

NUTRACEUTICA: IL PUNTO DI VISTA DELLA SIAMS (Società Italiana di Andrologia e Medicina della Sessualità)

Giovanni Corona¹, Alberto Ferlin²

¹Presidente Eletto SIAMS

²Presidente SIAMS

Introduzione

Il termine “nutraceutica” è un neologismo derivante da “nutrizione” e “farmaceutica”, coniato nel 1989 dal Dr. Stephen De Felice per descrivere “un alimento o parte di esso che determina benefici sulla salute generale, inclusi prevenzione e/o trattamento di malattie” [1]. I nutraceutici comprendono oggi numerosi prodotti. Tra questi, quelli maggiormente studiati per i possibili effetti positivi sono i derivati vegetali (fitoterapici). Le preparazioni farmaceutiche a base di erbe si compongono di radici, semi, polline, corteccia o frutta, da soli o in combinazione [2]. Molti estratti botanici ed erbe, come il ginseng, l'aglio, la cipolla, ecc., possiedono proprietà nutraceutiche [1]. I nutraceutici possono essere assunti sia introducendo nella dieta gli alimenti funzionali, sotto forma di cibo semplice o di cibo arricchito di uno specifico principio attivo, sia come integratori alimentari in formulazioni liquide, in compresse o in capsule. Il mercato globale di queste sostanze è in continua crescita, con un fatturato di oltre 30 miliardi di dollari solo negli Stati Uniti [3].

Diverse sostanze contenute nei principali nutraceutici attualmente disponibili in commercio possono interferire con la funzione ipotalamo-ipofisi-testicolo, direttamente con la spermatogenesi, sulle ghiandole accessorie del tratto riproduttivo o con la funzione erettile con possibili benefici sull'equilibrio ormonale, sulla fertilità, sulle prestazioni sessuali e sulla salute prostatica [3]. Verranno di seguito analizzate le principali evidenze cliniche disponibili inerenti l'efficacia dei nutraceutici nel trattamento delle più importanti patologie andrologiche. In particolare tre grandi aree verranno esaminate: la fertilità, la sessualità e le patologie prostatiche.

Per meglio caratterizzare sotto il profilo scientifico le evidenze attualmente disponibili, verranno utilizzati criteri comunemente usati in ambito endocrinologico e precedentemente validati [4]. Il grado (1) indica una forte raccomandazione ed è associato con la frase “si raccomanda”; il grado (2) indica una raccomandazione debole ed è associata con la frase “si suggerisce”. La qualità delle evidenze viene espressa in relazione ad un precodificato sistema di “*bellet points*”: ØØØØ denota una evidenza molto bassa; ØØØØ bassa; ØØØØ moderata; ØØØØ alta [4].

Fertilità

1. Sugeriamo di considerare la frammentazione del DNA spermatico (sDF) come possibile parametro clinico di espressione del danno indotto dai radicali liberi dell'ossigeno (ROS) (2 ØØØØ).
2. Sugeriamo l'uso di antiossidanti in pazienti con infertilità di coppia idiopatica in presenza di documentata alterazione dei parametri seminali e alterata sDF dopo approfondito iter diagnostico (2 ØØØØ).

Evidenze

L'infertilità maschile rappresenta una frequente condizione clinica con una prevalenza stimata attorno al 7% della popolazione [5]. Nonostante tali dati, purtroppo, l'eziologia

del problema rimane sconosciuta, in circa il 50% dei casi [5]. Obesità, sindrome metabolica, abuso di alcool e fumo ed esposizione a tossici ambientali sembrano giocare un ruolo determinante [6]. In tali condizioni spesso concomita un processo infiammatorio cronico che si traduce in un incremento delle concentrazioni seminali dei ROS [5, 7]. I ROS possono essere generati attraverso processi endogeni o esogeni e possono determinare un danno della membrana plasmatica degli spermatozoi contribuendo ad una alterazione della motilità e della qualità seminale [5, 7]. Inoltre, dati di metanalisi dimostrano come i livelli seminali dei ROS si associano in modo inverso al successo delle tecniche di fecondazione assistita [8]. La frammentazione del DNA spermatico (SDF) rappresenta un parametro di laboratorio di secondo livello che può affiancare la valutazione dei parametri seminali convenzionali in alcune situazioni cliniche (infertilità idiopatica, poliabortività, ripetuti fallimenti delle tecniche di riproduzione assistita) come variabile predittiva aggiuntiva dello stato di fertilità del maschio [7]. La SDF rappresenta un marker di danno dello spermatozoo per cui si ipotizzano tre principali fenomeni: difetti durante la maturazione cromatinica, apoptosi abortiva e attacco ossidativo da parte dei ROS. Pertanto, sebbene un'aumentata SDF possa avere cause diverse dall'aumento di ROS, alcune evidenze correlano i due fenomeni. Inoltre, è opportuno ricordare come la SDF rappresenti un'anomalia genomica che impatta sulla riproduzione sia naturale che assistita [9] ed è correlata positivamente al tasso di aborto [10] e al successo delle tecniche di fecondazione assistita [11]. Alla luce di tali evidenze scientifiche appare non sorprendente come l'utilizzo di sostanze antiossidanti possa essere di giovamento nel trattamento della infertilità maschile idiopatica [5]. Una recente revisione della letteratura ha dimostrato come, quando paragonato ad un gruppo di controllo, l'utilizzo di antiossidanti ed in particolare la loro combinazione possa migliorare la concentrazione e il numero di spermatozoi entro 6 mesi dal trattamento, favorendo la probabilità di indurre gravidanze ad esito positivo [12]. Diverse sono le sostanze antiossidanti comunemente utilizzate per migliorare il liquido e il tasso di fertilità maschile. Tra queste vi sono zinco, acido folico, N-acetilcisteina, Coenzima Q10, vitamine E e C, selenio, carnitine e pentossifillina, con dosaggio e combinazioni variabili [12].

Limiti

Nonostante le evidenze sopra riportate, occorre ricordare che la maggior parte degli studi attualmente disponibili in letteratura presenta una ridotta qualità e che solo pochi di questi è controllato con placebo. La stessa revisione della letteratura, sopra ricordata, conclude sottolineando la presenza di una grande eterogeneità tra gli studi analizzati, con solo 4 piccoli studi randomizzati controllati condotti con criteri di alta qualità [12]. Pertanto è opportuno evidenziare come l'utilizzo di antiossidanti sia da riservare a pazienti con infertilità idiopatica, ove altre cause non siano presenti o precedentemente già trattate e risolte. A tale scopo, la valutazione della SDF può essere di ulteriore aiuto nella identificazione dei pazienti che possano trarre maggiore giovamento da tale tipo di trattamento [7]. Sebbene non vi sia un accordo generale sui cut-off di SDF da considerare, valori superiori al 20% sono accettati dalla gran parte degli autori [7]. Ulteriore limite è rappresentato dalla quasi completa assenza di studi di comparazione tra i diversi antiossidanti e tra loro combinazioni, così come esistono ampie variazioni negli schemi terapeutici riportati in letteratura in termini di dosaggio e durata del trattamento. Non è possibile perciò suggerire schemi terapeutici specifici, né indicare tassi di successo in termini di miglioramento dei parametri seminali e gravidanze.

Sessualità

1. Raccomandiamo di non utilizzare nutraceutici per aumentare i livelli di testosterone (1 ØØØØ).
2. Raccomandiamo di non utilizzare nutraceutici per migliorare il desiderio maschile, la funzione erettile o il riflesso eiaculatorio (1 ØØØØ).
3. Suggeriamo l'uso di yohimbina per migliorare la funzione erettile in pazienti con disfunzione erettile (DE) con prevalente componente psicogena in associazione a terapia sessuologica (2 ØØØØ).

Evidenze

L'utilizzo di prodotti "naturali" per migliorare la performance sessuale rappresenta una pratica insita nella cultura di diverse popolazioni, specie di origine orientale [13]. Tale fenomeno si sta diffondendo rapidamente anche nei Paesi occidentali in virtù della facilità di accesso a tali prodotti. Diverse sostanze vengono comunemente vendute come potenziali stimolanti la funzione sessuale maschile. È opportuno ricordare, tuttavia, che molti prodotti pubblicizzati come stimolanti la funzione sessuale contengono dosi variabili di inibitori della fosfodiesterasi 5 in un'alta percentuale di casi [13]. L'analisi specifica dei singoli preparati esula dallo scopo di questa revisione ed è già stata riassunta altrove [13]. Il *tribulus terrestris* viene venduto come possibile stimolante la produzione di testosterone nell'uomo. In realtà sebbene vi siano piccole evidenze nell'animale da esperimento [13], i dati sull'uomo sono scarsi [13, 14]. Studi recenti controllati con placebo confermano l'inefficacia di questa sostanza nel migliorare la performance sessuale maschile. Viceversa l'utilizzo del deidroepiandrosterone solfato (DHEAS) si associa ad un incremento significativo dei livelli circolanti di testosterone quando paragonato al placebo, a seguito di una verosimile conversione periferica del precursore steroideo [15]. Tuttavia, tale fenomeno non sembra essere sufficiente per determinare un miglioramento della funzione erettile e del desiderio sessuale [15]. Il *Ginseng* rappresenta il più comune nutraceutico utilizzato per migliorare la funzione sessuale maschile. Il meccanismo di azione principale sembra essere legato ad un possibile effetto potenziante la trasmissione del monossido di azoto (NO). Tuttavia studi di metanalisi hanno dimostrato la paucità di evidenze cliniche a supporto di un ruolo concreto nel miglioramento della funzione sessuale maschile [13]. L'unica molecola nutraceutica che ha mostrato una qualche utilità quando paragonata al placebo nel miglioramento della DE è rappresentata dalla yohimbina [13]. Tale sostanza agisce a livello centrale potenziando il desiderio (blocco degli α -2 con aumento del *firing* adrenergico livello del *locus ceruleus*) e perifericamente limitando gli effetti negativi della trasmissione simpato-adrenergica attraverso un blocco degli α -1 post-sinaptici [13,16]. Inoltre è stato ipotizzato anche un ruolo di potenziamento della trasmissione del NO a livello penieno [13, 16]. Uno studio di metanalisi inerente 7 studi placebo-controllati ha mostrato una efficacia superiore rispetto al placebo nel migliorare la funzione erettile [17].

Limiti

Sebbene l'utilizzo dei nutraceutici per migliorare le prestazioni sessuali maschili sia in continuo aumento, le evidenze scientifiche a supporto sono molto limitate. La maggior parte degli studi disponibili non ha un gruppo di controllo e spesso dati promettenti derivanti da studi ottenuti nell'animale da esperimento non sono mai stati replicati nell'uomo. La yohimbina rappresenta una delle poche eccezioni a riguardo ma è opportuno ricordare che la sua efficacia si riduce in presenza di danno endoteliale, limitandone l'uso alle forme di DE con prevalente componente psicogena [16]. Inoltre, tale sostanza è considerata potenzialmente a rischio per effetti collaterali e non è approvata in Italia.

Patologie prostatiche

1. Raccomandiamo di non utilizzare nutraceutici come monoterapia per il trattamento dei sintomi delle basse vie urinarie (LUTS) legati ad ipertrofia prostatica benigna (IPB) (1 ØØØØ).
2. Sugeriamo di considerare l'uso di nutraceutici per il trattamento del dolore pelvico cronico (2 ØØØØ).
3. Raccomandiamo di non utilizzare nutraceutici per il trattamento del carcinoma della prostata (1 ØØØØ).

Evidenze

I dati di metanalisi attualmente disponibili suggeriscono un effetto moderato e significativamente superiore rispetto la placebo di *Pygeum africanum* [18] o *Cernilton/Secale cereale* [19] sui LUTS in pazienti con IPB. Viceversa, l'impiego di *Serenoa repens* [20] non è risultato superiore a placebo, finasteride o tamsulosina nel miglioramento dell'*International Prostatic Symptoms Score* (IPSS). Più recentemente, studi

a breve termine sulla combinazione di agenti fitoterapici, ed in particolare *Serenoa repens* con tamsulosina, hanno mostrato risultati promettenti in tal senso [21]. Una revisione sistematica e metanalisi della letteratura ha evidenziato come l'impiego di fitoterapia ha mostrato un miglioramento del dolore da prostatiti croniche/dolore pelvico cronico significativamente maggiore rispetto al placebo [22]. A differenza di quanto ricordato per le patologie benigne della prostata, non vi sono ad oggi raccomandazioni per l'impiego di nutraceutici nella gestione del cancro della prostata. Alcuni studi hanno riportato che l'impiego di sulforafano (isotiocianato presente nelle crucifere), *Pomi-T* (melograno, curcuma, tè verde e broccoli), *POMx* (estratto di melograno), soia, licopene [19, 20] e curcuma associata a isoflavoni [20] si associa a riduzione o stabilizzazione dei livelli di PSA e ad incremento del "doubling time". Tuttavia, tali studi sono stati condotti su piccole coorti e per breve durata [19, 20].

Limiti

SIAMS condivide le linee guida della *European Association of Urology* (EAU) [2] nel non dare raccomandazioni specifiche sull'impiego della fitoterapia per il trattamento dei LUTS a causa dell'eterogeneità dei prodotti, del quadro normativo limitato e dei limiti metodologici degli studi e delle metanalisi. Si riconosce che la fitoterapia possa avere alcuni effetti benefici sul miglioramento del dolore nei pazienti con dolore pelvico cronico, ma gli studi in merito sono ancora troppo limitati per trarre conclusioni definitive [2].

Conclusioni

Sebbene vi siano alcune evidenze, e talvolta meccanismi fisiopatologici plausibili, per un possibile ruolo dei nutraceutici nel trattamento delle principali patologie andrologiche in determinati sottogruppi di pazienti, è opportuno riconoscere che i dati attuali sono derivati da studi condotti con prodotti eterogenei, schemi terapeutici molto dissimili in termini di dosaggi e durata, con importanti limiti metodologici e su coorti relativamente piccole. Molto spesso inoltre i preparati disponibili in commercio sono formati da un mix di diverse sostanze, rendendo difficile evidenziare un possibile ruolo specifico per ogni singolo nutraceutico. Sono necessari pertanto ulteriori studi, rigorosi e su più ampie popolazioni per meglio caratterizzare l'utilizzo di questi prodotti in ambito uro-andrologico, anche per chiarire su quali sottogruppi di pazienti essi potrebbero avere un ruolo in monoterapia o in associazione alle terapie convenzionali.

Bibliografia

- [1] Brower V. A nutraceutical a day may keep the doctor away. *EMBO Rep.* 2005; 6: 708-11.
- [2] Gravas S, Bach T, Bachmann A, Drake M, Gacci M, Gratzke C, Madersbacher S, Mamoulakis C, Tikkinen KAO, Karavitakis M, Malde S, Sakkalis V, Umbach R. Online EAU Guidelines on Treatment of Non-neurogenic Male LUTS 2017 (<http://uroweb.org/>)
- [3] Cui T, Kovell RC, Brooks DC, Terlecki RP. A Urologist's Guide to Ingredients Found in Top-Selling Nutraceuticals for Men's Sexual Health. *J Sex Med.* 2015; 12: 2105-17.
- [4] Swiglo BA, Murad MH, Schünemann HJ, Kunz R, Vigersky RA, Guyatt GH, Montori VM. A case for clarity, consistency, and helpfulness: state-of-the-art clinical practice guidelines in endocrinology using the grading of recommendations, assessment, development, and evaluation system. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93: 666-73.
- [5] Krausz C. Male infertility: pathogenesis and clinical diagnosis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2011; 25: 271-85.
- [6] Gabrielsen JS, Tanrikut C. Chronic exposures and male fertility: the impacts of environment, diet, and drug use on spermatogenesis. *Andrology.* 2016; 4: 648-61.
- [7] Ferlin A, Foresta C. New genetic markers for male infertility. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2014; 26: 193-8.
- [8] Agarwal A, Allamaneni SS, Nallella KP, George AT, Mascha E. Correlation of reactive oxygen species levels with the fertilization rate after in vitro fertilization: a qualified meta-analysis. *Fertil Steril.* 2005; 84: 228-31.
- [9] Tamburrino L, Marchiani S, Montoya M, Elia Marino F, Natali I, Cambi M, Forti G, Baldi E, Muratori M. Mechanisms and clinical correlates of sperm DNA damage. *Asian J Androl.* 2012; 14: 24-31.
- [10] Robinson L, Gallos ID, Conner SJ, Rajkhowa M, Miller D, Lewis S, Kirkman-Brown J, Coomarasamy A. The effect of sperm DNA fragmentation on miscarriage rates: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod.* 2012; 27: 2908-17.
- [11] Osman A, Alsomait H, Seshadri S, El-Toukhy T, Khalaf Y. The effect of sperm DNA fragmentation on live birth rate after IVF or ICSI: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biomed Online.* 2015; 30: 120-7.
- [12] Showell MG, Mackenzie-Proctor R, Brown J, Yazdani A, Stankiewicz MT, Hart RJ. Antioxidants for male subfertility. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014; CD007411.
- [13] Cui T, Kovell RC, Brooks DC, Terlecki RP. A Urologist's Guide to Ingredients Found in Top-Selling Nutraceuticals for Men's Sexual Health. *J Sex Med.* 2015; 12: 2105-17.
- [14] Kamenov Z, Fileva S, Kalinov K, Jannini EA. Evaluation of the efficacy and safety of *Tribulus terrestris* in male sexual dysfunction-A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Maturitas.* 2017; 99:20-26.

- [15] Corona G, Rastrelli G, Giagulli VA, Sila A, Sforza A, Forti G, Mannucci E, Maggi M. Dehydroepiandrosterone supplementation in elderly men: a meta-analysis of placebo-controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013; 98: 3615-26.
- [16] Filippi S, Luconi M, Granchi S, Natali A, Tozzi P, Forti G, Ledda F, Maggi M. Endothelium-dependency of yohimbine-induced corpus cavernosum relaxation. *Int J Impot Res.* 2002; 14: 295-307.
- [17] Ernst E, Pittler MH. Yohimbine for erectile dysfunction: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *J Urol.* 1998; 159: 433-6.
- [18] Wilt T, Ishani A, Mac Donald R, Rutks I, Stark G. *Pygeum africanum* for benign prostatic hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002; 1: CD001044.
- [19] Wilt TJ, Macdonald R, Ishani A, Rutks I, Stark G. WITHDRAWN: Cernilton for benign prostatic hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011; 5: CD001042.
- [20] Tacklind J, Macdonald R, Rutks I, Stanke JU, Wilt TJ. *Serenoa repens* for benign prostatic hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012; 12: CD001423.
- [21] Morgia G, Russo GI, Voce S, Palmieri F, Gentile M, Giannantoni A, Blefari F, Carini M, Minervini A, Ginepri A, Salvia G, Vespasiani G, Santelli G, Cimino S, Allegro R, Collura Z, Fragalà E, Arnone S, Pareo RM. *Serenoa repens*, lycopene and selenium versus tamsulosin for the treatment of LUTS/BPH. An Italian multicenter double-blinded randomized study between single or combination therapy (PROCOMB trial). *Prostate.* 2014; 74: 1471-80.
- [22] Anothaisintawee T, Attia J, Nickel JC, Thammakraisorn S, Numthavaj P, McEvoy M, Thakkinstian A. Management of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a systematic review and network meta-analysis. *JAMA.* 2011; 305: 78-86.