



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

DIPARTIMENTO DI SCIENZE DEL FARMACO

CORSO DI LAUREA IN SCIENZE FARMACEUTICHE
APPLICATE

Approccio nutraceutico per la funzionalità erettile

Relatore:

Prof.ssa MIRELLA ZANCATO

Corelatori:

Prof. GIOVANNI RIBAUDO

Dott. CRISTIANO MEGGIATO

Laureando:

LUCA DEPIERI

Anno accademico 2021/2022

Approccio nutraceutico per la funzionalità erettile

Luca Deppieri

2 Luglio 2022

Contents

1	Abstract	3
2	Introduzione	4
3	Anatomia del pene	4
3.1	Innervazione	4
3.2	Arterie e vene	4
3.3	Glande e corpi cavernosi	5
4	Fisiologia dell'erezione	5
4.1	Stimoli	5
4.2	Erezione	6
4.3	Rilassamento	7
4.4	<i>Penile flaccidity mantaining</i>	7
5	Disfunzione erettile	7
5.1	Cause primarie di ED	7
5.1.1	Psicogenico	7
5.1.2	Organico	8
5.1.3	Misto	9
5.2	Cause secondarie di ED	10
5.2.1	Basso desiderio sessuale (HSDD)	10
5.2.2	Ipertrofia prostatica benigna (BPH)	10
6	Cosa propone il mercato	11
6.1	Medico e Farmaceutico	11
6.1.1	Trattamenti orali	11
6.1.2	Iniezioni intracavernose e intrauretrali	13
6.1.3	Altri trattamenti	13
6.2	Integratori	14

7	Estratti vegetali di prima scelta	14
7.1	<i>Panax ginseng</i>	15
7.1.1	Descrizione botanica	15
7.1.2	Estrazione e principi attivi	16
7.1.3	Effetti salutistici e limiti nell'utilizzo per ED	17
7.2	L-arginina + pycnogenolo	19
7.2.1	Descrizione botanica <i>Pinus pinaster</i>	19
7.2.2	Effetti salutistici dell'estratto Picnogenol [®]	19
7.2.3	Studi clinici per ED	20
8	Estratti minori e innovativi	21
8.1	<i>Tribulus terrestris</i>	21
8.2	Kraussianone	21
9	Approccio erboristico	22
9.1	Migliorare lo stile di vita	22
9.2	Precauzioni preventive	23
9.3	L'ansia e lo stress in ED	23
9.4	L'integratore nutraceutico	24
10	Bibliografia	24

1 Abstract

Questa tesi nasce con l'obiettivo di proporre un approccio nutraceutico utile in caso di disfunzione erettile indotta da diversi stati fisiologici. Si procederà partendo da un'approfondita analisi inerente alla fisiologia della funzionalità erettile e alla patologia della disfunzione, fino ad arrivare alle considerazioni in merito a farmaci e integratori già presenti sul mercato. Quindi si discuterà sul migliore consiglio salutistico che può dare la figura professionale dell'erborista ad una persona interessata. Infine verrà esposta la ricerca bibliografica per trovare possibili estratti vegetali che agiscono sui fattori che promuovono/inibiscono l'erezione.

This paper wants to propose a nutraceutical approach for erectile dysfunction caused by different physiological states. It begins from a accurate analysis of anatomy and physiology of the erectile function and the pathology of the dysfunction, than it makes considerations about the herbal and pharmacological products in the market. It will then discuss the best health solution that the professional figure of the herbalist can give to an interested person. At last it presents the bibliographic research useful to find any possible herbal extract that can work on multiple factor to promote/inhibit erection.

ABBREVIAZIONI: *ED* disfunzione erettile; *NO* ossido nitrico; *ACTH* ormone adrenocorticotropo; *ACh* acetilcolina; *EDFR* fattore di rilascio endoteliale derivato; *NOS* ossido nitrico sintasi; *GMP* guanosina mono-fosfato; *cGMP* guanosina mono-fosfato ciclico; *PKG* protein chinasi G; *SMC* muscolo liscio cavernoso; *catena leggera della miosina*; *MLC* catene leggere della miosina; *MLCK* chinasi della catena leggera della miosina; *VIP* polipeptide intestinale vasoattivo; *PGE* prostaglandina E; *cAMP* adenosina mono-fosfato ciclico; *GC* guanilato ciclasi; *ROCK* Rho chinasi; *PDE-5* fosfodiesterasi 5; *VDCCs* canali di influsso del calcio voltaggio dipendenti; *PLC* fosfolipasi C; *COX* ciclossigenasi; *SNC* sistema nervoso centrale; *T* testosterone; *GnRH*; *PRL* prolattina; *DA* dopamina; *LHRH*; *AR* recettori androgeni; *CVD* malattie cardiovascolari; *MACE* eventi cardiovascolari maggiori; *HSDD* basso desiderio sessuale; *BPH* ipertrofia prostatica benigna; *LUTS* Lower Urinary Tract Symptoms ; *PDE5I* inibitori seletivi di fosfodiesterasi 5; *MUSE* iniezione intrauretrale; *DHEA* deidroepiandrosterone; *UAE* estrazione ultrasuoni-assistita; *HRE* heat reflux extraction; *SAE* estrazione sotto agitazione; *PLE* Pressure Liquid Extraction; *MAE* estrazione microonde-assistita; *HPMAE* estrazione microonde-assistita ad alta pressione; *SFE* estrazione con fluido supercritico; *PEFE* Pulsed Electric Field extraction; *UPE* estrazione a ultr-alta pressione; *BDNF* fattore neurotrofico cerebrale; *GABA* acido gamma-ammino-butirrico; *IIEF* indice internazionale della funzionalità erettile; *ACE2*; *LDL* lipoproteina a bassa densità; *RCT* studio randomizzato e controllato; *MAO* monoammino ossidasi.

2 Introduzione

La disfunzione erettile (ED) è definita come la persistente incapacità di raggiungere e mantenere un'erezione sufficiente per il rapporto sessuale. E' il disturbo sessuale più comune negli uomini e il più comune affrontato dai professionisti dell'area medico-sanitaria. Viene riportato che le persone soggette da ED siano in un ranges del 10-20% della popolazione mondiale, con una forte correlazione con l'età e determinate malattie per lo più cardiovascolari. Viene riscontrata in uomini dai 20 ai 40 anni al 6.5% e al 77.5% dalla fascia d'età dei settantenni [1]. Essendo la disfunzione erettile una condizione molto diffusa, sono stati messi in commercio a partire dal 1996 dei farmaci in grado di indurre l'erezione tramite stimoli eccitatori, allo stesso tempo sul mercato si trovano numerosi integratori che secondo i distributori possono garantire un effetto analogo ai medicinali. Spesso non sono efficaci soprattutto per la mancanza di evidenze scientifiche a supporto della loro funzione. Quindi la domanda è se un integratore può realmente aiutare la regolazione di questa funzione fisiologica, utilizzando un approccio salutistico e benefico sostenuto da evidenze scientifiche.

3 Anatomia del pene

3.1 Innervazione

Nel pene sono presenti tre principali innervazioni: la dorsale, la cavernosa e la perineale. L'innervazione dorsale arriva dal nervo pudendo, attraversa la fascia di Buck insieme alle vene e alle arterie dorsali ed è in grado di dare le sensazioni alla pelle. Come il nervo dorsale l'innervazione perineale si origina dal nervo pudendo collegandolo al muscolo bulbospongioso e al frenulo. Il nervo cavernoso arriva dal plesso pelvico autonomo e passa attraverso il fascio periprostatico neurovascolare. successivamente a livello dell'arco pubico il nervo passa attraverso il corpo cavernoso e raggiungendo l'ilo dell'organo vengono permessi dei passaggi di segnale che determinano la funzione erettile [2].

3.2 Arterie e vene

Il pene viene irrorato da tre paia di arterie, quali le dorsali, le cavernose e le bulbo-uretrali. Tutte originano dalla arteria pudenda, la prima che ramifica da questa è l'arteria bulbo-uretrale che scorre ai due lati del corpo spongioso irrorandolo. Proseguendo nel percorso dell'arteria principale, questa si dirama dando origine all'arteria cavernosa che si inserisce nel corpo cavernoso fino a raggiungere il centro e diventare dei sinusoidi che irrorano il corpo cavernoso. L'arteria primaria continua dorsalmente al corpo cavernoso fino a irrorare il glande. A livello del glande le tre arterie anastomizzano comunicando. Il drenaggio è garantito dalla vena profonda dorsale che scorre lungo l'arteria dorsale e raggiunge la vena pudenda profonda. La vena riceve il drenaggio del

corpo cavernoso da vene emissarie mentre corpo spongioso è drenato da vene circumflesse [2].

3.3 Glande e corpi cavernosi

Il pene è composto da tessuto erettile che compone tre diverse strutture: il corpo cavernoso, il corpo spongioso e il glande. Vengono distinti il corpo spongioso come tessuto erettile con minor diametro che avvolge l'uretra, mentre il corpo cavernoso come tessuto erettile di maggior diametro irrorato dai sinusoidi dell'arteria cavernosa. Il corpo cavernoso alla base si sdoppia ed è avvolto dalla tonaca albuginea che forma anche il setto longitudinale forato che permette la comunicazione tra le due porzioni di questo. I due corpi sono avvolti dalla fascia di Buck, ovvero lo stesso legamento sospensorio che collega il pene al superficie inferiore del pube. Il corpo cavernoso è coperto all'apice dal glande, irrorato invece dall'arteria dorsale [2].

4 Fisiologia dell'erezione

4.1 Stimoli

L'erezione viene stimolata da tre input:

Psicogenico: consiste nella modulazione dell'erezione dalla via spinale grazie a stimoli audiovisivi e alla fantasia. I fattori/neurotrasmettitori prodotti a livello centrale che son in grado di essere stimolanti per l'erezione penina sono dopamina, che stimola il rilascio di ossido nitrico (NO) a livello del nucleo paraventricolare, vasopressina, ACTH e in parte l'ossitocina che agisce sul nucleo paraventricolare dell'ipotalamo. La serotonina invece media la via inibitoria dell'erezione, tranne se viene stimolato il recettore TH_{2c} che al contrario facilita l'erezione [3],[4].

Riflessogenico: consiste in stimoli tattili agli organi genitali, lo stimolo segue la via spinale ascendente dando una percezione sensoriale che stimola l'erezione. Lo stimolo riflessogenico può anche attivare i nuclei autonomi inviando messaggi al nervo cavernoso andando a stimolare l'erezione.

Notturmo: Questa stimolazione avviene durante il sonno in fase REM, è caratterizzata da una maggiore attività dell'amigdala e dell'area del ponte composti per lo più da neuroni di tipo colinergico. Al contrario questo stimolo presenta una minore attività dell'area prefrontale e della corteccia parietale, che sono composte da neuroni adrenergici e serotoninergici [5].

La stimolazione somato-sensoriale va a stimolare il sistema nervoso parasimpatico per aumentare la produzione di acetilcolina (ACh), di riflesso gli impulsi cerebrali dell'ipotalamo, vanno a inibire la produzione di noradrenalina mentre al contempo viene stimolata la produzione di NO e ACh.

L'ossido nitrico è il neurotrasmettitore chiamato anche fattore di rilascio endotelio derivato (EDRF), questo viene prodotto maggiormente a livello del pene, in

quanto il nervo dorsale del pene ha una proprietà intrinseca di produzione di NO, quindi grazie a questo la componente autonoma ha capacità di regolare l'erezione e l'eiaculazione.

4.2 Erezione

Gli stimoli necessari per l'erezione sono in grado di attivare diverse vie per il rilascio di ACh e NO. La prima via da parte di nervi di tipo colinergico che rilasciano ACh e la seconda via è da parte di fibre non adrenergiche-non colinergiche dello stesso corpo cavernoso che rilasciano NO.

Il monossido d'azoto viene prodotto da NO Sintasi che utilizza arginina e O_2 come substrati per la produzione. Il monossido d'azoto viene immagazzinato e prodotto da eNOS dell'endotelio e rilasciato tramite impulsi neuronali psicogenici, per lo più tramite il rilascio di ACh. Il monossido d'azoto viene anche prodotto da nNOS dell'innervazione del corpo cavernoso e rilasciato tramite stimoli elettrici neuronali psicogenici e riflessogenici [3],[6]. Il monossido d'azoto va a stimolare la produzione di guanosina mono-fosfato ciclica (cGMP) che attiva protein chinasi G (PKG), questa stimola l'iperpolarizzazione neuronale tramite l'apertura dei canali del potassio e riduce la concentrazione plasmatica di Ca^{2+} inibendo canali di influsso del Ca^{2+} (L-type VDCCs). Viene stimolato anche il sequestro del Ca^{2+} da parte del reticolo endoplasmatico (RE). Lo stimolo di questa iperpolarizzazione è necessario per poter inibirne la contrazione nel muscolo liscio cavernoso (SMC). PKG inoltre inibisce la chinasi delle catene leggere della miosina (MLCK) impedendo la contrazione. Le fibre del sistema parasimpatico oltre a rilasciare NO rilasciano anche il polipeptide intestinale vasoattivo VIP che aumenta, insieme a PGE-1, adenilato ciclasi (AC), substrato di produzione di cAMP che attiva PKA, una chinasi che ha un'azione analoga a PKG per quanto riguarda la regolazione dei canali per l'iperpolarizzazione [3]. Oltre all'azione su guanilato ciclasi (GC), l'ossido nitrico è in grado di inibire Rho A, proteina attiva a livello della membrana che stimola l'azione della seronintreonin chinasi Rho chinasi (ROCK) di cui la presenza è 17 volte maggiore nel corpo cavernoso del muscolo rispetto al resto del corpo [7],[8]. ROCK inibisce MLC fosfatasi che è responsabile della defosforilazione di MLC-P, in questo modo viene mantenuta l'attività di MLCK per permettere a MLC fosforilata di interagire con i filamenti di actina e quindi determinare la contrazione del SMC [5],[8],[9]. La MLC defosforilata determina un rilassamento della muscolatura liscia tramite un rientro di Ca^{2+} nel sarcoplasma quindi un'inattivazione di calmodulina, secondo fattore necessario alla contrazione della muscolatura liscia. Il rilassamento della muscolatura liscia (soprattutto grazie all'inibizione di ROCK [8]) induce la vasodilatazione dei sinusoidi del pene, condizione necessaria per l'erezione penina. La vasodilatazione è stimolata dalla via del cGMP tramite NO e dalla via del cAMP. Il mantenimento dell'erezione avviene anche tramite la compressione del plesso venoso subtunicale tra le trabecole e la tunica albuginea. La compressione determina l'occlusione del flusso venoso in uscita, mantenendo il sangue all'interno del corpo cavernoso e arrivando a una pressione di 100 mmHg in una fase di completa erezione [7]. Un ulteriore sis-

tema meccanico di mantenimento dell'erezione avviene grazie alla contrazione del muscolo ischiocavernoso, che comprime forzatamente il flusso di sangue in entrata verso il corpo cavernoso [5],[7].

4.3 Rilassamento

Il rilassamento dell'erezione avviene per la cessazione della trasmissione neuronale o tramite uno scarico di noradrenalina da parte delle fibre del sistema nervoso simpatico durante l'eiaculazione. Nel primo caso il rilassamento avviene tramite il blocco di secondo messaggero guanosina monofosfato ciclico (cGMP) che tramite fosfodiesterasi 5 (PDE-5) viene trasformato in GMP, non attivo per vasodilatazione. Un rilascio di noradrenalina va ad attivare il secondo messaggero fosfolipasi C, così aumenta IP3 che innalza la concentrazione citoplasmatica di Ca^{2+} tramite l'attivazione dei L-type VDCCs e tramite il rilascio da parte del reticolo endoplasmatico. L'aumento della concentrazione citoplasmatica di calcio permette l'interazione con calmodulina, che quindi attivata attiva il meccanismo a cascata per la contrazione del muscolo liscio.

4.4 *Penile flaccidity mantaining*

Nella fase flaccida penina le sub-unita di MLC mantengono il muscolo del bulbo cavernoso semi contratto grazie alla possibilità di creare *cross-bridge* con actina, quindi mantenere una minima contrazione. La contrazione viene mantenuta: dall'attività miogenica intrinseca del bulbo cavernoso, dal rilascio continuato di noradrenalina da parte dei nervi del sistema adrenergico e dai fattori di contrazione derivati dall'endotelio, come PGE F2 α e endotelina. L'endotelina induce la contrazione del bulbo cavernoso stimolando fosfolipasi C (PLC) e inibendo l'azione di NOS. I fattori sopracitati vengono rilasciati a seguito del ritiro di NO [7].

Il fattore angiotensina 2 viene iperprodotto in caso di ipertensione e diabete, questo ha un'azione dose dipendente a favore della contrazione del SMC. Anche molti prostanoidanno un'azione analoga, per esempio: trombossano A, prostaciclina 2 e PGE-2 α , fattori prodotti da COX quindi caratteristici di uno stato infiammatorio [3].

5 Disfunzione erettile

5.1 Cause primarie di ED

La patologia viene divisa in due tipologie di fattori scatenanti diversi: *Psicogenico* e *Organico*.

5.1.1 Psicogenico

I Fattori di tipo psicogenici possono essere divisi in tre tipi di disturbi diversi: predisponenti come problemi mentali e psicologici, precipitanti (stress psicologici

acuti) e di mantenimento (associati a disturbi ansia da prestazione o problemi relazionali) [7], [10]. Le risposte fisiopatologiche derivate da questi disturbi sono la diminuzione di eccitabilità sessuale, la sovra inibizione/alterato rilascio di NO [7] o un rilascio di noradrenalina stimolato per via soprasacrale da parte del SNC che determina un aumento del tono del bulbo cavernoso, quindi l'inibizione dell'erezione [5]. Le cause psicogeniche di ED sono spesso differenti in base a retaggi culturali e religiosi, inoltre si trovano associati a altri fattori non psicogenici che si sommano peggiorando la situazione di ED [10].

5.1.2 Organico

Neurogenico

I fattori associati a ED di origine neurogenica sono divisi in: centrali, come ictus o lesione del midollo spinale; periferici afferenti, come diabete, polineurite etc.; periferici efferenti, come una neuropatia autonoma. Spesso un'inibizione celebrale determina una diminuzione di libido che previene l'inizio dell'erezione. In generale qualunque tipo di malattia o disfunzione che coinvolge il cervello, il midollo dorsale e il nervo pudendo può essere causa di ED. I fattori coinvolti in questa situazione sono l'alterazione del sistema dopaminergico come nella malattia di Parkinson o la distruzione dei nervi periferici dovuti per esempio da diabete mellito [4],[11].

Endocrinologico

Una causa endocrinologica di ED è una bassa attivazione dell'asse pituitario dovuta da una ridotta produzione di gonadotropine, ad esempio per una causa di tipo genetico o carcinogenico (adenoma pituitario), determinando una condizione di ipogonadismo ipogonadotropo. Il testosterone (T) ha un ruolo regolatore importante per il rilascio di NOS e PDE-5 [10], ma se non è presente un deficit, l'aumento di T è in grado di migliorare il desiderio sessuale, la fertilità, l'erezione notturna, e non direttamente la normale erezione. Effettuando test che utilizzano stimoli visivi, si afferma che la somministrazione di T esogeno ha effetti limitati sull'induzione dell'erezione e quindi una sola integrazione farmacologica di T non porta a reali risultati se non per casi di specifica deficienza [5],[10],[12].

La bassa concentrazione di T insieme a basso desiderio sessuale può essere associata a iperprolattinemia. L'attivazione dell'asse dopaminergico stimola la produzione di GnRH e quindi di T, un eccesso di prolattina(PRL) non inibisce direttamente l'asse dopaminergico come a volte viene riportato in letteratura. La PRL stimola la produzione di dopamina(DA) da parte della ghiandola pituitaria, che a sua volta regola negativamente la produzione di PRL [13]. Comunque la PRL ha un'azione inibitoria per gli AR, inibendo la produzione di LHRH e quindi la produzione di T [7],[10]. Grazie a studi clinici viene riportato anche come una bassa concentrazione di prolattina possa causare ED spesso di tipo vascolare [14],[15],[13]. L'alterazione della concentrazione plasmatica di

PRL è spesso associata a stress, ansia, obesità, sindromi tiroidee e terapie farmacologiche contro la depressione [15],[16],[17]. Una bassa concentrazione di PRL, associata a ED, può essere considerata un marker (e forse in futuro un golden standard) per individuare patologie cardiocircolatorie o diabete [15],[18]. Pur essendo una variazione di concentrazione plasmatica di PRL e T è causa piuttosto rara di ED, potrebbe avere senso controllare questi livelli per poter escludere a priori una causa endocrina.

Ipotiroidismo e ipertiroidismo possono influire sulla libido e la funzionalità erettile. L'ipertiroidismo stimola l'aumento della concentrazione plasmatica di estrogeni determinando una minore libido, l'ipotiroidismo invece crea uno squilibrio della concentrazione di PRL e T, andando ad aumentare il primo e diminuire il secondo, aumentando il rischio di ED [19],[5].

Vascolare

La causa di ED può essere attribuita a una disfunzione endoteliale dove la via dell'arginina-NO viene alterata. Avviene un aumento dell'attività dal sistema simpatico periferico e alterazioni strutturali vascolari, che diminuiscono la capacità di dilatazione vascolare e incrementano specifici mediatori infiammatori [10].

La perdita di capacità di occlusione vascolare è un'altra causa di ED, questa è dovuta da quattro possibili cause: la formazione di un largo canale venoso che va a drenare il corpo cavernoso; una degenerazione della tunica albuginea, dovuta a vecchiaia e associata a diabete mellito, malattia di Peyronie o da una lesione traumatica come la frattura del pene; una deformazione strutturale del muscolo liscio cavernoso e dell'endotelio; effetti collaterali da terapia contro priapismo. Un'inadeguata chiusura delle vene è un'altra importante causa di ED vascolare. In più review autorevoli viene riportato come, maggiormente per i giovani con meno di 60 anni, avviene una manifestazione di ED prima di eventi clinici CVD e MACE (*major adverse cardiac events*) come infarto miocardico, ictus, arteriopatia periferica e morte. Ciò vuol dire che ED può essere oltre che una conseguenza anche un marker per patologie gravi dell'apparato cardiocircolatorio [10],[20].

5.1.3 Misto

Indotto da farmaci

I farmaci che inducono maggiormente ED sono gli psicotropi e antiipertensivi. Tra gli psicotropi più utilizzati possiamo trovare antidepressivi che bloccano il reuptake di serotonina. Farmaci anti dopaminergici, come antidepressivi triciclici, o agenti gastrici procinetici che possono dare un effetto secondario di iperprolattinemia. Le statine inoltre possono indurre ED [10].

Anche età e stili di vita caratterizzati da sedentarietà, fumo, alcol e obesità possono portare a ED.

5.2 Cause secondarie di ED

5.2.1 Basso desiderio sessuale (HSDD)

L'ormone che influisce maggiormente nel desiderio sessuale è il testosterone, prodotto dalla stimolazione dal sistema dopaminergico. Il T è legato anche alla produzione di ossitocina associata allo stimolo del desiderio. Il basso desiderio sessuale, associato a una situazione di ipogonadismo e ED potrebbe essere legato anche a un'iperprolattinemia che prodotta in altissima quantità va a interferire con la produzione di GnRH.

5.2.2 Ipertrofia prostatica benigna (BPH)

Studi riportano che la stessa ED non è causata da BPH, bensì molti farmaci utilizzati per BPH possono indurre ED [5]. Tuttavia altri articoli riportano una forte correlazione tra BPH, *lower urinary tract symptoms* (LUTS) e ED in quanto presentano molti fattori scatenanti e peggiorativi comuni tra le patologie, come: invecchiamento, dieta non sana, fumo, alcol, predisposizione genetica, ipogonadismo, obesità, ipertensione, diabete, iperlipidemia, depressione [21]. Viene associata alle tre patologie un'aumentata risposta adrenergica a cui è associata anche una maggiore espressione di ROCK. E' riscontrata un'alterata espressione di NOS nel muscolo liscio e nel corpo cavernoso, interferendo con la funzionalità erettile e causando anche LUTS [22]. In più studi viene riportata l'ipotesi per cui farmaci inibitori di PDE-5 possano oltre che stimolare l'erezione anche aiutare per LUTS riuscendo a indurre il rilassamento anche del muscolo liscio prostatico [22],[23],[24].

6 Cosa propone il mercato

6.1 Medico e Farmaceutico

6.1.1 Trattamenti orali

Inibitori selettivi di fosfodiesterasi 5

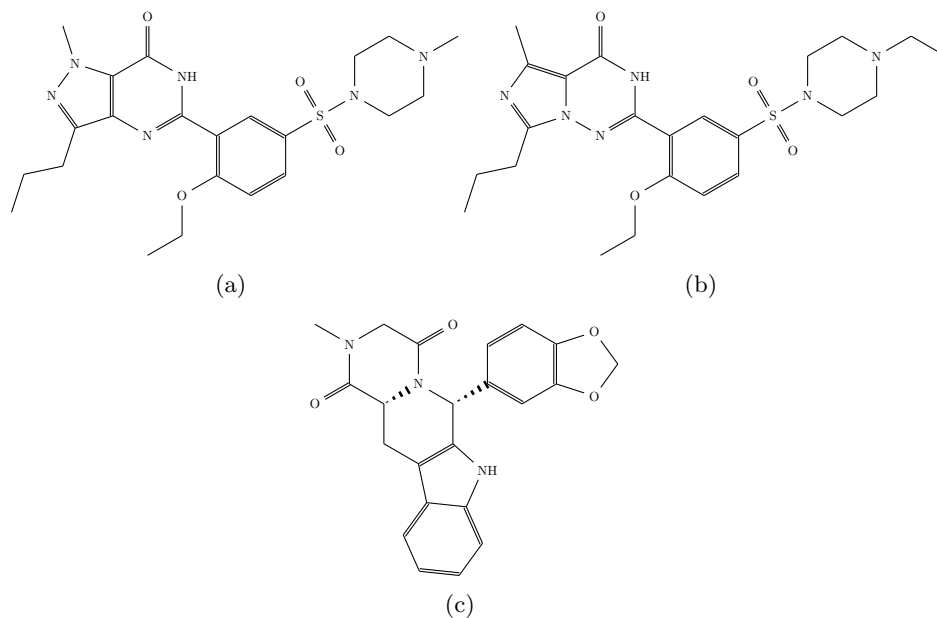


Figure 1: (a) sildenafil; (b) vardenafil; (c) tadalafil

L'approccio farmacologico di prima scelta per la ED sono gli inibitori selettivi della fosfodiesterasi 5 (PDE5I), mentre le altre terapie mediche e farmacologiche vengono applicate nel caso in cui queste molecole di prima scelta non siano efficaci. I PDE5I sono degli analoghi non idrolizzabili della 3',5'-guanosina monofosfato ciclico, competono con questi per legare il sito catalitico di PDE5 che è l'enzima responsabile dell'idrolisi di cGMP in 5'-guanosina monofosfato (Fig. 1). L'accumulo intracellulare di cGMP permette il rilassamento di SMC, determinando l'aumento del flusso sanguigno nel corpo cavernoso e quindi l'erezione.

L'assunzione può essere periodica o su richiesta, con dosaggio differente in base al paziente, queste variabili ne determinano l'efficacia che è stimata attorno al 60-70%. La risposta positiva a questo trattamento dipende anche dall'integrità della via dell'NO (soprattutto per cause di tipo neurogenico), se danneggiata può influire negativamente sulla riuscita del trattamento. Un'assunzione continuata rispetto a una su richiesta riporta diversa efficacia e diversa incidenza di effetti collaterali. Non è riportato un aumento dell'incidenza di infarti miocardici dopo l'uso prolungato di questi farmaci, ma prima di poter essere assunti

devono essere prese delle determinate precauzioni. Questi farmaci sono sconsigliati a pazienti che hanno contratto infarto miocardico, aritmia e ipertensione. Non possono prendere questi farmaci i pazienti che assumono nitrati e farmaci NO-donatori. I PDE5I presi in contemporanea a farmaci alfa-bloccanti possono indurre stati di ipertensione. Gli effetti collaterali più comuni legati a questi farmaci sono dati dalla vasodilatazione in altri distretti dovuti ad una interazione anche con diverse isoforme di PDE come PDE6, molto presente a livello della retina. Per esempio possono verificarsi effetti collaterali come mal di testa, iperemia su faccia e occhi, congestioni nasali, mialgia e mal di schiena. Gravi effetti collaterali sono piuttosto rari e spesso confusi con altre cause fisiologiche. [1].

Altri farmaci orali

Esistono altri farmaci utilizzati per ED, come apomorfine, NO donatori, etc. Comunque dei trattamenti di seconda scelta che nel normale iter di trattamento di ED vengono ignorati [25]. Tra questi farmaci possiamo trovare le Apomorfine SL, agonisti non selettivi dei recettori dopaminergici che agiscono sui neuroni ipotalamici. Questi hanno minore efficacia e grado di soddisfazione rispetto ai PDE5I e sono maggiormente attivi in casi di ED moderata.

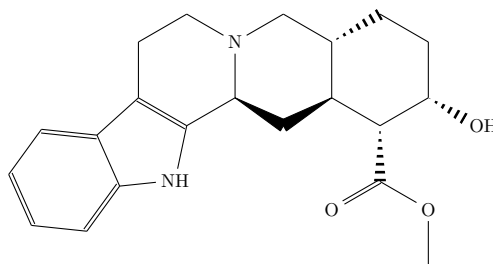


Figure 2: yohimbina

Tra i tanti trattamenti farmacologici si può trovare una molecola di origine vegetale, la yohimbina (Fig.2). Questa molecola è un α -bloccante centrale e periferico naturale, presente nell'estratto di *Pausinystalia yohimbe* (K. Schum.) Pierre ex Beille, è un farmaco poco raccomandato dalle linee guida per il trattamento di ED. Secondo una recente review la yohimbina somministrata come tale ha un effetto limitato su ED ma in associazione, per esempio a L-arginina aumenta significativamente la funzione erettile. Come effetti collaterali sono stati riportati casi di priapismo, ipertensione e mal di testa oltre che tachicardia e agitazione [1],[26],[27],[28].

6.1.2 Iniezioni intracavernose e intrauretrali

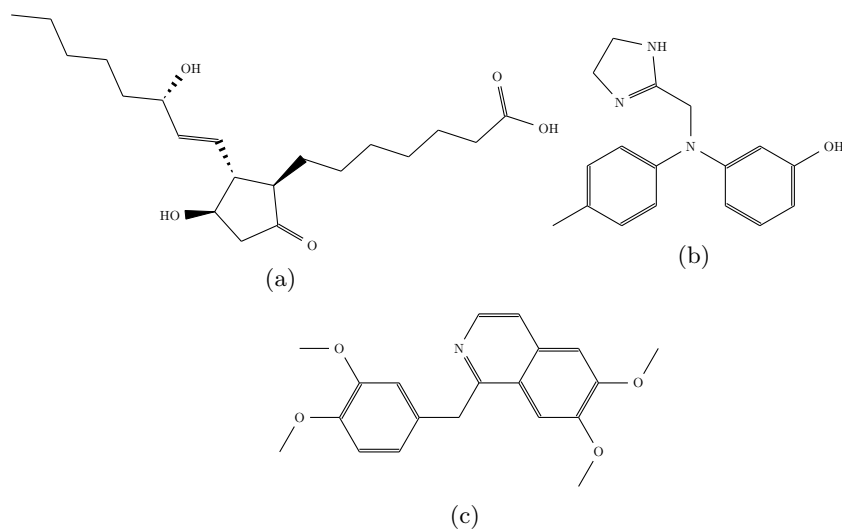


Figure 3: (a) PGE1, (b) fentolamina, (c) papaverine

Le iniezioni penine sono un tipo di trattamento farmacologico introdotto negli anni '80 utilizzando sostanze vasoattive come prostaglandina-E1 (PGE1), fentolamina o papaverina (Fig.3). La prostaglandina E1 lega il recettore accoppiato a proteina G della membrana delle cellule del SMC, attivando AC, stimolando la formazione di cAMP. Questa sostanza viene somministrata soprattutto per via intrauretrale (MUSE) e in caso di gravi prostatectomie. Anche la papaverina è una molecola di origine vegetale, prodotta da *Papaverum somniferum* L., è in grado di inibire PDE aumentando la concentrazione di cAMP [29]. In alcuni paesi e in combinazione ad alcuni trattamenti, viene iniettato il peptide intestinale vasoattivo (VIP). Tutte queste sostanze possono essere iniettate singolarmente o in associazione tra di loro. Gli effetti collaterali di queste terapie possono essere: priapismo, dolore per il 50% dei pazienti e rischio di fibrosi penina ,soprattutto se dopo lungo trattamento. L'iniezione può anche essere associata a irritazione vaginale del partner [1].

6.1.3 Altri trattamenti

Nel caso in cui le terapie farmacologiche non diano un responso positivo si può intervenire con l'utilizzo di *vacuum constriction device* o con l'impianto chirurgico di di una protesi penina. Il primo consiste in un cilindro collegato a una pompa a vuoto che esercita una pressione negativa sul pene determinando l'erezione, poi bloccata con un anello costrittivo alla base. Questa tecnica non è ritenuta soddisfacente in quanto poco naturale e l'utilizzo di questo dispositivo può indurre la formazione di petecchie, intorpidimento e mancanza di eiaculazione.

Il secondo metodo è quello in assoluto più invasivo, usato come terza linea di trattamento. Può essere semi rigido, di maggior durata più facile da impiantare o gonfiabile che riesce a soddisfare di più i pazienti, viene impiantata una pompa scrotale che fa fluire il fluido da una riserva retro pubica a due cilindri impiantati nel pene [10].

6.2 Integratori

Visitando il mercato e-commerce degli integratori ad uso salutistico che dovrebbero essere d'aiuto in una situazione di ED, si possono trovare molti prodotti con estratti vegetali di dubbia efficacia, non titolati in concentrazione di principio attivo e/o con quantità ininfluenti di droghe vegetali. Potrebbero essere inefficaci in quanto non supportati da evidenze scientifiche, quindi l'assunzione di molti di questi integratori potrebbero portare a sfiduciare l'acquirente al consumo di integratori ad uso salutistico e a ritenerli inefficaci. Molte droghe vegetali utilizzate tradizionalmente non hanno a supporto degli studi e trial clinici che possano determinare evidenze scientifiche a supporto della loro efficacia, la maggior parte degli articoli riporta test in vitro o in vivo, ma difficilmente si trovano adeguati test clinici randomizzati e controllati soprattutto su estratti vegetali meno conosciuti. Il numero di studi comunque è in continua crescita e nel 2018 F. Borrelli et al.[30] in una review sistematica con meta-analisi hanno affermato che *Panax ginseng* e Prelox[®](Picnogenol[®] da *Pinus pinaster* + L-arginina) erano gli unici due prodotti ad avere una documentazione scientifica adeguata per poter confermare la loro azione. Nella medicina tradizionale e ajurvedica vengono spesso utilizzati *P.ginseng* C.A. Meyer, *Triubulus terrestris* L., *Butea superba* Roxb., *Epimedium spp.*, *Securidaca longipedunculata* Fresen., *Piper guineense* Schumach., *Lepidium meyenii* Walp., *Crocus sativus* L. sia per uso interno che topico [31][32]. Secondo la review di K. Leisegang e R. Finelli i composti più presenti nel mercato degli integratori funzionali per la disfunzione erettile sono *P. ginseng*, *T. terrestris*, *Epidemium grandiflorum* C. Morren, *L. meyenii* (Maca), *Ginkgo biloba* L., *Eurycoma longifolia* Jack, e *Pausinystalia johimbe* (K.Schum.) Pierre (yohimbina), e altre sostanze nutraceutiche come il complesso vitaminico B, zinco, tracce di minerali, L-arginina, aspartato e deidroepiandrosterone (DHEA).

7 Estratti vegetali di prima scelta

Nella review di K. Leisegang e R. Finelli vengono presi in esame 2805 trial clinici, rimuovendo i duplicati di studi e quelli a non adeguato rigore scientifico, fino ad analizzarne 24. Questi studi riguardano monopreparati, formulazioni e associazioni di estratti vegetali con composti puri (L-arginina, PABA, glucosamina oligosaccaride, citrullina e α -tocoferolo). Gli studi analizzati nella review trattavano le seguenti droghe: *P.ginseng*, *C. sativus* (in particolare il suo estratto standardizzato Saffron[®]), *T. terrestris*, *P. pinaster* e *L. meyenii*. Viene utilizzato il punteggio di Jadad da 0 a 5 per la meta-analisi, tenendo conto

di vari aspetti determinanti ED. Questo studio riporta che *P. ginseng* migliora lo stato di ED in modo significativo, *P. pinaster* e *L. meyenii* mostrano un risultato positivo mentre *T. terrestris* e Saffron[®] mostrano risultati misti. Per quanto riguarda Saffron[®] non è ipotizzata in letteratura un'azione concreta di *C. sativus* nei confronti di ED, e oltre a questo i risultati degli studi non mostrano sufficiente efficacia in questo ambito. Pycnogenol[®] è un estratto standardizzato ricavato da *P. pinaster*, titolato al 70% in proantocianidine che ne determinano un'azione vasoprotettiva. Non ci sono studi che valutano l'efficacia clinica di estratti non standardizzati di *P. pinaster* per ED, ma per la preparazione Prelox[®], composta da Pycnogenol[®] + L-arginina, esistono due studi clinici randomizzati controllati con un alto rigore scientifico, che affermano un'efficacia di questi sia per migliorare lo stato di ED, sia per allungare la durata dell'erezione [33]. Infine gli studi analizzati per *L. meyenii* non riportano un'efficacia clinica sufficiente, oltre a non dare evidenze per un'azione androgeno-mediata sugli AR (la sua principale azione teorizzata). Comunque in tutti gli studi analizzati sono riportati effetti collaterali, per lo più effetti gastrointestinali e dermatologici. Vengono citati infine principi attivi come la yohimbina da *P. yohimbe* e il più recente il kraussianone da *Selaginella kraussiana* (Kunze) A. Braun [34], un polifenolo recentemente studiato per la sua affinità con PDE5.

7.1 *Panax ginseng*

7.1.1 Descrizione botanica

Panax ginseng C. A. Meyer appartiene alla famiglia delle Araliaceae, questa è una pianta a ombrella perenne con foglie composte palmate, situate all'apice del fusto eretto che dipartono dallo stesso nodo. E' una pianta auto-fecondante, crea piccoli fiori bianchi dal terzo anno di vita, in Corea, nel mese di maggio. Produce dei frutti che sono bacche rosse, ognuna contenente due semi. Le radici bianco giallastro pallido sono divise in grosse radici primarie con 2-5 radici secondarie e radichette terziarie fini. Taglia e forma delle radici dipendono dal tipo di suolo dal clima e dalla disponibilità di nutrienti. Queste vengono raccolte dal quarto al sesto anno di vita. Le radici dai sei anni di vita vengono classificate come rizomi con radici primarie e radichelle, tutte insieme assumono una forma antropomorfa. L'intera radice di solito è lunga 35cm, con un peso di 70-100g fino a 500g. Dal rizoma si formano nuovi germogli che in autunno appassiscono [35]. Nel mercato si possono trovare due diversi tipi di *P. ginseng*, il bianco e il rosso. Questi differiscono per colore, contenuto di ginsenosidi e per il metodo di trasformazione, il primo dopo essere raccolto viene essiccato al sole mentre il secondo viene prima cotto a vapore e successivamente essiccato [36].

7.1.2 Estrazione e principi attivi

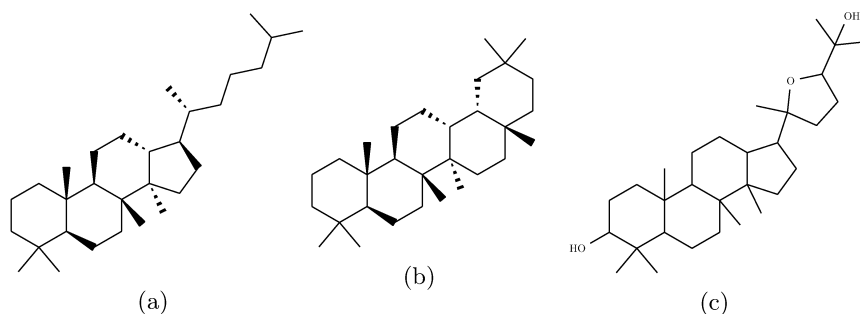


Figure 4: (a) dammarano, (b) oleanano, (c) octillolo

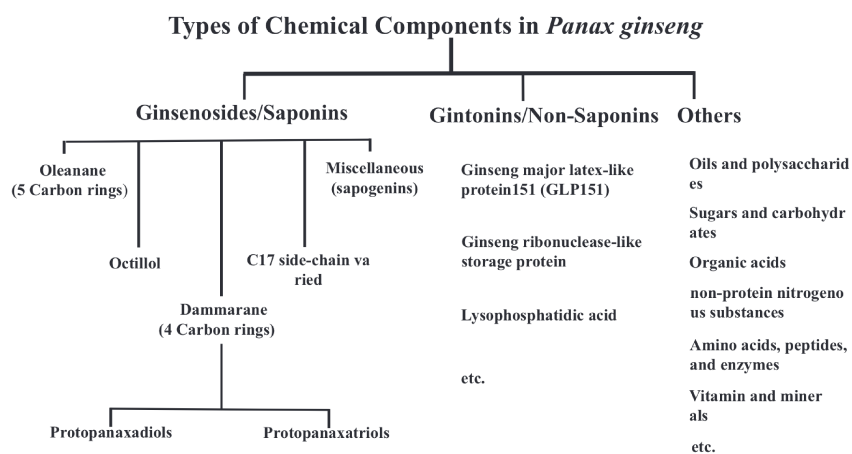


Figure 5: Componenti di *P. ginseng*[38]

I principi attivi di *P. ginseng* vengono estratti con diversi metodi e solventi. I metodi tradizionali per l'estrazione sono il Soxhlet, HRE (heat reflux extraction) e estrazione ultrasuoni assistita (UAE) o sotto agitazione (SAE). Con il primo è possibile estrarre una larga varietà di ginsenosidi (Rb1, Rb2, Rc, Rd, e Rf) utilizzando acqua satura di butanolo, ma gli svantaggi sono un lungo periodo necessario per estrazione e il consumo di molto solvente. Il secondo metodo consiste in una macerazione con alcol 70% ad alta temperatura, con un recupero della parte evaporata tramite condensatore che riversa nel campione originale la parte condensata. Il terzo metodo (SAE) consiste nell'estrazione sotto agitazione, spesso associato ad altre tecniche estrattive. Il metodo UAE, comparato con Soxhlet e HRE, permette di diminuire di 2/3 il tempo di estrazione con un'elevata varietà di ginsenosidi estratti (Rb1, Rb2, Rc, Rd, and

Rf). I metodi più innovativi permettono di essere più ecologici, versatili, selettivi, economici e rapidi, e per l'estrazione di ginsenosidi, vengono usati la PLE (*Pressure Liquid Extraction*) ad alta temperatura e pressione, l'estrazione microonde assistita (MAE), l'estrazione con fluidi supercritici SFE e la PEFE (*Pulsed Electric Field extraction*). Infine si può usare una estrazione a UPE (*Ultra-High Pressure Extraction*) con una pressione superiore ai 100 MPa. L'estrazione PLE permette una resa leggermente maggiore del metodo Soxhlet utilizzando una minore quantità di solvente e minore tempo di estrazione. La tecnica MAE permette l'estrazione di ginsenosidi (Rg1, Re, Rb1, Rc, Rb2, Rb3, and Rd), si ottiene un'alta resa di estrazione a 150W per 15 minuti. La tecnica MAE può essere associata ad alta pressione (HPMAE), questa permette di estrarre una larga varietà (Rg1, Re, Rb1, Rc, Rb2, e Rd) e un'alta quantità di ginsenosidi in modo veloce. Il metodo di estrazione SFE permette l'estrazione in un tempo drasticamente minore rispetto ai metodi tradizionali con l'utilizzo di CO₂ supercritica, ma questa può degradare i ginsenosidi. Il metodo PEFE, permette una resa maggiore dei sistemi tradizionali. L'innovativa tecnica UPE permette l'estrazione da *P. ginseng* con una resa quantitativamente molto alta [37].

Negli estratti di *P. ginseng* si possono trovare tre famiglie di composti chimici: le saponine/ginsenosidi; le gintonine non saponiniche; altri composti organici come zuccheri, oli, acidi organici, enzimi, peptidi e minerali (Fig.5). Le molecole che rappresentano la classe dei ginsenosidi sono le saponine steroidiche, componenti estraibili dalle varie specie di *Panax*. Sono 126 composti con nomi diversi in base alle sostituzioni e alle modifiche dello scheletro di base (es. ginsenoside Rb1). I ginsenosidi si dividono in ginsenosidi a catene laterali C-17, ginsenosidi con scheletro base dammaranico, di cui 66 molecole protopanaxadiolo e 50 molecole protopanaxatriolo, 19 composti dell'acido oleanolico, 15 derivati dell'ocotillolo caratterizzati da un anello furanico nella catena laterale C-17 e 13 miscele di saponine (Fig.4) [38],[39]. Gli altri composti importanti contenuti in *P.ginseng* sono i polisaccaridi (GPS) divisi in glucani (simili all'amido) e pectine, i primi includono destranogalattani e arabinegalattani, mentre i secondi sono maggiormente rappresentati da ramnogalatturonano. Oltre a questi costituenti si possono trovare flavonoidi come il kampferolo, trifolina e panasenoside, amminoacidi, oli volatili costituiti da alcoli sesquiterpenici come panasinsanolo, ginsenolo e senecrassidiolo, idrocarburi sesquiterpenici come panasinsene e neoclovene, poliacetilene, altri costituenti come 10 acidi organici tra cui panaxilolo, panaxidolo e ginsenoine, infine 12 alcaloidi tra cui adenosina, spermina e colina [40],[41].

7.1.3 Effetti salutistici e limiti nell'utilizzo per ED

P. ginseng viene utilizzato nella tradizione come adattogeno e tonico [36] inoltre sugli estratti di questa pianta sono stati effettuati numerosi studi che confermano varie altre attività. Tra queste le più importanti sono quelle utili contro l'ipertensione, lo stress, vari disturbi neurologici, azioni antiinfiammatorie, antiossidanti, antibatteriche, antivirali e fungicide [38]. Un campo in cui viene

studiato *P. ginseng* è la ricerca per verificare l'efficacia di estratti utili contro ED. I ginsenosidi sono in grado di agire sul rilascio di ACh e sulla produzione di cGMP rilassando SMC in maniera significativa. Il complesso modula il rilascio di NO tramite l'attivazione di NOS dell'endotelio e delle fibre nervose perivascolari. L'azione avviene in particolar modo tramite il rilascio neurogenico di NO dalle fibre nervose locali e in secondo luogo dalla via di rilascio endoteliale stimolata per lo più da ACh [31]. L'estratto di *P. ginseng* agisce anche sugli AR determinando una azione mimetica del testosterone, agendo positivamente sulla fertilità e sul desiderio sessuale. Agendo sui recettori steroidei intracellulari potrebbe favorire lo sviluppo di un tumore ormone-dipendente [42]. Sono stati effettuati diversi studi clinici e in vivo sulla farmacocinetica dei composti del ginseng si è osservato come i ginsenosidi Rg1, Re Rh1 e R1 presentano una maggiore biodisponibilità rispetto ai ginsenosidi Ra3, Rb1, Rd, Rg3 e Rh2. Entrando nello specifico i ginsenosidi Rb1 e Re sono in grado di essere agonisti di AR e oltre a questo sono in grado di aumentare la produzione di NO da parte di NOS [42]. Sono stati effettuati diversi studi sull'utilizzo di *P. ginseng* per il trattamento di depressione e ansia e viene riportato che l'effetto della somministrazione del fitococomplesso di Ginseng rosso Coreano (KRG) è comparabile con la l'effetto di fluoroxetina, con il vantaggio di ridurre lo stress ossidativo dato dalla maggiore concentrazione plasmatica di corticosterone e quindi modulando l'infiammazione e l'espressione di BDNF nell'ippocampo. L'insieme dei ginsenosidi riescono ad avere una attività ansiolitica, comparandola a GABA o benzodiazepine. La somministrazione di *P. ginseng* a confronto con le benzodiazepine inibisce meno l'apparato locomotore ma riporta gli effetti favorevoli di queste per quanto riguarda la diminuzione dell'ansia [43]. Sono stati fatti numerosi trials clinici randomizzati in doppio cieco che utilizzando il questionario IIEF (questionario internazionale per l'indice della funzionalità erettile) per la valutazione dell'efficacia del trattamento, questi riportano un miglioramento generale nella disfunzione erettile dopo la somministrazione di estratti di *P. ginseng* [44]. Gli effetti collaterali legati all'utilizzo di estratti di *P. ginseng* possono essere mal di testa, dispepsia, vampate di calore, insonnia e costipazione. Nei casi che superano i tre anni di utilizzo di *P.ginseng* possono manifestarsi atrofia gastrica cronica, aumento della frequenza cardiaca, aumento della pressione sanguigna e rush cutanei [44]. E' affermato come il ginseng abbia interazioni con warfarin, fenelzine e alcol e inoltre sia da consumare con cautela in gravidanza [38],[42].

7.2 L-arginina + pycnogenolo

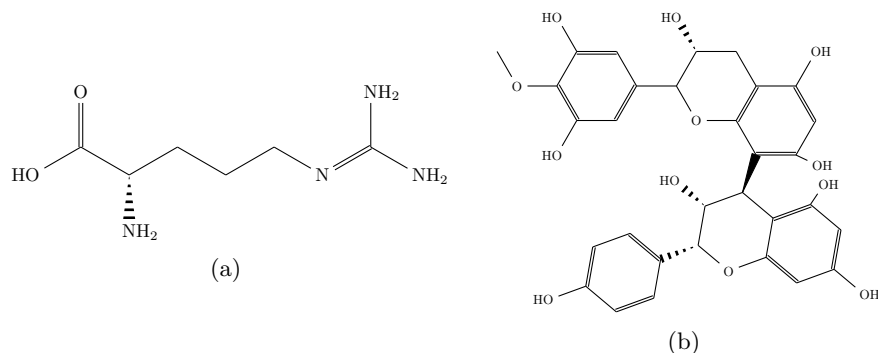


Figure 6: (a) L-arginina, (b) proantocianidina B dimera

7.2.1 Descrizione botanica *Pinus pinaster*

Pinus pinaster Ait. della famiglia delle pinaceae, è una pianta monoica, arborea resinosa, alta fino a 30 m. I rami sono disposti a verticillo rivolti verso l'alto, formando una chioma conica da giovane e larga e ombrelliforme da adulta. La corteccia di colore prima grigiastro poi bruno-rossastra in età adulta, è spessa e profondamente fessurata, a placche irregolari che si staccano in lamine. Le foglie sono aghiformi lunghe 18-20 cm e larghe 2 mm con il margine finemente dentato, riunite in gruppi di 2 avvolte da una guaina. I fiori sono rudimentali, non avvolti da brattee, i microsporofilli hanno numerosi stami squamiformi, spiralati in coni ovoidali, di colore giallo con sfumature rosa. I macrosporofilli hanno squame fertili e squame sterili ognuna con 2 ovuli, spiralate in coni appuntiti di colore giallo. Dopo la fecondazione i coni femminili lignificano trasformandosi in pigne (strobili), portanti i semi. Gli strobili sono leggermente pedunculati e riuniti in gruppi di 2-4, non resinosi di colore bruno rossiccio lucido. Lo strobilo è composto da squame legnose che contengono piccoli semi (pinoli) [45].

7.2.2 Effetti salutistici dell'estratto Picnogenol®

Pycnogenol® (picnogenolo) è un'estratto di natura fenolica di *P. pinaster* standardizzato in una componente di proantocianidine (polimeri di flavan-3-olo) oligomeriche ($n < 5$) corrispondente al 70%. Quindi contiene catechine, taxifolina, procianidine in catene di varia lunghezza formate da unità di catechine ed epicatechine, acidi fenolici e i loro glucosidi [46],[47].

Il picnogenolo negli studi in vitro mostra un'attività vasodilatatoria grazie allo stimolo della risposta di EDR (*endothelium-dependent relaxation*) stimolando la produzione di NO dall'endotelio. Viene riportato come polifenoli e flavonoidi presenti nell'estratto sono in grado di aumentare l'esposizione di geni codificanti NOS a livello dell'endotelio. L'aumento della quantità di NO dovuto

a un aumento di NOS è ricollegato anche a un'attività antiossidante dei fenoli dello stesso picnogenolo che proteggono NO con un'azione scavenger sui radicali. Previene l'ossidazione delle lipoproteine, in particolare le LDL e l'aggregazione piastrinica grazie all'aumento di NO, prevenendo aterogenesi, la formazione di trombie e la protezione del microcircolo. Viene descritta anche la capacità del picnogenolo di inibizione di ACE2 [46]. La mancata escrezione renale di Na provoca un aumento di fattore natriuretico atriale che promuove la resistenza periferica totale, ovvero una vasocostrizione dovuta all'attivazione di renina-angiotensina. Per cause genetiche o per lo stress viene iperattivato il sistema nervoso simpatico, quindi l'azione antiipertensiva del picnogenolo viene dimostrata tramite uno studio in cui viene riportato che l'assunzione di 200 mg/die di picnogenolo riesce a migliorare uno stato di bassa pressione nelle persone soggette a ipertensione, anche inibendo l'enzima ACE2 [48].

7.2.3 Studi clinici per ED

L'associazione del picnogenolo con L-arginina permette un'effetto sinergico per il trattamento di ED. L-arginina è un'amminoacido ottenuto per lo più dalla sintesi metabolica da L-citrullina e negli alimenti assunti nella dieta. Questo amminoacido è l'unico substrato utilizzato da NOS per la produzione di monossido di azoto, è stato dimostrato che l'assunzione di questo migliora stati di ipertensione determinando una vasodilatazione. Più studi clinici riportano che L-arginina in associazione con picnogenolo o yohimbina o adenosina mono-fosfato riescano ad avere un significativo miglioramento dell'IEEF tramite il questionario somministrato alle persone che hanno partecipato allo studio. Gli studi eseguiti usando l'associazione L-arginina + picnogenolo, sono però quelli a più alto rigore scientifico, determinando un miglioramento per ED anche nella durata dell'erezione stessa. Comunque un utilizzo di L-arginina in associazione a picnogenolo, yohimbina, adenosina monofosfato e ornitina potrebbe con molta probabilità migliorare ulteriormente il suo effetto [34]. L-arginina come tale in un'integratore alimentare sa essere molto utile e sicuro nel trattamento a lunga durata di ED [34]. In un RCT condotto da Ledda et al. [49] viene riportato come dopo 6 mesi di trattamento si è ottenuto un incremento di punteggio IIEF-5 fino a $27 \pm 2,1$ rispetto al controllo che è rimasto stabile intorno a 19 ± 3 . In particolare i punteggi del IIEF-5, che si sono maggiormente elevati durante lo studio, sono quelli della soddisfazione sessuale generale, la funzione dell'orgasmo e la soddisfazione durante l'atto. È stato anche osservato durante il trattamento un'aumento significativo di T a livello del circolo plasmatico, da $15,9 \pm 2,3$ a $18,9 \pm 2,6$ nmol/L, e una diminuzione di pressione sanguigna dopo la fine del trattamento [49].

Quantitativamente gli effetti migliorativi per l'erezione sono stati ottenuti con la somministrazione di 1,65 g di L-arginina associati a 120 mg di picnogenolo al giorno nello studio di Stanislavov et al. [22'] e 80 mg di picnogenolo più 2,8 g di L-arginina al giorno nel trial clinico di Ledda et al. [49].

8 Estratti minori e innovativi

8.1 *Tribulus terrestris*

L'ipotetica efficacia dell'utilizzo di *T. terrestris* negli integratori è ricondotto al contenuto di saponine steroidiche a cui viene attribuita un'azione mimetica al T. Si possono estrarre dalle radici di questa pianta diversi composti, tra cui saponine steroidiche, fitosteroli, tannini, terpenoidi e derivati ammidici tra cui β -carboline, amminoacidi e proteine [34],[50]. Nell'organismo avviene la trasformazione in DHEA (predecessore di androgeni), da protodiochine $\geq 45\%$ e protogracilina tramite conversione metabolica di questi. Sono presenti diversi studi clinici contrastanti su un presunto aumento di T, questi studi però al contempo non rispettano un determinato rigore sia per quanto riguarda l'estratto, il titolo e il metodo di estrazione oltre che una non sufficiente comparazione con il placebo portando a risultati discordanti tra loro [51]. Sono stati fatti però degli studi in vivo su topi dove viene riportata una possibile azione di vasodilatazione NO-dipendente che forse potrebbero meglio giustificare questa attività afrodisiaca riportata dalla medicina tradizionale [34]. Detto questo, se l'azione principale dell'estratto dovesse essere sull'aumento di libido, se il soggetto non presenta un deficit di T, potrebbe essere una componente di un integratore poco utile.

8.2 Kraussianone

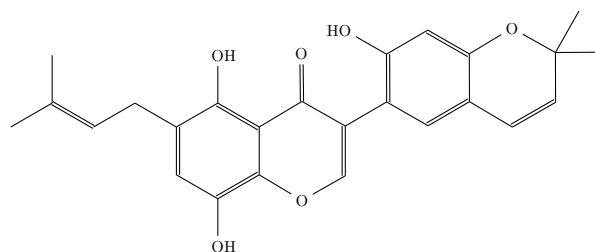


Figure 7: kraussianone 2

In natura sono presenti molecole attive nei confronti di PDE5, il kraussianone ne è un esempio come la caffeina, la berberina, la macunina e l'icarina. In particolare il primo rappresenta una classe di composti polifenolici di natura pirano-isoflavanoidica estratti dalla radice di *E. kraussianum*, una pianta di origine sud-africana, usata tradizionalmente dalle popolazioni locali come afrodisiaca. La molecola kraussianone 2 (Fig.7) (420,46 Da) dovrebbe poter agire da inibitore di PDE5. In uno studio di docking molecolare di Ongaro et al. viene evidenziata l'affinità e selettività di kraussianone 2 per PDE5. La molecola studiata interagisce sugli stessi siti di legame che utilizza sildenafil per legarsi a PDE5, è possibile osservarlo sia dal modello 3D che 2D grazie all'interazione con gli stessi siti lipofili (Val782, Phe786, Phe820) e idrofili (His613, Asn661)

utilizzati da quest'ultima. Questo studio computazionale di binding 3D con PDE dimostra un'affinità della molecola all'enzima di ΔG -11.9 kcal/mol, un valore a cui anche altre molecole si sono avvicinate ma kraussianone 2 riesce ad essere maggiormente selettivo per l'isoforma 5 [52]. Una elevata selettività per la giusta isoforma garantisce che il composto non interagisca con gli altri tipi di PDE. Questi si trovano in distretti diversi del corpo e l'utilizzo di un composto non selettivo potrebbe indurre vasodilatazione lì dove non dovrebbe esserci, dando effetti collaterali anche gravi. Kraussianone in studi su modelli animali è stato messo a confronto con sildenafil danno risultati su ED comparabili con il farmaco già in commercio. Oltre a questa evidenza l'utilizzo di questo composto mostra anche un'azione ipoglicemizzante, non da sottovalutare [53]. Questa molecola sembra essere un punto di partenza per lo sviluppo di una nuova classe di farmaci per il trattamento di ED oppure, se inserita in futuro nell'allegato 1 del ministero della salute, potrebbe diventare un'ottima componente per integratori indicati per migliorare questa funzione corporea.

9 Approccio erboristico

9.1 Migliorare lo stile di vita

Il consiglio salutistico che può dare un erborista può essere maggiormente efficace con la conoscenza approfondita del cliente. Per quanto riguarda l'aiuto nella regolazione fisiologica per il miglioramento della funzione erettile, deve esserci prima della vendita di un integratore utile, la conoscenza del cliente e un consiglio sul benessere più ampio con l'obbiettivo di migliorare il suo stile di vita. Il primo consiglio salutistico utile da poter dare è quello di svolgere uno stile sano ed equilibrato. Migliorare lo stile di vita porta anche a migliorare il punteggio IIEF in tutti i soggetti, questo grazie a un miglioramento di numerosi parametri metabolici. Si può migliorare lo stile di vita partendo dal controllo della dieta e dell'attività fisica giornaliera, in particolare riesce ad essere utile per persone soggette da obesità, diabete di tipo due, sindromi metaboliche e malattie cardiovascolari. Per quanto riguarda il controllo dell'alimentazione la dieta mediterranea è un'ottima soluzione per riuscire a prevenire ED, grazie al suo equilibrato apporto di macro e micronutrienti per l'assunzione di molti semi, noci, olio d'oliva, frutti di mare, cereali integrali, frutta e verdura [34]. Dopo 6 mesi di questa dieta si riscontra un miglioramento dei parametri per le funzioni endoteliali e dei marker dell'infiammazione. Nel caso di diabete di tipo II questa dieta riesce a prevenire il deterioramento delle funzioni corporee (tra cui ED), soprattutto a confronto con una dieta povera di grassi che, avendo un alto contenuto di proteine e moderato in carboidrati, aumenta la risposta infiammatoria sistemica. Uno stato infiammatorio per esempio indotto da neoplasia, obesità o diabete, riduce l'espressione di NOS e quindi riduce la vasodilatazione, così vengono correlati i marker fisiologici dell'infiammazione con l'alimentazione collegata a ED [34]. Una regolare attività fisica è un ottimo intervento per prevenire

e migliorare la ED, questo tramite una stimolazione endocrina, un aumento di NO, un aumento della pressione sanguigna e la regolazione del glucosio e delle lipoproteine. Interessante come la pratica di alcuni esercizi specifici per il pavimento pelvico e altro esercizio fisico associati a educazione psicosessuale, riescono a migliorare ED in uomini con cardiopatia ischemica o con defibrillatore cardiaco impiantabile [34].

9.2 Precauzioni preventive

La conoscenza del cliente è necessaria anche per poter capire se un prodotto erboristico è una soluzione adeguata per la situazione specifica del soggetto. Prima della vendita del prodotto, sapere se il soggetto che dovrà usufruirne ha determinate patologie o sta già seguendo una terapia farmacologica, è assolutamente raccomandato per la sua sicurezza. Per esempio l'utilizzo di un integratore contenente *P. ginseng* può andare a influire sull'assorbimento di warfarin o fenelzine, oppure se diabetico insulino-dipendente può indurre ipoglicemia, a causa dell'attività ipoglicemizzante di *P. ginseng* associata all'assunzione di insulina [54]. Può essere utile anche sapere se assume farmaci antidepressivi che agiscono sulla via della dopamina o sul re-uptake di serotonina, se ha delle patologie come diabete, malattie cardiovascolari o condizioni di ipertensione, per poter capire se lo stato di ED è di origine mista o se è la conseguenza di altri stati fisiologici, dove il solo miglioramento dello stile di vita e l'assunzione di integratori salutistici non sono sufficienti per riequilibrare le funzioni corporee. L'erborista può consigliare l'aiuto di un medico specialista nel caso in cui ci sia una situazione di ED, non in tarda età e non associata ad altre malattie apparenti, per un rischio di malattie cardiovascolari anche gravi ancora non manifestate (nel caso in cui ci sia una alta concentrazione plasmatica di PRL e bassa di T) [12],[18].

9.3 L'ansia e lo stress in ED

Nel caso in cui la disfunzione sia legata strettamente a situazioni di forte stress e ansia, potrebbe essere un approccio sensato iniziare un percorso con l'utilizzo di estratti a funzione adattogena per aiutare il soggetto nell'essere più lucido per poter affrontare le cause di questo stato. Anche l'accompagnamento con una terapia psicologica con uno specialista può dare molti riscontri positivi per il miglioramento di ED come riportato in letteratura [55]. Come estratto a funzione adattogena *Rhodiola rosea* L. potrebbe essere consigliato grazie alla stimolazione del sistema nervoso, diminuendo stati di depressione, aumentando performance lavorative ed eliminando la fatica e stanchezza. Oltre a questo ha anche un'azione cardioprotettiva utile per ED associata a una malattia cardiovascolare [56]. Dallo studio dell'estratto di *R. rosea* è emerso il suo potere di inibizione di monoamminoossidasi (MAO) A e B, MAO A più selettive per serotonina mentre MAO B più selettive per la dopamina. L'estratto è in grado di inibire in modo non selettivo le MAO ma in questo modo viene aumentata la concentrazione sia di dopamina che di serotonina, dopamina che influisce

positivamente sulla funzione erettile e serotonina che per lo più influisce negativamente [57]. Da non sottovalutare anche l'attività ansiolitica di *P. ginseng*, che può avere un'azione sinergica per il miglioramento dello stato di ED se di causa psicogenica [58],[59].

9.4 L'integratore nutraceutico

Un buon integratore per la disfunzione erettile, sostenuto da evidenze scientifiche, può contenere *P. ginseng* e/o Picnogenol[®] + L-arginina. Per quanto riguarda il ginseng, in molte review viene riportato che l'effetto nei confronti di ED avviene con un dosaggio da 0,4-6 g/die, quello più usato è di 3 g/die, il titolo in ginsenosidi non viene mai riportato, in articoli non su ED viene riportato l'utilizzo dell'estratto di ginseng standardizzato G115 che contiene il 4% di ginsenosidi [30],[44],[61],[62]. Per quanto riguarda un integratore contenente invece Picnogenol[®] e L-arginina, viene riportato da Borrelli et al. si manifesta un'azione sinergica con una quantità di L-arginina intorno a 1,65 g/die e picnogenolo intorno a 120 mg/die [30],[33].

Tenendo in considerazione l'efficacia delle droghe vegetali dovuta principalmente all'azione sinergica dell' fitocomplesso, in futuro sarebbe molto interessante studiare in modo più approfondito il contenuto nell'estratto di *P. ginseng* e, tramite la purificazione delle sue componenti, capire come queste si legano ai target fisiologici e magari ipotizzare un miglioramento strutturale per essere rese più attive e sicure. Potrebbe essere interessante invece nel breve periodo la realizzazione di un prodotto contenente sia *P. ginseng* che Picnogenol[®] e L-arginina e eseguire degli studi su questo. In questo momento sono presenti degli articoli in letteratura che confermano l'attività degli estratti sopracitati, ma potrebbero esserci droghe vegetali innovative o della tradizione ancora da studiare che realmente potrebbero avere una forte efficacia per ED.

10 Bibliografia

References

- [1] Albersen, Maarten, et al. "The future is today: emerging drugs for the treatment of erectile dysfunction." *Expert opinion on emerging drugs* 15.3 (2010): 467-480.
- [2] Yiee, Jenny H., and Laurence S. Baskin. "Penile embryology and anatomy." *TheScientificWorldJOURNAL* 10 (2010): 1174-1179.
- [3] Porst, Hartmut, and Ira D. Sharlip. "Anatomy and physiology of erection." *Standard practice in sexual medicine* (2006): 31-42.

- [4] Lue, Tom F. "Neurogenic erectile dysfunction." *Clinical Autonomic Research* 11.5 (2001): 285-294.
- [5] Robert C. Dean, Tom F. Lue, *Physiology of Penile Erection and Pathophysiology of Erectile Dysfunction*, Urologic Clinics of North America, Volume 32, Issue 4, 2005, Pages 379-395, ISSN 0094-0143
- [6] Burnett, Arthur L. "Nitric oxide regulation of penile erection: biology and therapeutic implications." *Journal of andrology* 23.5 (2002): S20-S26.
- [7] Lue, Tom F. "Erectile dysfunction." *New England journal of medicine* 342.24 (2000): 1802-1813.
- [8] Chitale, K., R. Clinton Webb, and T. M. Mills. "The ups and downs of Rho-kinase and penile erection: upstream regulators and downstream substrates of rho-kinase and their potential role in the erectile response." *International journal of impotence research* 15.2 (2003): 105-109.
- [9] Christ, George J., and Tom Lue. "Physiology and biochemistry of erections." *Endocrine* 23.2 (2004): 93-100.
- [10] Shamloul, Hussein Ghanem, *Erectile dysfunction*, The Lancet, Volume 381, Issue 9861, 2013, Pages 153-165, ISSN 0140-6736.
- [11] Thomas C, Konstantinidis C. Neurogenic Erectile Dysfunction. Where Do We Stand?. *Medicines (Basel)*. 2021;8(1):3. Published 2021 Jan 7.
- [12] Zeitlin SI, Rajfer J. Hyperprolactinemia and erectile dysfunction. *Rev Urol*. 2000;2(1):39-42.
- [13] Rastrelli, Giulia, Giovanni Corona, and Mario Maggi. "The role of prolactin in andrology: what is new?." *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders* 16.3 (2015): 233-248.
- [14] ORIGINAL RESEARCH-ENDOCRINOLOGY: Hypoprolactinemia: A New Clinical Syndrome in Patients with Sexual Dysfunction.

- [15] Corona, Giovanni, et al. "Low prolactin is associated with sexual dysfunction and psychological or metabolic disturbances in middle-aged and elderly men: the European Male Aging Study (EMAS)." *The journal of sexual medicine* 11.1 (2014): 240-253.
- [16] Nicholas, Linda, Karon Dawkins, and Robert N. Golden. "Psychoneuroendocrinology of depression: prolactin." *Psychiatric Clinics of North America* 21.2 (1998): 341-358.
- [17] Armario, Antonio, et al. "Acute stress markers in humans: response of plasma glucose, cortisol and prolactin to two examinations differing in the anxiety they provoke." *Psychoneuroendocrinology* 21.1 (1996): 17-24.
- [18] Corona G, Rastrelli G, Boddi V, Monami M, Melani C, Balzi D, Sforza A, Forti G, Mannucci E, Maggi M. Prolactin levels independently predict major cardiovascular events in patients with erectile dysfunction. *Int J Androl*. 2011 Jun;34(3):217-24.
- [19] Alessandra Graziottin, *Libido: the biologic scenario, Maturitas, Volume 34, Supplement 1, 2000, Pages S9-S16, ISSN 0378-5122*
- [20] Terentes-Printzios, D., Ioakeimidis, N., Rokkas, K. et al. Interactions between erectile dysfunction, cardiovascular disease and cardiovascular drugs. *Nat Rev Cardiol* 19, 59–74 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41569-021-00593-6>.
- [21] Calogero, Aldo E., et al. "Epidemiology and risk factors of lower urinary tract symptoms/benign prostatic hyperplasia and erectile dysfunction." *The Aging Male* 22.1 (2019): 12-19.
- [22] Glina, Sidney, and Felipe Placco Araujo Glina. "Pathogenic mechanisms linking benign prostatic hyperplasia, lower urinary tract symptoms and erectile dysfunction." *Therapeutic Advances in Urology* 5.4 (2013): 211-218.
- [23] Roehrborn CG. Lower urinary tract symptoms, benign prostatic hyperplasia, erectile dysfunction, and phosphodiesterase-5 inhibitors. *Rev Urol*. 2004;6(3):121-127.

- [24] Hatzimouratidis K. A review of the use of tadalafil in the treatment of benign prostatic hyperplasia in men with and without erectile dysfunction. *Ther Adv Urol*. 2014 Aug;6(4):135-47.
- [25] Hatzimouratidis K, Amar E, Eardley I, Giuliano F, Hatzichristou D, Montorsi F, et al. Guidelines on male sexual dysfunction: Erectile dysfunction and premature ejaculation. *Eur Urol*. 2010 Feb 20.
- [26] Guay, A. T., et al. "Yohimbine treatment of organic erectile dysfunction in a dose-escalation trial." *International journal of impotence research* 14.1 (2002): 25-31.
- [27] Pittler, M. H., K. Schmidt, and E. Ernst. "Adverse events of herbal food supplements for body weight reduction: systematic review." *obesity reviews* 6.2 (2005): 93-111.
- [28] Wibowo, Dwi Nanda Satriyo Arif, Doddy Moesbadianto Soebadi, and Mohammad Ayodhia Soebadi. "Yohimbine as a treatment for erectile dysfunction: A systematic review and meta-analysis." *Turkish Journal of Urology* 47.6 (2021): 482-488.
- [29] Belew, Daniel, Zachary Klaassen, and Ronald W. Lewis. "Intracavernosal injection for the diagnosis, evaluation, and treatment of erectile dysfunction: a review." *Sexual medicine reviews* 3.1 (2015): 11-23.
- [30] Borrelli, Francesca, et al. "Herbal dietary supplements for erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis." *Drugs* 78.6 (2018): 643-673.
- [31] Ho, Christopher CK, and Hui Meng Tan. "Rise of herbal and traditional medicine in erectile dysfunction management." *Current urology reports* 12.6 (2011): 470-478.
- [32] Saxena, Ashwin, et al. "Erectile dysfunction: A review and herbs used for its treatment." *International Journal of Green Pharmacy (IJGP)* 6.2 (2012).
- [33] R. STANISLAVOV V. NIKOLOVA (2003) Treatment of Erectile Dysfunction with Pycnogenol and L-arginine, *Journal of Sex Marital Therapy*, 29:3, 207-213.

- [34] Leisegang, Kristian, and Renata Finelli. "Alternative medicine and herbal remedies in the treatment of erectile dysfunction: A systematic review." *Arab Journal of Urology* 19.3 (2021): 323-339.
- [35] CHOI, Kwang-tae. "Botanical characteristics, pharmacological effects and medicinal components of Korean Panax ginseng CA Meyer." *Acta Pharmacologica Sinica* 29.9 (2008): 1109-1118.
- [36] Majid, Alyaa. "Panax ginseng—a review." *University of Thi-Qar Journal of Science* 7.1 (2019): 96-102.
- [37] Jegal, Jonghwan, Eun Ju Jeong, and Min Hye Yang. "A review of the different methods applied in ginsenoside extraction from Panax ginseng and Panax quinquefolius roots." *Natural Product Communications* 14.9 (2019): 1934578X19868393.
- [38] Ratan, Zubair Ahmed, et al. "Pharmacological potential of ginseng and its major component ginsenosides." *Journal of ginseng research* 45.2 (2021): 199-210.
- [39] Wen-zhi Yang, Ying Hu, Wan-ying Wu, Min Ye, De-an Guo, Saponins in the genus Panax L. (Araliaceae): A systematic review of their chemical diversity, *Phytochemistry*, Volume 106, 2014, Pages 7-24, ISSN 0031-9422.
- [40] Liu, Hanbing, et al. "Chemical constituents of Panax ginseng and Panax notoginseng explain why they differ in therapeutic efficacy." *Pharmacological research* 161 (2020): 105263.
- [41] Kim, Dong-Hyun. "Chemical diversity of Panax ginseng, Panax quinquefolium, and Panax notoginseng." *Journal of ginseng research* 36.1 (2012): 1.
- [42] Park, Joonwoo, et al. "Effects of ginseng on two main sex steroid hormone receptors: estrogen and androgen receptors." *Journal of Ginseng Research* 41.2 (2017): 215-221.
- [43] Murphy, Laura L., and TONY JER-FU LEE. "Ginseng, sex behavior, and nitric oxide." *Annals of the New York Academy of Sciences* 962.1 (2002): 372-377.

- [44] Kim, Young-Sook, et al. "Safety analysis of panax ginseng in randomized clinical trials: a systematic review." *Medicines* 2.2 (2015): 106-126.
- [45] *Acata plantarum*, scheda botanica.
<https://www.floraitaliae.actaplantarum.org/viewtopic.php?t=10542>
- [46] Fitzpatrick, David F.; Bing, Bettye; Rohdewald, Peter Endothelium-Dependent Vascular Effects of Pycnogenol, *Journal of Cardiovascular Pharmacology*: October 1998 - Volume 32 - Issue 4 - p 509-515.
- [47] Irvani S, Zolfaghari B. Pharmaceutical and nutraceutical effects of Pinus pinaster bark extract. *Res Pharm Sci*. 2011;6(1):1-11.
- [48] Tabassum N, Ahmad F. Role of natural herbs in the treatment of hypertension. *Pharmacogn Rev*. 2011;5(9):30-40.
- [49] Ledda, Andrea, et al. "Investigation of a complex plant extract for mild to moderate erectile dysfunction in a randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-arm study." *BJU international* 106.7 (2010): 1030-1033.
- [50] Ștefănescu, Ruxandra, et al. "A comprehensive review of the phytochemical, pharmacological, and toxicological properties of *Tribulus terrestris* L." *Biomolecules* 10.5 (2020): 752.
- [51] Neychev V, Mitev V. Pro-sexual and androgen enhancing effects of *Tribulus terrestris* L.: Fact or Fiction. *J Ethnopharmacol*. 2016 Feb 17;179:345-55.
- [52] Alberto Ongaro, Giuseppe Zagotto, Maurizio Memo, Alessandra Gianoncelli Giovanni Ribaudo (2021) Natural phosphodiesterase 5 (PDE5) inhibitors: a computational approach, *Natural Product Research*, 35:10, 1648-1653.
- [53] Pavan, Valeria, et al. "The old made new: natural compounds against erectile dysfunction." *Archiv der Pharmazie* 348.9 (2015): 607-614.
- [54] Yee, Amy Ting Shy, and Lee Tiong Chan. "Effectiveness of Ginseng in Treating Erectile Dysfunction: A Review Paper." *Open Access Library Journal* 8.10 (2021): 1-17.

- [55] Althof, Stanley E., and Miki Wieder. "Psychotherapy for erectile dysfunction." *Endocrine* 23.2 (2004): 131-134.
- [56] Panossian, Alexander, G. Wikman, and Jerome Sarris. "Rosenroot (*Rhodiola rosea*): traditional use, chemical composition, pharmacology and clinical efficacy." *Phytomedicine* 17.7 (2010): 481-493.
- [57] Van Diermen, Daphné, et al. "Monoamine oxidase inhibition by *Rhodiola rosea* L. roots." *Journal of ethnopharmacology* 122.2 (2009): 397-401.
- [58] Wang, Guoli, et al. "Rb1, the primary active ingredient in *Panax ginseng* CA Meyer, exerts antidepressant-like effects via the BDNF-TrkB-CREB pathway." *Frontiers in pharmacology* (2019): 1034.
- [59] de Oliveira Zanuso, Bárbara, et al. "Panax ginseng and aging related disorders: A systematic review." *Experimental Gerontology* (2022): 111731.
-
- [60] Saxena, Ashwin, et al. "Erectile dysfunction: a review and herbs used for its treatment." *International Journal of Green Pharmacy* 6.2 (2012): 109.
- [61] Jang, Dai-Ja, et al. "Red ginseng for treating erectile dysfunction: a systematic review." *British journal of clinical pharmacology* 66.4 (2008): 444-450.
- [62] Anna R. Bilia, Maria C. Bergonzi, The G115 standardized ginseng extract: an example for safety, efficacy, and quality of an herbal medicine, *Journal of Ginseng Research*, Volume 44, Issue 2, 2020, Pages 179-193.