

Atorvastatin improves erectile dysfunction in patients initially irresponsive to Sildenafil by the activation of endothelial nitric oxide synthase

Int J Impot Res 2013;25:143–148; DOI: 10.1038/ijir.2012.46

A.A. EL-SISI (1), S.K. HEGAZY (2), K.A. SALEM (3) AND K.S. ABDELKAWY (4)

(1) Professor of Pharmacology and Toxicology, Pharmacology Department, Faculty of Pharmacy, Tanta University, Tanta, Egypt; (2) Associate Professor of Clinical Pharmacy, Clinical Pharmacy Department, Faculty of Pharmacy, Tanta University, Tanta, Egypt; (3) Professor of Urology, Urology Department, Faculty of Medicine, Tanta University, Tanta, Egypt and (4) M. Sc. of Clinical Pharmacy, Tanta University, Clinical Pharmacy Department, Faculty of Pharmacy, Tanta University, Mahalla City, Egypt.

Correspondence to: Dr. K.S. AbdElkawy, M. Sc. of Clinical Pharmacy, Tanta University, Clinical Pharmacy Department, Faculty of Pharmacy, Tanta University, 12 Anees Street, El delta, Mahalla City, Gharbia 11231, Egypt. E-mail: khaledsobhy3@yahoo.com

This study aimed at comparing the effects of atorvastatin and vitamin E on erectile dysfunction in patients initially irresponsive to sildenafil, with investigation into the underlying possible mechanisms. Sixty patients were randomly divided into three groups: the atorvastatin group received 80 mg daily, the vitamin E group received 400 IU daily and the control group received placebo capsules. Patients were examined both before and after 6 weeks of treatment for biochemical tests; superoxide dismutase (SOD), glutathione peroxidase (GPO), C-reactive protein (CRP), interleukin-6 (IL-6), nitric oxide (NO) and endothelial nitric oxide synthase (eNOS) and for erectile function tests; International index of erectile function (IIEF-5) scores and Rigiscan. Both atorvastatin and vitamin E showed a statistically significant GPO increase ($p < 0.05$) and a statistically significant IL-6 decrease ($p < 0.05$). Only atorvastatin showed a statistically significant increase in NO (15.19%, $p < 0.05$), eNOS (20.58%, $p < 0.01$), IIEF-5 score (53.1%, $p < 0.001$) and Rigiscan rigidity parameters ($p < 0.01$), in addition to a statistically significant decrease in CRP (57.9%, $p < 0.01$). However, SOD showed a statistically significant increase only after vitamin E intake (23.1%, $p < 0.05$). Both atorvastatin and vitamin E had antioxidant and anti-inflammatory activities. Although activating eNOS by atorvastatin was the real difference, and expected to be the main mechanism for NO increase and for improving erectile dysfunction. Atorvastatin, but not vitamin E, is a promising drug for sildenafil nonresponders.

L'atorvastatina migliora la disfunzione erettile nei pazienti inizialmente non responsivi al sildenafil tramite l'attivazione della sintasi ossido-nitrica endoteliale

Lo scopo di questo studio fu di comparare gli effetti della atorvastatina e della vitamina E sulla disfunzione erettile nei pazienti inizialmente non responsivi al sildenafil, con una analisi atta a sottolineare i possibili meccanismi. Furono casualmente divisi sessanta pazienti in tre gruppi: un gruppo ricevette 80 mg al giorno di atorvastatina, un gruppo ricevette 400 IU al giorno di vitamina E e un gruppo di controllo ricevette delle capsule di placebo. I pazienti furono esaminati prima e dopo 6 settimane di trattamento con gli esami biochimici per la superossidodismutasi (SOD), la glutatione perossidasi (GPO), la proteina C-reattiva (CRP), l'interleuchina-6 (IL-6), l'ossido nitrico (NO) e la sintasi ossido-nitrica endoteliale (eNOS); con gli esami per la funzione erettile con il punteggio dell'indice internazionale per la funzione erettile (IIEF-5) e con il rigiscan. Entrambi i gruppi con atorvastatina e vitamina E dimostrarono uno statisticamente significativo incremento di GPO ($p < 0.05$) e uno statisticamente significativo decremento di IL-6 ($p < 0.05$). Solo il gruppo con atorvastatina dimostrò uno statisticamente significativo incremento di NO (15.9%, $p < 0.05$), di eNOS (20.58%, $p < 0.01$), del punteggio del IIEF-5 (53.1%, $p < 0.001$) e dei parametri di rigidità al rigiscan ($p < 0.01$), oltre a uno statisticamente significativo decremento di CRP (57.9%, $p < 0.01$). Tuttavia la SOD dimostrò uno statisticamente significativo incremento solo per il gruppo con assunzione di vitamina E (23.1%, $p < 0.05$). Entrambi l'atorvastatina e la vitamina E ebbero attività antiossidanti e antinfiammatorie. Pertanto l'attivazione della eNOS tramite l'atorvastatina rappresenta la reale differenza, ritenendo che sia il principale meccanismo di azione per l'aumento del NO e per il miglioramento della disfunzione erettile. Il farmaco promettente per i non responsivi al sildenafil è l'atorvastatina ma non la vitamina E.

Il commento - Il ruolo delle statine nella terapia del deficit erettile fu già discusso circa un anno fa in una attenta revisione della letteratura (J Androl 2012;33:552-558), che qui abbiamo commentato, da cui emergevano alcune importanti azioni nei meccanismi di controllo della contrazione delle cellule muscolari lisce, della reazione infiammatoria e di produzione del NO. Ora altri autori hanno svolto questo interessante studio che tende ad evidenziare i diversi meccanismi di azione utili alla ricostituzione della funzione erettile e in particolare per la produzione del NO, molecola importante per la fase finale dell'induzione dell'erezione... è infatti questa molecola che è al centro delle diverse azioni vasodilatative necessarie a sostenere l'erezione. In modo inequivocabile le statine, nello specifico dello studio la atorvastatina, si dimostra capace di aumentare l'azione della eNOS (l'enzima prodotto dalle cellule endoteliali, ovvero dei vasi stessi, per produrre NO) e quindi di incrementare la disponibilità locale di NO con aumento consistente della vasodilatazione; gli altri

effetti confermati sono quelli sull'attività sui diversi enzimi in gioco nel processo così da presumibilmente riportare in equilibrio un sistema alterato se non strutturalmente, almeno funzionalmente. Lo studio spiega quindi perché diversi soggetti non possano rispondere agli inibitori della 5-fosfodiesterasi quali il sildenafil: mancando o essendo molto basso il NO, diviene mancante o carente il cGMP e quindi a poco o nulla serve inibire l'enzima che lo deve eliminare. Rimane ovviamente aperta e non affrontata la questione relativa alla riduzione della produzione di testosterone, che le statine inducono per decremento della produzione di colesterolo, e che finisce per essere l'effetto negativo più importante nella gestione della funzione sessuale. Riteniamo che, così come già rilevammo nel commento al precedente articolo e in molti altri relativi al deficit erettile, la questione più importante sia sempre quella della corretta definizione delle ragioni che sono alla base del deficit erettile perché solo così il percorso terapeutico potrà essere utile ed efficace... inseguire il sintomo con un tamponamento di un evento ora e di un altro domani non risolve nulla e lascia sempre peggiorare le ragioni sottostanti.