacology and Toxicology Department, Pharmaceutical Research Center, School of Pharmacy, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

<sup>c</sup>Department of Biostatistics, Ghaem Hospital, Faculty of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

<sup>d</sup>Pharmaceutical Chemistry, School of Pharmacy, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

- 20 uomini con DE
- 200 mg di zafferano al giorno per 10 giorni
- **Miglioramento statisticamente significativo rispetto al baseline dei parametri RigiScan e dell'IIEF**

## Original Article 2010

*International Journal of Impotence Research* 22, 240-250 (July/August)

An open label, randomized, fixed-dose, crossover study comparing efficacy and safety of sildenafil citrate and saffron (*Crocus sativus* Linn.) for treating erectile dysfunction in men naïve to treatment

M R Safarinejad, N Shafiei and S Safarinejad

- 346 uomini con DE
- **Randomizzati in due gruppi: Sildenafil x 12 settimane + Zafferano (30 mg) x 12 settimane o viceversa**
- **Nessun significativo aumento dell'IIEF, del SEP e dell'EDITS dopo somministrazione di zafferano**

## Perché tale differenza nei risultati???



- ✓ Differenti dosaggi e tempi di somministrazione
- ✓ Differenti estratti di zafferano utilizzati
- ✓ Mancata classificazione etiologica della DE nel lavoro di Shamsa
- ✓ Mancanza di placebo nei due studi

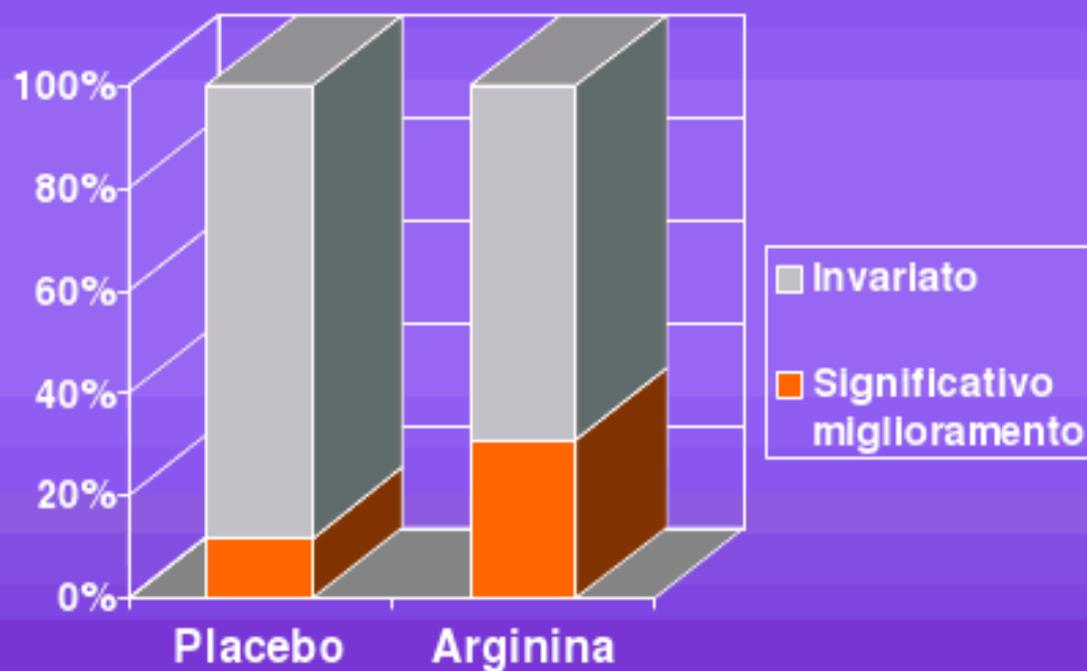
**NON DERIVATI DA PIANTE**

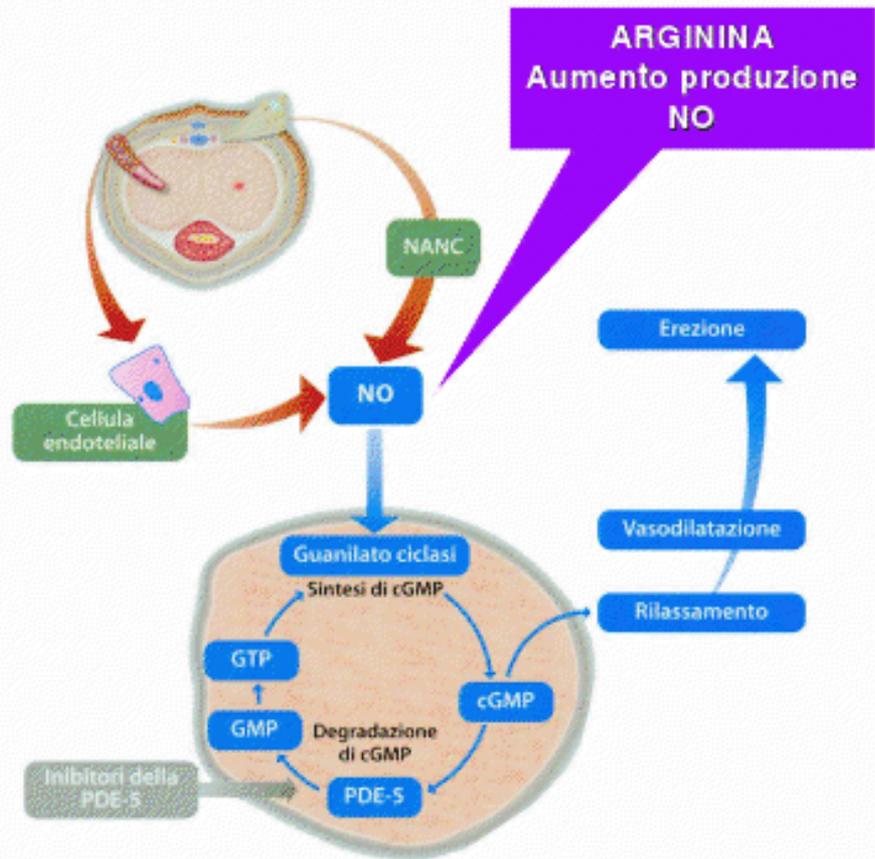
**L'Arginina** è **una amminoacido basico non essenziale** per l'organismo umano, quindi **sintetizzabile** dal nostro corpo: è molto diffuso in natura ed è contenuto nelle proteine che compongono i **tessuti animali**. La somministrazione avviene sotto forma di compresse, capsule o polvere  
E' **immunostimolante**, aiuta la guarigione delle ferite, è un disintossicante epatico, rigenera il tessuto del fegato, **rilascia il Nitrossido**), facilita il recupero della massa muscolare , combatte la fatica fisica e mentale e trasformandosi in L-ornitina ed urea

**La sua assunzione porta a una vasodilatazione con il conseguente aumento dell' apporto sanguigno nei tessuti.**

# Arginina

Studio randomizzato in doppio cieco su 50 uomini di età tra 55 e 75 anni e DE organica, trattati per 6 settimane





- Disfunzione erettile

- Poichè **l' arginina** rappresenta il substrato fisiologico utilizzato dall' enzima ossido nitrico sintasi per produrre ossido nitrico, l' aminoacido è stato studiato come possibile opzione terapeutica in caso di **disfunzione erettile di origine vascolare**.

- In studi clinici preliminari la somministrazione di 2800 mg/die di arginina per os **ha evidenziato benefici clinici nel 40% dei pazienti trattati** (International Journal of Impotence Research, 1998).

- In pazienti con impotenza di tipo misto, diagnosticata sia in base ai parametri urologici sia sulla storia clinica individuale, l' arginina (500 mg tid per 17 giorni) **non è risultata superiore al placebo nel migliorare la disfunzione erettile** (miglioramento significativo dell' erezione: 17% vs 20% rispettivamente con arginina e placebo al termine del primo ciclo di trattamento; 56% vs 43% al termine del secondo ciclo di trattamento) (Klotz et al., 1999)

## 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

J. CHEN, Y. WOLLMAN\*, T. CHERNICHOVSKY\*, A. IAINA\*, M. SOFER and H. MATZKIN

---

## Oral L-Citrulline Supplementation Improves Erection Hardness in Men With Mild Erectile Dysfunction

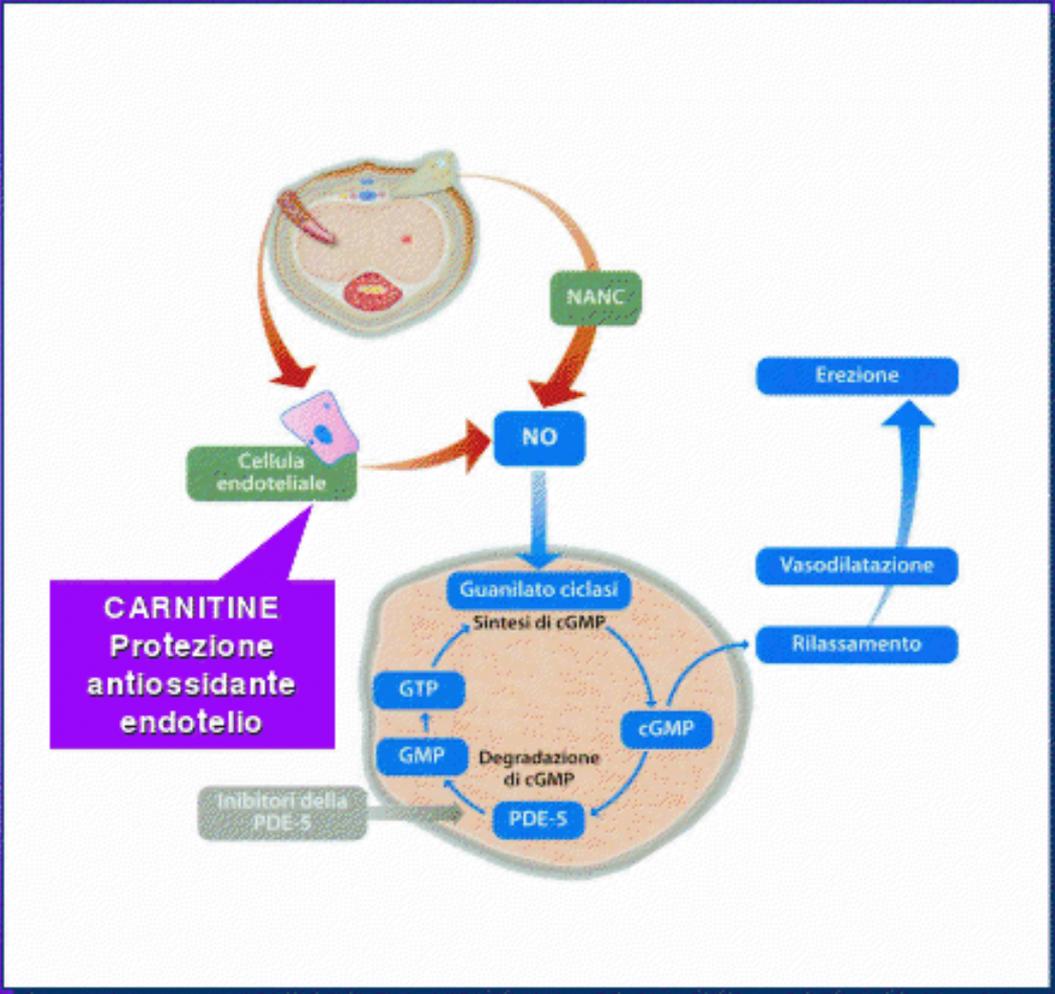
Luigi Cormio, Mario De Slati, Fabrizio Lorusso, Oscar Selvaggio, Lucia Mirabella, Francesca Sanguedolce, and Giuseppe Carrieri

**A randomized, double-blind, crossover, placebo-controlled comparative clinical trial of arginine aspartate plus adenosine monophosphate for the intermittent treatment of male erectile dysfunction**

Y. Neuzillet\*,† V. Hupertan,‡ F. Cour,\* H. Botto\* and T. Lebre†

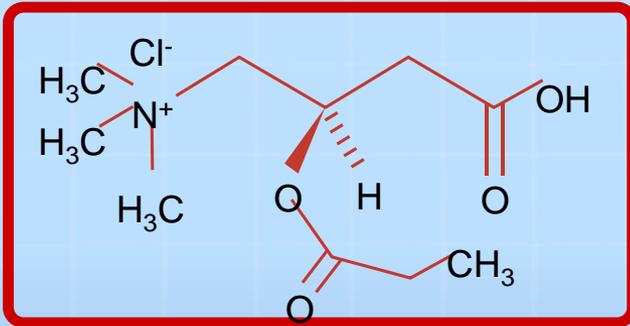
# Carnitina

- La carnitina è un acido carbossilico a corta catena contenente azoto, **sintetizzato a livello epatico e renale** da due aminoacidi chiamati rispettivamente **metionina** e **lisina** (in presenza di **ferro**, **vitamina C**, **B1** e **B6**).
- All'interno del nostro corpo la carnitina si trova concentrata soprattutto a livello **muscolare** (circa il 95%) e **cardiaco**. Modeste quantità di carnitina sono presenti anche nei **reni**, nel **fegato** e nei testicoli.
- La carnitina esiste in diverse forme tra le quali quella biologicamente attiva e generalmente utilizzata come **integratore alimentare** è
- **la L-carnitina e Propionil- L -carnitina**



# La propionil-L-carnitina

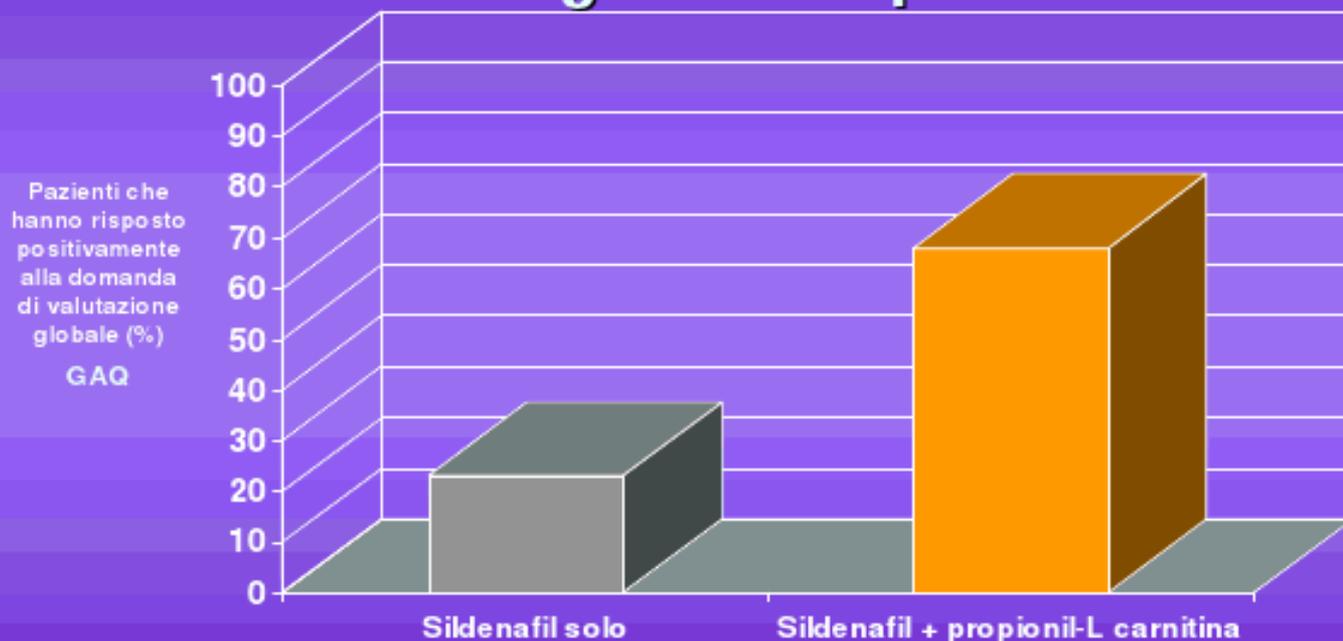
## (PLC)



- 🌐 **Analogo della L-carnitina (LC)**
- 🌐 **Contenuta prevalentemente nel tessuto muscolare (98%).**
- 🌐 **Somministrata come integratore alimentare ripristina i livelli di LC.**
- 🌐 **Rispetto alla LC, penetra più rapidamente nelle cellule muscolari.**



## Percentuale di pazienti diabetici con erezione migliorata dopo trattamento



GAQ: Risposte positive alla domanda: Il trattamento a cui è stato sottoposto ha migliorato la sua erezione?

# Meccanismo d'azione della PLC nella disfunzione endoteliale

Disfunzione endoteliale

**Vasocostrizione**



Miglioramento  
metabolismo  
energetico



Inibizione rilascio endotelina 1

**Danno endoteliale**



Rimozione radicali liberi

## Effect of propionyl-L-carnitine, L-arginine and nicotinic acid on the efficacy of vardenafil in the treatment of erectile dysfunction in diabetes.

-  **Gentile V, Antonini G, Antonella Bertozzi M, Dinelli N, Rizzo C, Ashraf Virmani M, Koverech A Curr Med Res Opin. 2009 Sep;25(9):2223-8.**

## Propionyl-L-carnitine, L-arginine and niacin in sexual medicine: a nutraceutical approach to erectile dysfunction.

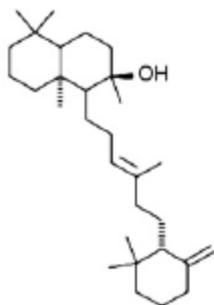
**Gianfrilli D, Lauretta R, Di Dato C, Graziadio C, Pozza C, De Larichaudy J, Giannetta E, Isidori AM, Lenzi A. Andrologia. 2012 May;44 Suppl 1:600-4.**

## Acetyl-L-carnitine plus propionyl-L-carnitine improve efficacy of sildenafil in treatment of erectile dysfunction after bilateral nerve-sparing radical retropubic prostatectomy.

**Cavallini G, Modenini F, Vitali G, Koverech A. Urology. 2005 Nov;66(5):1080-5. 2011 Oct .**

# Ambreina

Ambrein



Preparation/bioactive constituent tested

In vitro/in vivo model, human, or animal subject

Observation

Reference

Dissolved ambrein solution

Rabbit jejunum, rat uterus, and guinea pig vas deferens in vitro

10, 50, and 250 µg/mL reduced spontaneous contractions in smooth muscle

Taha et al. (1995)

✓ **Principale costituente dell'ambra grigia estratta dall'intestino dei capodogli**

✓ **Incrementa il desiderio sessuale e la funzione erettile in studi su animali**

✓ **Meccanismo d'azione proposto: stimolazione ipofisaria alla secrezione di LH → aumento testosterone circolante (Sandroni P. Clin Auton Res 2001)**

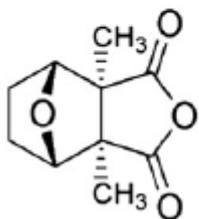
Ambrein

Male rats in the presence and absence of females

100 and 300 mg/kg body wt. increased penile erections, intromissions, and anogenital investigatory behavior

Taha et al. (1995)

# Mosca Spagnola



(Cantharidin)

Cantharidin

Long-Evans hooded rats

0.67 mg/kg showed no difference in mounts, intromissions, and ejaculations compared to control group. 2 mg/kg resulted in 8 deaths demonstrating toxicity

Leavitt (1969)

✓ **Scarafaggio di color verde smeraldo**

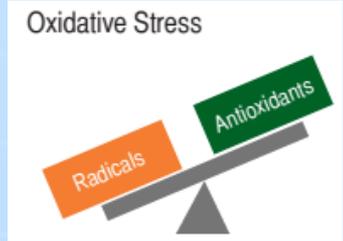
✓ **Afrodisiaco molto utilizzato in passato**

✓ **Meccanismo d'azione proposto: la cantaridina presente nell'animale escreta nelle urine ha un'azione irritante la mucosa uretrale. Assunta oralmente inibisce le fosfodiesterasi e determina infiammazione e vasodilatazione**

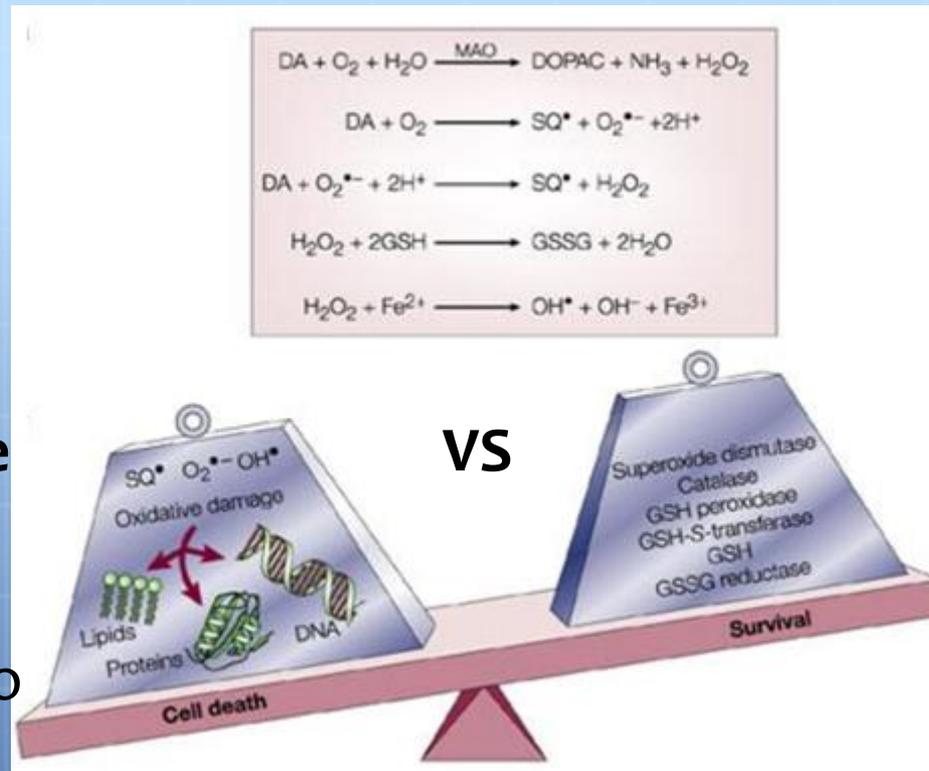
✓ **Tossicità renale ed emorragie gastrointestinali ne sconsigliano l'uso**



# Stress ossidativo



## Sbilanciamento



Aggressione da specie reattive dell'ossigeno

Meccanismi di difesa antiossidanti

# ANTIOSSIDANTI

Sono enzimi e sostanze non enzimatiche che riducono il danno ossidativo.

Le sostanze non enzimatiche sono sia naturali che sintetiche, e sono utilizzabili sia tramite assunzione di alimenti specifici che come integratori.



Schowell MG et al., The Cochrane Library 2011, Issue 8

# PRINCIPALI ANTIOSSIDANTI nella Subfertilità Maschile:

- ✓ Vitamine E, C
- ✓ Carotenoidi *carotene, astaxantina, licopene*
- ✓ Ubiquinolo *Coenzima Q10*
- ✓ Micronutrienti *Folato, Zinco*
- ✓ Omega 3, Omega 6, Omega 9
- ✓ Carnitine *L-acetilcarnitina, L-Carnitina*
- ✓ Pentossifillina
- ✓ .....

# CARNITINE

Le 2 principali forme di importanza sono **L-carnitina (LC)** e **L-acetilcarnitina (LAC)** (Agarwal e Said, 2004). Entrambi sono concentrati nella epididimo, spermatozoi, e plasma seminale (Bohmer et al, 1978). La supplementazione con LC, LAC, o entrambi portato a risultati simili per il trattamento dell'infertilità maschile (Zhou et al, 2007).

Diversi studi randomizzati e controllati che integrano con la terapia per l'infertilità idiopatica carnitina dimostrano **miglioramenti nella concentrazione, motilità, morfologia**

**Lenzi ed altri (2004)** hanno dimostrato miglioramenti significativi del numero di spermatozoi mobili nel braccio di trattamento carnitina, con un incremento di 19 milioni. Quelli con significativo oligospermia inferiore a 5 milioni di spermatozoi mobili totale ha avuto anche un significativo incremento di 3,5 milioni di spermatozoi mobili , rispetto al placebo, **dopo 12 settimane di terapia (Lenzi et al, 2004)**. Il gruppo di trattamento ha avuto **un tasso di gravidanza del 13% rispetto a nessun gravidanze nel gruppo placebo** **Balercia** anche **dimostrato miglioramenti significativi con un aumento del 20% -41% della motilità e un aumento del 13% nella morfologia con LC o supplementazione LAC, o entrambi, per 24 settimane rispetto al placebo (Balercia et al, 2005)** .

**Cavallini** ( 2004)ha studiato gli effetti di una combinazione di carnitina e cinnoxicam (fans) I pazienti senza varicocele o varicocele I-II grado trattati con carnitina, da sola o in associazione alla terapia con FANS, hanno avuto miglioramenti significativi, con aumenti della concentrazione di spermatozoi di 6-25.000.000 / mL, aumenta la motilità del 2% a 22%, e la morfologia incrementi pari all'8% al 23% rispetto al gruppo placebo



## Coenzima Q-10-

Il coenzima Q-10 (CoQ10) svolge un ruolo fondamentale nel **trasporto degli elettroni nella catena respiratoria mitocondriale** (Hidaka et al, 2008). Si stabilizza e protegge la membrana cellulare dallo stress ossidativo (Bentinger et al, 2010). CoQ10 agisce anche come un antiossidante liposolubile membrane cellulari e lipoproteine all'interno del sistema riproduttivo maschile (Balercia et al, 2009a). E 'coinvolto in bioenergetica mitocondriale, che è importante per promuovere **energia all'interno del tratto intermedio dello sperma** (Littarru e Tiano, 2010).

Una rassegna di CoQ10 per gli uomini infertili ha dimostrato una correlazione positiva tra concentrazioni più elevate di CoQ10 seminali e la motilità dello sperma e il potenziale di fecondazione in coppie sottoposte a fecondazione in vitro (Balercia et al, 2009). In uno studio in doppio cieco, randomizzato controllato, controllato con placebo, Balercia et al (2009) uomini trattati con subfertilità idiopatica, con diminuzione della motilità (<50%) con CoQ10. **C'è stato un miglioramento del 6% motilità assoluta nel gruppo di trattamento dopo 6 mesi di trattamento, rispetto al gruppo placebo , anche se nessuna differenza nei tassi di gravidanza**

# Glutazione

**Il glutazione è un antiossidante endogeno** prodotto nel fegato ed è uno degli antiossidanti più abbondante nel corpo. È una molecola sintetizzata dalla cisteina, acido glutammico, glicina e che svolge **un ruolo importante nel mantenimento antiossidanti esogeni** (cioè, la vitamina C ed E) in loro (ridotto) attivo ruoli (Irvine, 1996).

**Lenzi et al (1992, 1994)** hanno dimostrato una migliore motilità degli spermatozoi negli uomini infertili con supplementazione di glutazione in diversi studi. Sono anche trattati gli uomini con varicocele **con il glutazione intramuscolare, notando a 10% di aumento rispetto ai valori basali in totale motilità degli spermatozoi con la terapia (Lenzi et al, 1993).**

Supplementazione glutazione è stata associata con una migliore concentrazione dello sperma e diminuzione degli spermatozoi frammentazione del DNA in uno studio randomizzato utilizzando una combinazione di glutazione, vitamina C e la vitamina E (Kodama et al, 1997). **Il trattamento con una combinazione di antiossidanti migliora il numero di spermatozoi anche se non è chiaro se i miglioramenti erano dovuti a soli glutazione o come risultato dell'effetto sinergico di 3 integratori**

**Somministrazione intramuscolare o endovenosa è più facilmente assorbito.**

## Vitamina A (carotenoidi, retinoidi)

-

La vitamina A è una vitamina liposolubile che svolge un ruolo importante nel mantenere le **mucose degli occhi, pelle, e gastrointestinale e genito-urinario**. È stato suggerito di avere proprietà antiossidanti; tuttavia, l'esatto meccanismo non è noto (Kamal-Eldin e Appelqvist, 1996). Gli studi sugli animali suggeriscono che la carenza di vitamina A può causare diminuzione della produzione in tutte le fasi della spermatogenesi (Chung e Wolgemuth, 2004). Si può anche diminuire l'integrità delle cellule di Sertoli giunzioni strette, compromettendo la barriera emato-testicolare (Morales e Cavicchia, 2002).

Molteplici studi sull'uomo dimostrano i potenziali effetti della vitamina A su spermatozoi insieme ad altri integratori (Scott et al, 1998; Galatioto et al, 2008). E 'difficile dimostrare gli effetti specifici sulla produzione e la funzione degli spermatozoi **perché gli studi di vitamina A-solo sono carenti**. Il trattamento con la vitamina A e altri integratori OTC (vitamina C, vitamina E, il selenio, NAC, zinco, ecc) ha **migliorato la motilità del 30%** dopo 13 settimane di trattamento (Scott et al, 1998)



# Vitamina C

La vitamina C è una vitamina solubile in acqua che è un cofattore importante per idrossilazione e amidazione reazioni (Linster e Van Schaftingen, 2006).

Vitamina C funziona anche come un **importante antiossidante** e aiuta nel riciclaggio ossidata vitamina E (Kefer et al, 2009). E 'altamente concentrato all'interno plasma seminale (Dawson et al, 1987).

La vitamina C è stata associata a **diversi miglioramenti nella qualità del seme**, anche se la maggior parte degli studi hanno coinvolto l'uso concomitante di altre vitamine e antiossidanti (Ross et al, 2010). Pertanto, eventuali miglioramenti nelle terapie, tra cui la vitamina C, potrebbe essere l'effetto di combinazioni sinergiche di più integratori.

**la supplementazione di vitamina C con dosi fino a 1000 mg) ha migliorato numero di spermatozoi, la motilità, la vitalità nei forti fumatori (Dawson et al, 1992).**

Abel ( 1983 ) ha dimostrato effetti negativi sulla motilità degli spermatozoi con dosi giornaliere superiori a 1000 mg

# Selenio

**Il selenio è un oligoelemento essenziale con un ruolo importante nelle reazioni antiossidanti servendo come cofattore nella riduzione degli enzimi antiossidanti come componente di glutatione perossidasi (Brown e Arthur, 2001).**

**Selenio in combinazione con altri antiossidanti migliora il numero di spermatozoi, la motilità, e la morfologia (Safarinejad e Safarinejad, 2009).**

**Uno studio randomizzato e controllato con placebo con la terapia di selenio per gli uomini astenozoospermici con o senza altre vitamine dimostrato un aumento del 12,9% di motilità degli spermatozoi rispetto al placebo (Scott et al, 1998).**

**Un recente studio ha dimostrato miglioramenti nella concentrazione dello sperma e la morfologia, oltre a motilità, (Safarinejad e Safarinejad, 2009).**

**I Dosaggio ottimale sembra essere compreso tra 100 e 210 mg,**

# Zinco

Lo zinco è essenziale per molti processi fisiologici della crescita umana e lo sviluppo (Maret et al, 2006). Ha anche proprietà antiapoptotiche e antiossidanti, oltre che un ruolo fondamentale nella funzione immunitaria umana (Zago e Oteiza, 2001).

Lo zinco ha un ruolo in **steroidogenesi testicolare, lo sviluppo testicolare, spermatozoi consumo di ossigeno, la condensazione della cromatina nucleare, la reazione acrosomiale, , la stabilizzazione della cromatina spermatica, e la conversione del testosterone in diidrotestosterone 5 alfa (Ebisch et al, 2007).**

Uno studio su 45 uomini infertili con astenozoospermia sono stati trattati con 3 diversi regimi di **zinco-200 mg per via orale due volte al giorno**, con o senza la vitamina C, la vitamina E per **3 mesi**, o entrambi i regimi-rispetto ai controlli (Omu et al, 2008). La terapia di zinco con o senza ulteriori vitamine **è stato associato ad un aumento di motilità spermatica di almeno il 24%**

*“I nutraceutici e gli antiossidanti in generale devono essere trattati – a livello di ricerca, ma anche di standard produttivi – al pari di un farmaco, i cui effetti devono essere rigorosamente dimostrati con appropriati studi scientifici, sperimentali e clinici”*

**Prof. Sirtori**

**Preside Facoltà di Farmacia, Professore di Farmacologia Clinica  
Università degli Studi di Milano**

**Presidente della Società Italiana di Nutraceutica (SINut)**

## Antioxidants for male subfertility (Review)

Showell MG, Brown J, Yazdani A, Stankiewicz MT, Hart RJ



THE COCHRANE  
COLLABORATION®

**Revisione sistematica e meta-analisi** che indaga l' impatto della supplementazione con antiossidanti a uomini subfertili su:

- **parametri seminali,**
- **percentuale di gravidanze,**
- **percentuale di nati vivi.**

Sono stati analizzati **34 studi controllati randomizzati** che hanno coinvolto **2876 coppie**, in 19 paesi diversi

# Valutazioni:

## antiossidanti versus controlli

*vitamin E, combined antioxidants + minerals, L-acetylcarnitine, L-carnitine, L-acetyl carnitine + L-carnitine, pentoxifylline and magnesium.*

## antiossidanti versus nessun trattamento

*zinc, combined antioxidants + minerals, pentoxifylline, zinc + vitamin E, zinc + vitamin E + vitamin C.*

## antiossidanti versus antiossidanti

*L-acetyl carnitine, L-carnitine, nL-acetyl carnitine + L-carnitine, ethyl cysteine, vitamin E, docosahexaenoic acid, vitamin C, selenium, vitamin B, combined antioxidants + minerals and N-acetyl cysteine.*

# Valutazioni:

## antiossidanti versus controlli

*vitamin E, combined antioxidants + minerals, L-acetylcarnitine, L-carnitine, L-acetyl carnitine + L-carnitine, pentoxifylline and magnesium.*

## antiossidanti versus nessun trattamento

*zinc, combined antioxidants + minerals, pentoxifylline, zinc + vitamin E, zinc + vitamin E + vitamin C.*

## antiossidanti versus antiossidanti

*L-acetyl carnitine, L-carnitine, nL-acetyl carnitine + L-carnitine, ethyl cysteine, vitamin E, docosahexaenoic acid, vitamin C, selenium, vitamin B, combined antioxidants + minerals and N-acetyl cysteine.*

# CONCLUSIONI

## Antiossidanti vs. Controlli:

- **NATI VIVI e PERCENTUALI GRAVIDANZE:** differenza statisticamente significativa a favore degli Antiossidanti;
- **CONCENTRAZIONE SPERMATICA:** a 3 e 6 mesi: limiti interpretativi legati all'eterogeneità degli studi, ma a 9 mesi: **differenza statisticamente significativa a favore degli Antiossidanti**

## Antiossidanti vs. Antiossidanti:

- Non è stato possibile dimostrare alcuna differenza di effetto tra diversi Antiossidanti o diverse dosi dello stesso Antiossidante.

## Implicazioni per la pratica clinica

*“ Nell ’ ambito di programmi di procreazione medicalmente assistita può essere suggeribile incoraggiare il partner maschile ad assumere supplementazioni orali di Antiossidanti per migliorare la possibilità di concepimento della partner ”*

*“ Sono necessari altri studi per confermare ulteriormente queste conclusioni ”*

**48 STUDI RANDOMIZZATI**  
**4179 SUBFERTILI**

# The importance of the one carbon cycle nutritional support in human male fertility: a preliminary clinical report.

Dattilo M1, Cornet D, Amar E, Cohen M, Menezo

Reprod.Biol.Endo24luglio 2014

La struttura della cromatina dello sperma è spesso compromessa; ciò è dovuto principalmente al danno ossidativo. Questo studio è stato lo scopo di valutare l'effetto sulla sub-fertilità maschile di un supporto nutrizionale puro **un ciclo del carbonio senza forti antiossidanti.**



## METODI:

Partner maschili di coppie resistenti ad almeno il 2 tentativi tecnologia di riproduzione assistita (ART) tentativi, senza evidenza di cause organiche di infertilità, sono stati invitati a prendere parte ad una sperimentazione di un supporto nutrizionale in preparazione per un ulteriore tentativo ART. Il trattamento consisteva di una combinazione di vitamine del gruppo B, zinco, un estratto Opuntia proprietarie e piccole quantità di N-acetilcisteina e Vitamina E (**Condensyl**™), tutti effettori del ciclo di carbonio.



**CONSIDERAZIONI** 84 pazienti sono stati arruolati, hanno preso 1 o 2 compresse Condensyl™ al giorno per 2 a 12 mesi.

Diciotto le coppie (21%) hanno avuto una gravidanza spontanea prima che il ciclo ART previsto

I rimanenti 66 coppie hanno subito un nuovo tentativo di ART (4 IUI, FIVET 18; 44 ICSI) con conseguente 22 ulteriori gravidanze cliniche e 15 nati vivi. Il tasso di gravidanza clinica (CPR) e il tasso di nati vivi (LBR) erano rispettivamente 47,6% e 39,3%.

### **CONCLUSIONI:**

Supporto nutrizionale del ciclo di carbonio, senza forti antiossidanti migliora in ART i partner maschili resistenti e si traduce in alti tassi di gravidanza che suggeriscono un effetto positivo sulla loro potenziale di fertilità



# Guidelines EAU

## IDIOPATHIC MALE INFERTILITY

 No demonstrable cause of infertility is found in at least 44% of infertile men

### *Empirical treatments*

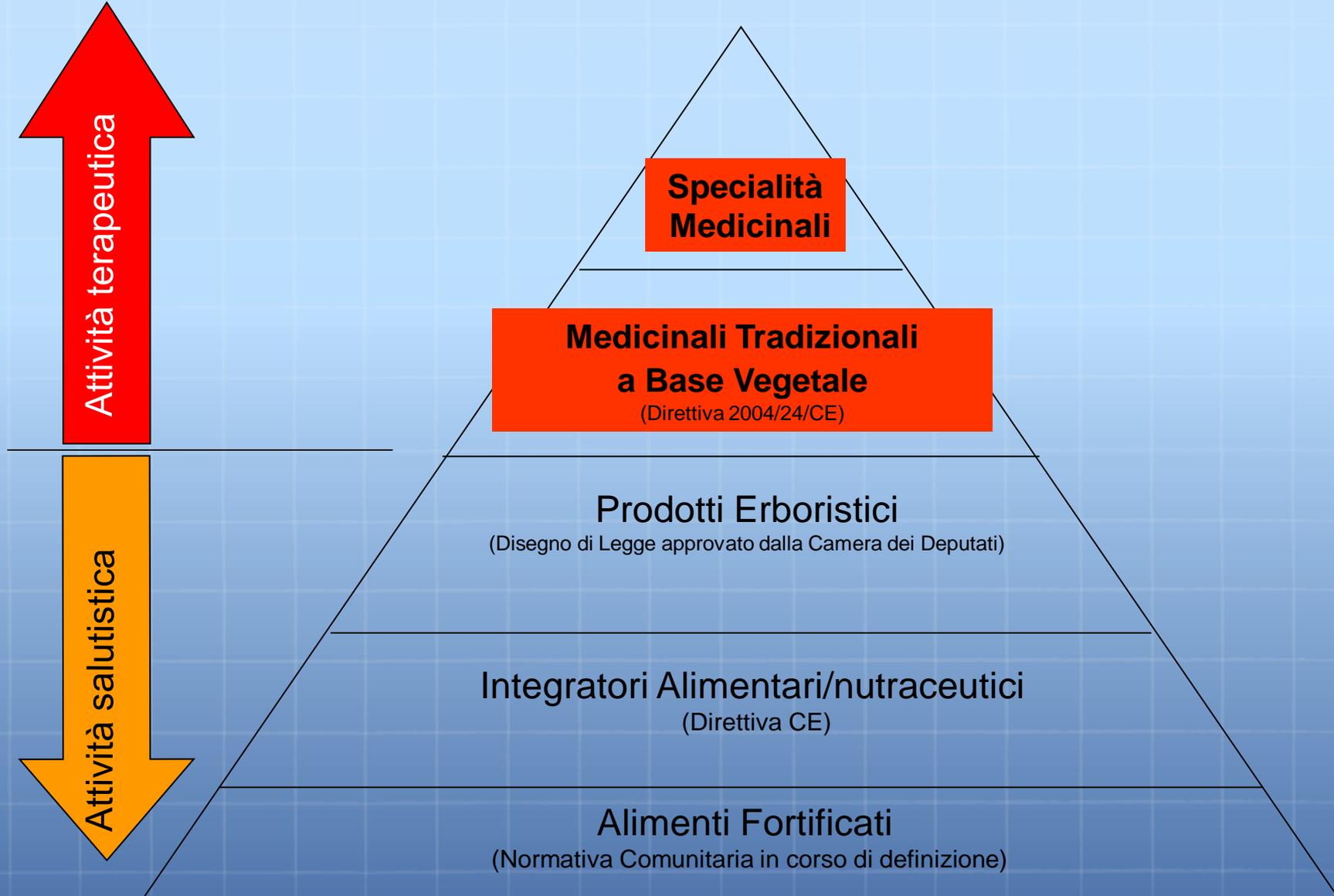
A wide variety of empirical drug treatments of idiopathic male infertility have been used.

 **A Cochrane analysis showed that men taking oral antioxidants had an associated significant increase in live birth rate in IVF patients when compared with men taking the control treatment.**

 **Concerning natural conception the role of antioxidants needs further investigations**



# La “piramide” dei preparati





# **INTEGRATORI E NUTRACEUTICI COMPETENTE IL MINISTERO DELLA SALUTE**

- 🌐 **Alimenti destinati ad una alimentazione particolare.**
- 🌐 **Alimenti destinati alla prima infanzia**
- 🌐 **Prodotti dietetici**
- 🌐 **Nuovi alimenti (novel foods)**
- 🌐 **Alimenti addizionati di vitamine, di minerali e altre sostanze**
- 🌐 **Integratori alimentari**



## ***Inquadramento normativo***

**La legislazione dell' Unione Europea suddivide i prodotti della Fitomedicina in:**

- ***Fitoterapici propriamente detti***

(D. L.vo 24 aprile 2006, 219)

► Sono da considerarsi **farmaci a tutti gli effetti**, quindi capaci di **modificare, correggere o ripristinare funzioni organiche dell' uomo**.

- ***Nutraceutici***

(D. L.vo 21 maggio 2004, 169)

► **Nutraceutica** è un neologismo sincratico da "nutrizione" e "farmaceutica" e si riferisce allo studio di **alimenti** che hanno una funzione benefica sulla salute umana

# Recenti avvertenze



## *Ministero della Salute*

DIPARTIMENTO SANITA' PUBBLICA VETERINARIA, SICUREZZA ALIMENTARE E ORGANI COLLEGIALI  
PER LA TUTELA DELLA SALUTE  
DIREZIONE GENERALE IGIENE E SICUREZZA DEGLI ALIMENTI E DELLA NUTRIZIONE  
UFFICIO IV EX DGSAN

### **COMMISSIONE UNICA PER LA DIETETICA E LA NUTRIZIONE**

**Uso di prodotti naturali come tisane ed integratori alimentari da parte dei gruppi più vulnerabili della popolazione come bambini e donne in gravidanza o durante l'allattamento**

E' bene precisare che i prodotti in questione, riconducibili ad alimenti a base vegetale come tisane o integratori, non hanno e non possono avere alcuna finalità di cura. Il loro ruolo può essere quello di favorire fisiologicamente le funzioni dell'organismo nell'intento di ottimizzarne il normale svolgimento. Funzioni alterate in senso patologico richiedono sempre il controllo e l'intervento del medico, con la prescrizione all'occorrenza dei presidi terapeutici più indicati nel caso specifico per il recupero delle condizioni di normalità.

Nell'approccio alla scelta dei prodotti "naturali" non si deve fare affidamento sul fatto che la derivazione naturale sia di per sé una garanzia di sicurezza e bisogna leggere attentamente quanto indicato in etichetta, dove possono essere riportate anche specifiche avvertenze in presenza di particolari estratti vegetali.

# Prescrizione NUTRACEUTICI

«I nutraceutici, in cui ricompriamo alimenti e integratori di libera vendita, non si possono subordinare al controllo medico, in quanto non rivendicano proprietà mediche di cura di una patologia» pertanto **non sono soggetti a prescrizione medica**



# FARMACOVIGILANZA



**ANCHE LE REAZIONI AVVERSE  
RIGUARDANTI FITOTERAPICI E/O  
INTEGRATORI/NUTRACEUTICI SI  
INSERISCONO NEL CONTESTO DEI  
FENOMENI INATTESI CHE TUTTI GLI  
OPERATORI SANITARI SONO TENUTI A  
**SEGNALARE** ATTRAVERSO IL  
PERCORSO DELLA “SEGNALAZIONE  
SPONTANEA” (D.Lvo95/2003)**

# Principali regole:

- **Naturale non è sinonimo di “innocuo”**
- **Non utilizzare erbe raccolte spontaneamente, ma utilizzare quelle garantite da controlli (farmaci)**
- **La maggior parte delle preparazioni empiriche e tradizionali è priva di documentata efficacia**
- **I prodotti erboristici e gli integratori alimentari non hanno il ruolo di medicinali**
- **Prima di iniziare un trattamento con fitoterapici e nutraceutici il medico dovrebbe essere informato riguardo condizioni patologiche e terapie farmacologiche in atto.**





**GRAZIE PER L'ATTENZIONE**