



SOCIETÀ ITALIANA
DI ANDROLOGIA

XXVI Congresso Nazionale

Presidente: Vincenzo Gentile

LA SALUTE SESSUALE NEL TERZO MILLENNIO: UN DIRITTO DELL'UOMO E DELLA COPPIA,
UN DOVERE DELL'ANDROLOGO

ROMA
PALAZZO COLONNA
25-27 NOVEMBRE 2010

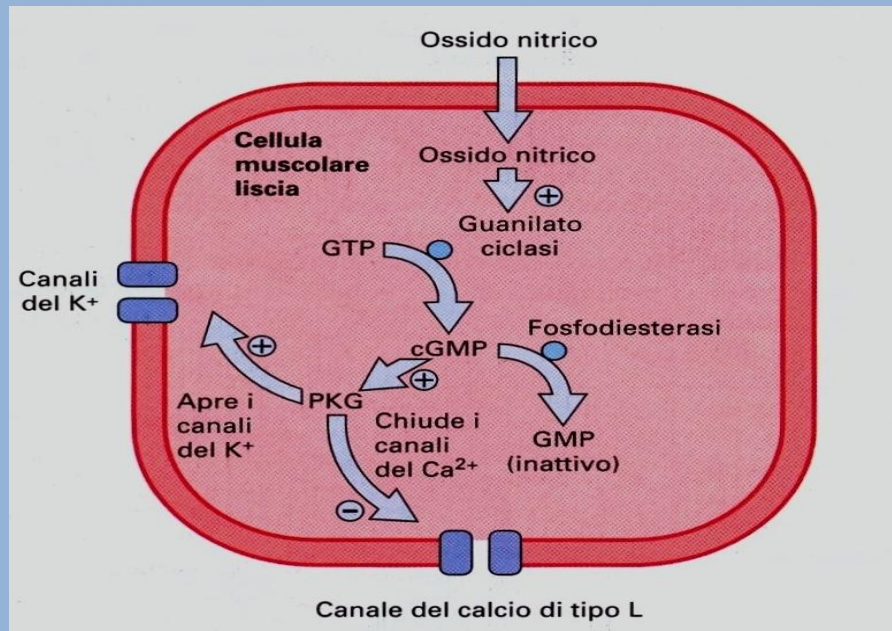


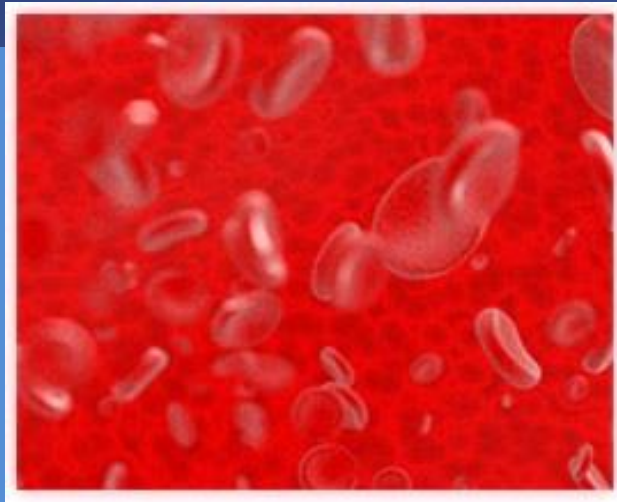
E.GRECO

**L-CITRULLINA E DISFUNZIONE ERETTILE
MASCHILE RISVOLTI FARMACOLOGICI**

FISIOLOGIA DELL'EREZIONE

L'ossido nitrico penetra all'interno della cellula muscolare liscia intracavernosa con attivazione della guanilatociclastasi e produzione di cGMP con conseguente fuoriuscita di Ca^{++} e rilassamento

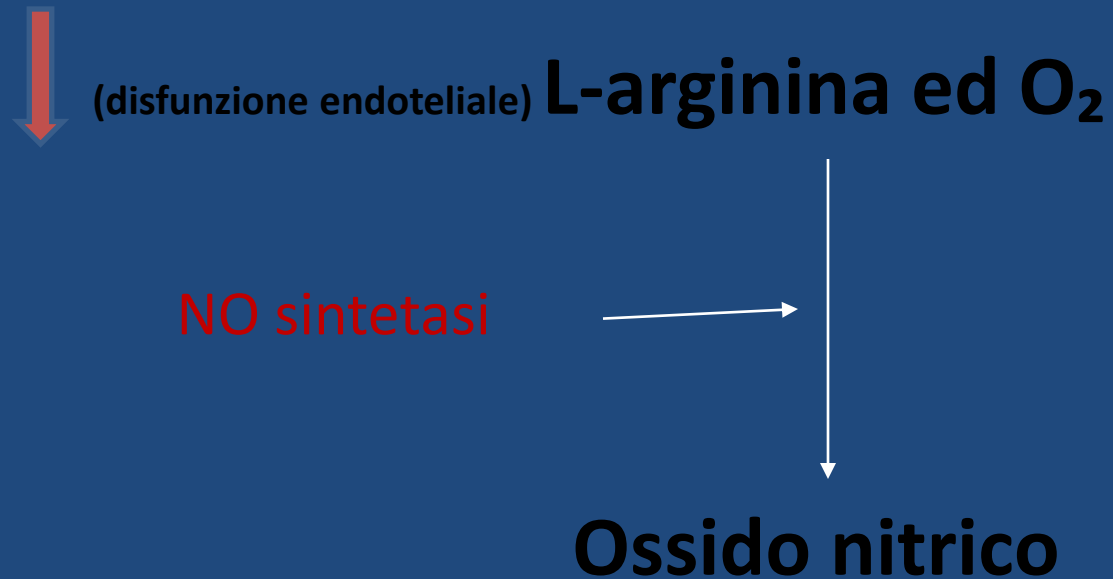




DISFUNZIONE ERETTILE: diminuzione
biodisponibilità ossido nitrico a livello
cellula muscolare liscia intracavernosa

Pertanto una moderna terapia della disfunzione erettile deve essere in grado di innalzare i livelli di ossido nitrico circolante

Meccanismi di produzione dell'ossido nitrico



CONCETTI TEORICI



Metabolismo della L-arginina

- L' amminoacido semiessenziale L-arginina proviene essenzialmente **dalla dieta** in quanto solo il **5-15%** origina dalla sintesi **de novo** (Boger RH et al,2001)
- Dopo somministrazione orale la L-arginina è soggetta ad estensiva **eliminazione** presistemica e sistemica, da parte dei batteri inestinali e dalle arginasi intestinali ed epatiche (Morris SM,2004)
- Uno studio recente evidenzia che dopo la sua somministrazione la L arginina viene metabolizzata in maniera imponente **nel tratto intestinale**(Castillo L,1993)

L-arginina-paradosso

- La somministrazione orale di L-arginina si è dimostrata in grado di aumentare la vasodilatazione NO mediata in diversi studi clinici (Piatti et al. 2001) ma non in tutti (Walker et al 2001)
- Ciò potrebbe essere dovuto ad un inibitore endogeno delle NOS che può spostare la curva substrato-attività delle NOS verso livelli più elevati di arginina (Boger RH et al., 2004)

L-arginina paradosso

- La dimetilarginina asimmetrica(ADMA)è un inibitore endogeno di tutte e tre le isoforme di NOS che generalmente circola a bassi dosaggi nella specie umana(Boeger RH et al.,2004)
- Il rapporto arginina/ADMA può essere pertanto considerato determinante nella produzione di NO da parte delle NOS(Tsikas D et al.,2000)

Quali sono i problemi che si incontrano con la semplice somministrazione di L-arginina?

1° solo 1% disponibile per la NOS (Boger RH et al., 2004)

2° bassa emivita (1h) (Bode-Boger et al., 1998)

3° incapacità modificazione rapporto L-arginina/ADMA
vero modulatore attività NOS

Quali sono i problemi che si incontrano con la somministrazione di L-arginina

3°

Aumento dell'espressione e dell'attività dell'enzima arginasi, già aumentato nella disfunzione endoteliale

4°

Inefficacia nella terapia cronica, in cui i livelli plasmatici diminuiscono (Jeremy RW. 1996)

L-Citrullina ed L-arginina

- L'aminoacido non-essenziale L citrullina non è soggetto ad eliminazione presistemica ma a **metabolismo sistemico**
- **Inibizione delle arginasi**
- La L citrullina è convertita a **Largininosuccinato** dall'enzima argininosuccinato sintetasi e successivamente ad **L-arginina** grazie all'enzima argininosuccinato liasi (Curis E. et al., 2005)
- *Pertanto la L-citrullina può essere considerata un precursore della L-arginina*

STUDIO PROSPETTICO

RANDOMIZZATO: 75 pazienti

- **Gruppo I:** 25 pazienti ai quali è stato somministrato placebo
- **Gruppo II:** 25 pazienti ai quali è stata somministrata L-arginina 1.5 gr 2 volte die
- **Gruppo III:** 25 pazienti ai quali è stata somministrata L-citrullina 3gr due volte al giorno (totale 6 gr die)
- Durata del trattamento 1 mese
- **Analisi statistica dei risultati (SPSS ; Student's t-test)**

Caratteristiche dei pazienti

- Assenza di differenze statisticamente significativa nei 3 gruppi per quanto riguarda:
- Età media (48 ± 6)
- Fattori di rischio vascolare (fumo, colesterolo totale, HDL, LDL, trigliceridi, glicemia, ipertensione, omocisteina, dimetil arginina asimmetrica)
- Body mass index
- Livelli ormonali (test. tot, test. lib, DHEA, DHEAS)

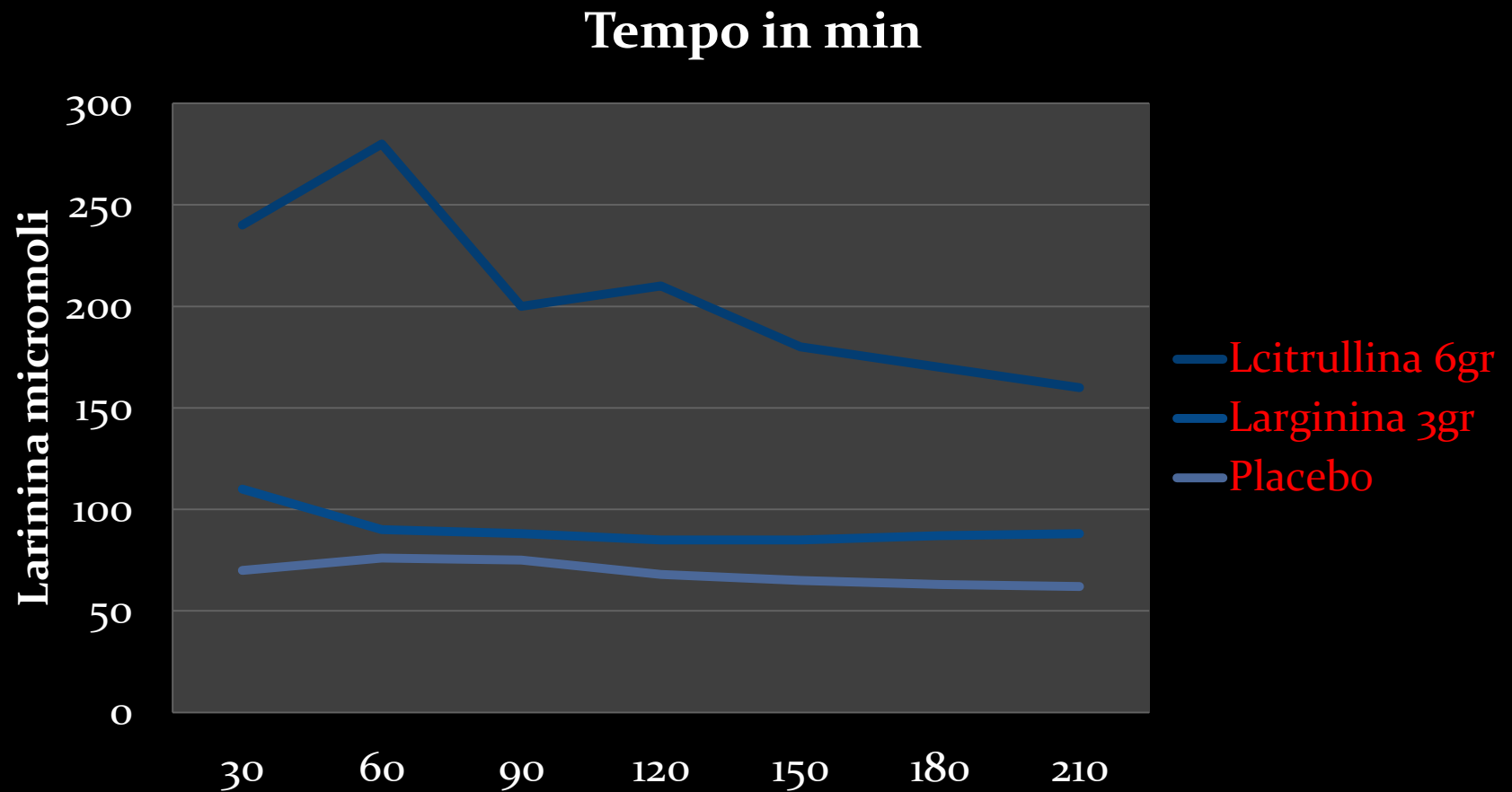
PARAMETRI STUDIATI

- Livelli plasmatici di L-arginina raggiunti (gruppo II e gruppo III)
- Rapporto L-arginina/ADMA
- Escrezione urinaria di nitrati
- Escrezione urinaria di GMPC
- FMD a livello delle arterie cavernose

PARAMETRI FARMACOCINETICI

Sostanze	dosaggio	$C_{max}(\mu\text{mol L}^{-1})$	$T_{max}(\text{h})$	$C_{min}(\mu\text{mol L}^{-1})$
L citrullina	6gr.die	149±42	1.4±0.1	45±5
L-arginina	3gr.die	84± 9	0.7± 0.1	10 ±3
Var.stat.		p<0.01	p<0.01	p<0.01

Concentrazioni L -arginina



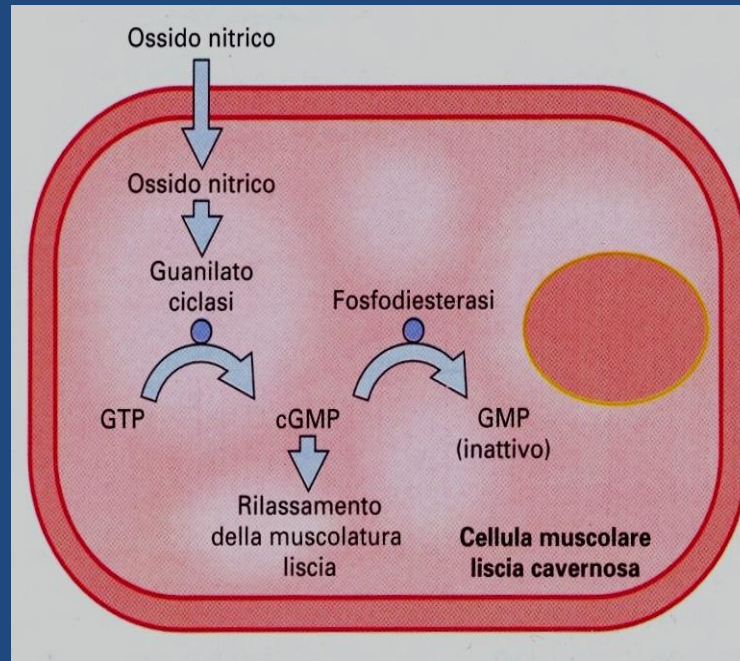
PARAMETRI BIOCHIMICI

PARAMETRI	GRUPPO I (placebo)	GRUPPO II (L-argin.3gr.)	GRUPPO III (L-citrul.6gr.)	Variazioni stat.
Escrezione ur. Nitrati (nmol/mmol creat)	91 ± 10 t ₀ N.S. 93±12 t ₁	90 ± 11.2 t ₀ N.S. 91± 10.5 t ₁	89 ± 10.5 t ₀ p<0.01 133±16 t ₁	N.S
Escrezione ur. GMPC nmol/mmol creat)	38 ± 3.1 t ₀ N.S. 40 ± 2.5	40 ± 2.9 t ₀ N.S. 41±3.1 t ₁	39.3± 2.9 t ₀ p<0.01 59 ± 3.8 t ₁	N.S
L-arginina/ADMA	171 ±7 t ₀ N.S. 174±8 t ₁	183 ±9 t ₀ N.S. 184±7 t ₁	186 ± 8 t ₀ p<0.01 278 ± 14 t ₁	N.S.

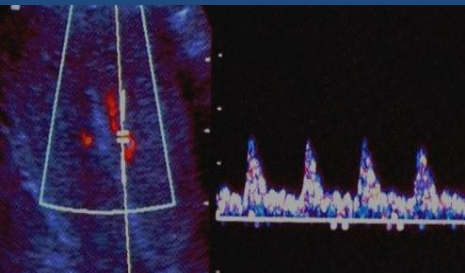
L-citrullina versus L-arginina

- La L citrullina ad alto dosaggio(6gr.die)produce livelli plasmatici più elevati di arginina
- L'emivita è di circa il doppio il che espone le cellule endoteliali per più tempo a tale sostanza
- L'aumento di produzione di NO(escrezione urinaria di nitrati)e la sua bioattività(escrezione urinaria di GMPC)
- Incremento del rapporto arginina/ADMA

L-citrullina: azione centrale sulla neoproduzione del GMPc della cellula liscia intracavernosa



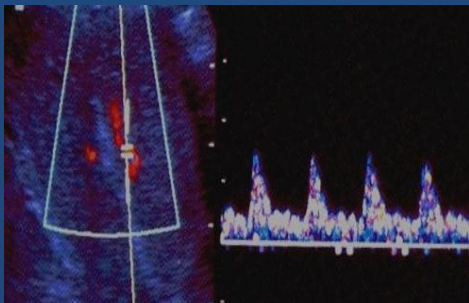
Gli ***inibitori delle fosfodiesterasi 5*** agiscono inibendo il catabolismo del GMPc e pertanto la L- citrullina può essere usata **sinergicamente** in quanto produce un aumento intracellulare di GMPc attraverso **l'attivazione della guanilato ciclasasi NO dipendente**



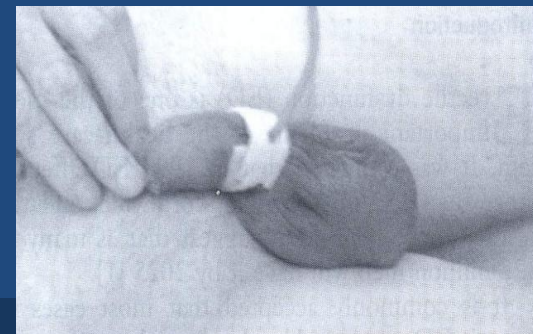
PARAMETRI CLINICI



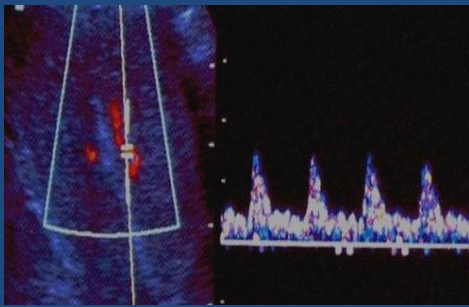
- Penile NO release test (PNORT) è stato designato per valutare la funzione endoteliale peniena (PEF) (Virag, 2004)
- La shear-stress flow mediated vasodilation (FMD) attraverso la via del fosfatidilinositolo 3-chinasi/akt produce continuamente NO allo scopo di mantenere l'erezione



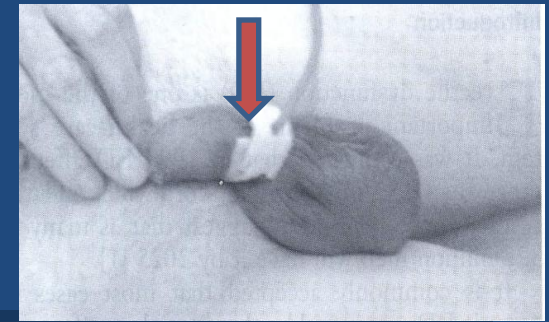
PNORT



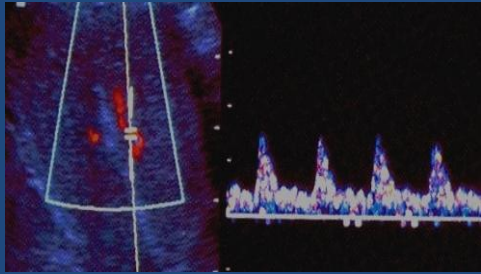
- Paziente a digiuno da 6-8h
- Paziente supino per 10 minuti
- Misurazione del diametro interno di una delle arterie cavernose(BD) mediante E.C.D. con sonda da 13mHz
- Applicazione sul pene di una cuffia di 5cm che viene gonfiata a valori pressori soprasistolici per 5 minuti



PNORT



- Le misurazioni vengono effettuate sopra il margine superiore della cuffia
- Il diametro postocclusivo (POD) viene valutato 60-120s dopo lo sgonfiamento della cuffia
- Vengono effettuate dalle 3 alle 5 misurazioni per ottenere il valore medio
- Viene calcolata la $FMD = (POD - BD) / BD \times 100$
- Incremento 50% FMD (100% sensibilità ; 98.2% specificità Mazo et al, 2006)



PARAMETRI clinici



Parametri	GRUPPO I	GRUPPO II	GRUPPO III	
Diametro basale arteria cavernosa(mm)	0.55±0.16 t ₀ N.S. 0.54±0.18 t ₁	0.57 ± 0.18 t ₀ N.S. 0.56 ± 0.16 t ₁	0.56 ± 0.14 t ₀ N.S. 0.57± 0.15 t ₁	N.S.
Diametro postocclusivo arteria cavernosa(mm)	0.64 ± 0.12 t ₀ N.S. 0.62±0.16 t ₁	0.67 ± 0.18 t ₀ N.S. 0.68±0.15 t ₁	0.66 ± 0.14 t ₀ p<0.001 0.92± 0.23 t ₁	N.S. p<0.001
FMD % (POD-BD)/BDx100	17.82 ± 12 t ₀ N.S. 17.51 ± 11.8 t ₁	17.78 ± 11.5 t ₀ N.S. 17.80 ± 11.7 t ₁	17.75 ± 11.4 t ₀ p<0.001 65 ± 14 t ₁	N.S. p<0.001
IIEF-5 t ₀	7.6±4.2	7.8±4.8	7.4±4.3 p<0.001	N.S.
IIEF-5 t ₁	7.68±4	7.7±4.4	18.5±4	p<0.001

CONCLUSIONI



L-CITRULLINA:RISULTATI BIOCHIMICI

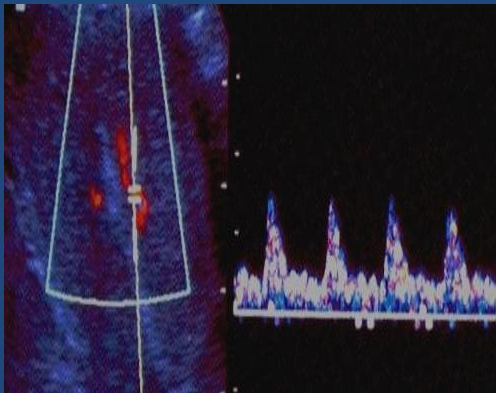
Livelli ematici di L arginina più elevati e prolungati con la citrullina

Miglioramento del rapporto
L arginina/ADMA

Aumento dell'escrezione
Urinaria di nitrati e GMPc

L-CITRULLINA:RISULTATI CLINICI

Miglioramento soggettivo della funzionalità erettile
testata mediante IIEF-5



Miglioramento oggettivo della funzionalità erettile
testata mediante FMV a livello dell'arteria cavernosa
dimostrato mediante eccolor doppler penieno



L-citrullina: nuovi orizzonti terapeutici