

RECENZJA

Rola Cucurbita pepo w leczeniu pacjentów

dotknięty objawami ze strony dolnych dróg moczowych z powodu łagodnego przerostu prostaty: przegląd narracyjny

Rocco Damiano 1, Tommaso Cai 2, Paolo Fornara 3, Corrado Antonio Franzese 4, Rosario Leonardi 5, Vincenzo Mirone 6

¹ Katedra Urologii, Uniwersytet w Catanzaro, Catanzaro, Włochy;

² Katedra Urologii, Szpital Regionalny Santa Chiara, Trydent, Włochy;

³ Katedra Urologii, Uniwersytet Marcina Lutra, Halle Saale, Niemcy;

⁴ Urologia, ASL NA3 SUD, Neapol,

⁵ Włochy; Urologia, Instytut GECAS,

⁶ Katania, Włochy; Katedra Urologii, Uniwersytet Neapolitański im. Federico II, Neapol, Włochy.

Streszczenie

Cel: Związki fitoterapeutyczne

są szeroko stosowane w leczeniu chorób dolnych

objawy ze strony układu moczowego (LUTS) związane z łagodnym zapaleniem prostaty hiperplazją (BPH) ze względu na niskie profile działań niepożądanych i koszty, wysoki poziom akceptacji przez pacjentów i niski wskaźnik rezygnacji. Tutaj chcieliśmy przeanalizować wszystkie dostępne dowody na Rola Cucurbita pepo w leczeniu LUTS-BPH.

Materiał i metody: W maju 2016 r. przeprowadzono systematyczne przeszukiwanie przeprowadzono gruntowne badanie w Bibliotece Narodowej Medycyny Pubmed, baza danych Scopus i ISI Web of Knowledge

oficjalna strona internetowa, aby zidentyfikować wszystkie opublikowane badania na temat

Cucurbita pepo i BPH. Następujące ciągi wyszukiwania były

użyte: „Cucurbita pepo” LUB „pestki dyni” I

„prostate”; „Cucurbita pepo” I „antyandrogen” LUB

„antyproliferacyjny” LUB „przeciwzapalny” LUB „antyoksydacyjny”

„działalność”; „cucurbita pepo” LUB „pestki dyni” I

„LUTS” I „poprawa objawów” LUB „jakość

życie”. W niniejszej analizie bierzemy pod uwagę tylko badania związane z LUTS-BPH.

Wyniki: Spośród wszystkich 670 przebadanych, 16 było związanych z LUTS-BPH i ostatecznie przeanalizowano. Spośród nich, dziesięć wykonano w „ustawieniu in vitro”, wykazując działanie przeciwzapalne i działanie antyandrogenne i zmniejszenie wzrostu prostaty i aktywność wypieracza, podczas gdy sześć badań klinicznych. We wszystkich badaniach poprawa w International Prostatic Symptoms Zgłoszono parametry punktacji (IPSS) i uroflowmetrii. W 4 badaniach zaobserwowano poprawę jakości życia.

Wnioski: Na podstawie naszego przeglądu narracyjnego, wykorzystanie Cucurbita pepo w leczeniu pacjentów dotkniętych

Wydaje się, że LUTS-BPH jest przydatny w łagodzeniu objawów i jakości życia. Jednak przyszłe badania kliniczne są wymagane aby potwierdzić te obiecujące wyniki.

SŁOWA KLUCZOWE: BPH; Cucurbita pepo; LUTS; choroba prostaty; Pestki dyni.

Złożono 27 maja 2016 r.; zaakceptowano 5 czerwca 2016 r.

Wkład: RD, TC, CAF, RL zbieranie danych; RD, TC analizuje i pisze manuskrypty; VM, CAF, RL i nadzoru PF.

WSTĘP

Łagodny przerost gruczołu krokowego (BPH) dotyka większości mężczyzn po 50. roku życia i jest uważana za najczęstszą chorobę urologiczną wśród starszych mężczyzn (1). BPH jest przewlekłą chorobą o wczesnym początku i powolnym przebiegu, spowodowana nadmiernym rozrostem nabłonka i podścieliska komórki ze strefy przejściowej i obszaru okołocewkowego (2). Jest to w zasadzie diagnoza histologiczna, którą można klinicznie objawia się łagodnym przerostem prostaty (BPE) w prawie połowie przypadków. BPH zaczyna się jako prosta mikroguzkowa hiperplazja, która rozwija się w makroskopowe powiększenie guzkowe, stopniowo powodując łagodna niedrożność prostaty (BPO). Zwiększenie rozmiaru prostaty może ostatecznie spowodować ucisk kanału cewki moczowej prowadzące do BPO charakteryzującego się postępującym rozwojem objawów dolnych dróg moczowych (LUTS) jako wahanie i częstość oddawania moczu, dysuria, dysfunkcja seksualna, zwiększone ryzyko infekcji układu moczowego i co najmniej retencja. Starzenie się, czynniki dietetyczne, obecność androgenów, czynniki wzrostu, stres oksydacyjny i przewlekły rozrost prostaty stany zapalne są niezbędne do rozwoju i

postęp BPH, ale patogeneza jest nadal w dużej mierze nierozwiązany i nie ma konsensusu co do tego, który jest podstawowy (3). W leczeniu BPH konieczne jest w celu zmniejszenia wzrostu komórek poprzez zablokowanie konwersji testosteronu w DHT i zmniejszenia podtrzymywania przewlekłego zapalenia prostaty. Akceptowalność leczenia przez pacjenta jest kluczowa dla zmniejszenia obciążenia ludzkiego i ekonomicznego tego stanu. Utrzymanie funkcji seksualnych jest kluczowy temat w dzisiejszych czasach. Alfa-blokery, inhibitory 5-alpha-reduc-tazy (i-5AR) i fosfodiesteraza 5 inhibitory (i-PDE5) stosowane w monoterapii lub w skojarzeniu, były stosowane w leczeniu BPH (4). Pomimo tego leki te mają pozytywny wpływ na pacjenta z BPH, skutki uboczne (w tym seksualne) stopniowo nasilają się wycofanie pacjenta z terapii i stopniowe

zwiększyć zainteresowanie lekami pochodzenia roślinnego o mniejszej liczbie działań niepożądanych efekty (5). Fitoterapia ma tysiące lat, i obecnie stanowią prawie 50% wszystkich leków przedpremierowych

Konflikt interesów: Autorzy deklarują brak potencjalnego konfliktu interesów.

Finansowanie: Chefaro Pharma wsparło publikację niniejszego przeglądu narracyjnego.

napisano dla BPH we Włoszech. Obecnie, ze względu na niskie profile efektów ubocznych i koszty, wysoki poziom akceptacji przez pacjentów i niski wskaźnik rezygnacji, stosowanie fitoterapii stopniowo wzrasta. Tutaj skupiliśmy naszą uwagę na Cucurbita pepo. Cucurbita jest dobrze znanym tradycyjnym produktem leczniczym ziołowym stosowanym od wieków na całym świecie, a jego zastosowanie lecznicze zostało opisane w wielu rękopisach i podręcznikach. Rodzaj Cucurbita obejmuje wiele gatunków szeroko rozpowszechnionych w Europie, Azji i Ameryce.

Ekstrakt etanolowy z pestek dyni Cucurbita pepo jest stosowany od ponad trzydziestu lat w krajach Wspólnoty Europejskiej, głównie jako środek zaradczy na różne dolegliwości związane z przerostem prostaty oraz problemy z oddawaniem moczu związane z nadreaktywnym pęcherzem (6, 7).

Aktywne związki w nasionach Cucurbita pepo L. to $\Delta 5$ -, $\Delta 7$ - i $\Delta 8$ -sterole: $\Delta 7$ -sterole, które są w dużej mierze dominujące w Cucurbita pepo, są uważane za kluczowe aktywne składniki nasion dyni w leczeniu łagodnego przerostu gruczołu krokowego. Znacznie mniejsze ilości $\Delta 5$ - i $\Delta 8$ -steroli są również obecne w Cucurbita pepo (7-11). Wysoka zawartość karotenoidów, wielonienasyconych kwasów tłuszczowych i witamin rozpuszczalnych w tłuszczach również odgrywa rolę w jego aktywności (12). Dlatego w niniejszym przeglądzie narracyjnym podsumowujemy wszystkie dostępne dowody na temat roli Cucurbita pepo w leczeniu pacjentów dotkniętych LUTS z powodu BPH.

MATERIAŁY I METODY

Strategia wyszukiwania i gromadzenie dowodów

Przeszukaliśmy elektroniczne bazy danych, w tym PubMed, bazę danych Scopus i ISI Web of Knowledge w celu znalezienia opublikowanych badań analizujących rolę Cucurbita pepo w leczeniu pacjentów cierpiących na LUTS z powodu łagodnego rozrostu gruczołu krokowego (BPH) do 31 maja 2016 r. Użyto następujących terminów z Medical Subject Headings i tekstu swobodnego: „Cucurbita pepo” LUB „pestki dyni” I „prostate”; „Cucurbita pepo” I „antyandrogen” LUB „antyproliferacyjny” LUB „przeciwzapalny” LUB „działania antyoksydacyjne”; „Cucurbita pepo” LUB „pestki dyni” I „LUTS” I „poprawa objawów” LUB „jakość życia”. Nie było ograniczeń dotyczących populacji ani roku publikacji. Ponadto przeprowadziliśmy ręczne wyszukiwanie przy użyciu bibliografii wszystkich zidentyfikowanych badań, recenzji i artykułów redakcyjnych w celu zidentyfikowania odniesień, które mogliśmy pominąć podczas naszego głównego wyszukiwania. Na koniec wyszukiwanie obejmowało artykuły oryginalne, artykuły przeglądowe i artykuły redakcyjne, które zostały przejrzane w celu wybrania odpowiednich artykułów. W razie potrzeby kontaktowaliśmy się z autorami w celu uzyskania wszelkich istotnych informacji, których brakowało w opublikowanych pracach.

Rysunek 1 przedstawia schemat procesu wyboru badań.

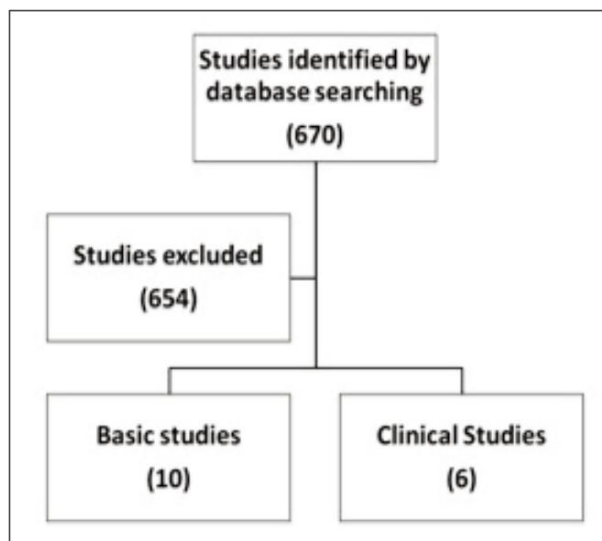
Kryteria doboru

Kryteria włączenia: (1) wszystkie badania dotyczące LUTS-BPH; (2) wszystkie badania przedkliniczne i kliniczne.

Kryteria wykluczenia: (1) język badań nie był angielski ani niemiecki; (2) jeśli istniały wielokrotne publikacje tych samych danych z tej samej grupy badawczej, do ostatecznej analizy włączano tylko najbardziej pouczające i najnowsze artykuły; (3) listy do redaktora, artykuły przeglądowe, komentarze, wytyczne kliniczne lub raporty przypadków i serie przypadków.

Rysunek 1.

Proces selekcji studiów.



WYNIKI

Do 31 maja 2016 r. wybrano sześćset siedemdziesiąt badań. Po analizie pierwszego etapu w niniejszym przeglądzie narracyjnym uwzględniono 16 badań. Dziesięć badań uwzględniono w warunkach przedklinicznych, a sześć w warunkach klinicznych.

Ustawienia

przedkliniczne Aktywność antyoksydacyjna. Przebadano cztery dostępne w handlu ekstrakty z nasion dyni (Cucurbita pepo, Cucurbita moschata, Cucurbita maxima i Cucurbita mixta) pod kątem ich aktywności antyoksydacyjnej i aktywności hamującej peroksydację lipidów (13). Wyniki wykazały, że aktywność wymiatania rodników zależy od ich całkowitej zawartości fenoli. W szczególności, ekstrakty wodne z nasion dyni hamowały peroksydację lipidów przy stężeniu 1,5 mg/ml, podczas gdy ekstrakty acetonowe hamowały 50% aktywności lipooksygenazy w zakresie od 0,16 do 0,80 mg/ml.

Aktywność antyandrogenowa. W badaniu in vitro na ludzkich fibroblastach prostaty wyizolowane $\Delta 7$ -sterole dyniowe wykazały aktywność antyandrogenową, zależnie od dawki, blokując wiązanie dihydrotestosteronu (DHT). Kultury inkubowano z 120 ng znakowanego DHT przez 24 godziny, a szybkość wiązania obliczono jako różnicę w stosunku do stężenia pozostałego w supernatancie.

W grupie kontrolnej wskaźnik wiązania wynosił 63%. W kulturach wstępnie traktowanych 120 ng lub 240 ng steroli dyniowych (każda w podwójnym zestawie) wskaźnik wiązania wynosił odpowiednio 51,7% i 43,3% lub 37,5% i 38,3% (14). Ponadto Schmidlin i Kreuter (15) opisali wpływ ekstraktu z Cucurbitae pepo na aktywność aromatazy i 5- α -reduktazy typu II w homogenatach łożyska ludzkiego i szczurzego. Przy użyciu ekstraktu o stężeniu 10 mg/ml osiągnięto około 50% redukcję aktywności aromatazy i 90% zahamowanie 5- α -reduktazy typu II.

Następnie w modelu przerostu prostaty „in vivo” ekstrakt z dyni (100 mg/kg) spowodował redukcję masy prostaty o 31% w porównaniu z 76% uzyskanym po podskórnym wstrzyknięciu finasterydu (1 mg/kg).

Aktywność przeciwzapalna. Trzy różne ekstrakty z pestek dyni wykazały aktywność immunologiczną, tłumiąc dawkozależną produkcję neopteryny indukowaną mitogenem i degradację tryptofanu indukowaną przez cytokinę interferon- γ (IFN- γ) (16). W szczególności nasiona dyni *Cucurbita pepo* (citrullinina GREB. var. styriaca GREB) z hodowli biologicznej zostały drobno zmielone (10 g proszku dodano do 100 ml pożywki Roswell Park Memorial Institute (RPMI 1640). Następnie mononuklearne komórki krwi obwodowej (PMBC)

wyizolowano z pełnej krwi od zdrowych dawców ludzkich i stymulowano fitohemaglutyniną i konkanawaliną-A. Stężenia tryptofanu i neopteryny, dwóch szlaków biochemicznych stymulowanych przez cytokinowy interferon- γ , mierzono w supernatantach w celu oceny aktywności przeciwzapalnej ekstraktów z nasion dyni. Na koniec odnotowano zależne od dawki hamowanie produkcji neopteryny i degradacji tryptofanu indukowanej mitogenem w porównaniu z kontrolnymi PMBC. Podobnie Fahim i in. (17) zastosowali eksperymentalny mysz model zapalenia stawów w celu przetestowania aktywności przeciwzapalnej oleju z nasion dyni podawanego domięśniowo wstrzyknięcie. Dla porównania, dwie inne grupy szczurów otrzymały odpowiednio indometacynę – klasyczny środek przeciwzapalny – i nie otrzymywały dalszego leczenia. Pobrano próbki krwi w celu zmierzenia: glutationu we krwi (GSH), całkowitego białka osocza, albuminy, grupy sulfhydrylowej surowicy (SH-gps), ceruloplazminy (CP) i markera lizosomalnego – N-acetylo- β -D-glukozaminidazy (NAG).

Po zakończeniu eksperymentu, próbki wątroby wykorzystano do oznaczenia aktywności dehydrogenazy glukozo-6-fosforanowej (G6P DH) i określono zawartość białka w homogenatach wątroby. Inokulacja adiuwantowa spowodowała obniżenie poziomu SH-gps w surowicy, ze wzrostem poziomu CP w surowicy, obniżeniem poziomu glutationu we krwi oraz całkowitych białek i albumin. Aktywność G6P DH w wątrobie znacznie wzrosła. Leczenie olejem z pestek dyni spowodowało normalizację zmienionych parametrów, zwłaszcza w fazie przewlekłej, z wyjątkiem wpływu NAG w surowicy. Podanie oleju z dyni zahamowało obrzęk łąpy w fazie przewlekłej u około 44% w porównaniu z grupą kontrolną nieleczoną. Zmniejszyło również aktywność G6P DH w wątrobie do prawie 50% poziomu w grupach z zapaleniem stawów. Nie zaobserwowano wzrostu działania przeciwzapalnego indometacyny w połączeniu z olejem z pestek dyni.

Skurcz pęcherza moczowego. Przebadano wpływ nieokreślonego rozpuszczalnego w wodzie ekstraktu z pestek dyni i ekstraktu z zarodków soi na ciśnienie w pęcherzu (cystometrogram) i częstotliwość oddawania moczu u samców szczurów (18). Rozpuszczalny w wodzie ekstrakt z pestek dyni (250 mg/kg) w porównaniu z rozpuszczalnikiem kontrolnym (1% dimetylosulfotlenku rozcieńczonego w sterylnym roztworze soli fizjologicznej) i ekstraktem z zarodków soi znacząco zwiększył objętość pęcherza, zmniejszył częstotliwość oddawania moczu i zwiększył wskaźnik opóźnienia oddawania moczu. Według autorów zaobserwowane efekty rozluźnienia pęcherza moczowego i zmniejszenia ciśnienia w pęcherzu moczowym są związane ze zwiększoną produkcją NO poprzez szlak arginina/NO. Arginina jest obecna w ekstrakcie z pestek dyni w stężeniach dwukrotnie większych niż inne aminokwasy. Zaproponowano, że metabolizm argininy/NO, niezależnie od adrenaliny i acetylcholin, bierze udział w rozluźnieniu mięśni moczowych w fazie pełnego pęcherza (19).

Wzrost gruczołu krokowego. Abdel-Rahman i in. (20) przeprowadzili badanie porównawcze w celu zbadania wpływu stosowania diety z pestkami dyni na wzrost prostaty. Autorzy zastosowali model eksperymentalny, w którym łagodny rozrost prostaty (BPH) w brzusznej prostacie został wywołany przez doustne podanie cytralu (C10H16O) do żołądka samców szczurów. Cytral podawano wszystkim szczurom z wyjątkiem grupy kontrolnej negatywnej. Następnie szczury grupowano według ich diety – normalnej lub innej zawartości pestek dyni – i uśmiercano. Krótko mówiąc, cytral znacząco zwiększał masę prostaty ($P < 0,05$), podczas gdy pestki dyni podawane doustnie zależnie od dawki hamowały hiperplazję prostaty wywołaną cytralem, szczególnie przy wysokiej dawce nasion (10%, $p < 0,02$). W mysim modelu BPH wywołanym testosteronem Gossell-Williams i in. wykazano, że podawanie testosteronu znacząco zwiększyło stosunek wielkości prostaty (masa prostaty/masa ciała szczura) ($p < 0,05$), chociaż wzrost ten został znacząco zahamowany przez leczenie olejem z pestek dyni w dawce 4,0 mg/100 g masy ciała

Gossell-Williams (21). Podobnie Tsai i in. (22) testowali skuteczność oleju z pestek dyni przez 14 dni w eksperymentach przeprowadzonych na szczurach na modelu wzrostu prostaty wywołanego podskórnym codziennym wstrzyknięciem testosteronu (1,25 mg/kg/dzień) wraz z prazosyną (30 μ g/kg/dzień) (TP). Olej z pestek dyni (PSO) (2,5 ml/kg/dzień) ekstrahowany z pestek dyni podawano jednocześnie z TP. W porównaniu z grupą otrzymującą wyłącznie TP, grupa otrzymująca TP leczona PSO miała istotnie niższy stosunek masy do brzusznej części prostaty ($p = 0,01$) i niższe poziomy białka w obrębie płata brzuszego i płata grzbietowo-bocznego (odpowiednio $p = 0,03$ i $p = 0,003$).

Tabela 1 podsumowuje wszystkie dowody dostępne w warunkach przedklinicznych.

Warunki kliniczne

Hamvas i in. (23) zgłosili ogólną poprawę objawów ze strony układu moczowego po 10 miesiącach leczenia *Cucurbita pepo*. Dawka dzienna wynosiła 3 x 2 kapsułki w pierwszym miesiącu i 3 x 1 kapsułka przez resztę czasu.

Zastosowanymi wynikami były zmiany w teście uroflowmetrii pomimo warunków przed leczeniem oraz percepcja objawów u pacjentów. Wizyty kontrolne zaplanowano po 4-7-10 miesiącach leczenia. Pod koniec okresu obserwacji odnotowano poprawę parametrów uroflowmetrii (odpowiednio: Qmax 15,4 vs 18 ml/s, Qave 9,5 vs 12,5 ml/s, resztkowe po mikcji 90 vs 50 ml). Ponadto odnotowano zmniejszenie nykturii, częstości oddawania moczu i złagodzenie bólu związanego z oddawaniem moczu. Ostatecznie około 90% pacjentów odczuło „bardzo dobrą” lub „dobrą” poprawę objawów związanych z oddawaniem moczu po terapii. W wieloośrodkowym badaniu Bach i in. (24) przeprowadzili randomizowane, podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo badanie z udziałem 476 mężczyzn (średni wiek 63 lata) cierpiących na łagodne lub umiarkowane objawy BPH i we wczesnych stadiach (I lub II) klinicznego BPH zdefiniowanego przez Alkena (25). Badanie przeprowadzono zgodnie z zaleceniami International Consultation on Benign Prostatic Hyperplasia (26). Czas trwania leczenia wynosił 12 miesięcy, a głównym kryterium skuteczności był International Prostate Symptom Score (IPSS). Po 1-miesięcznym okresie próbnym z placebo pacjentów przydzielono losowo do codziennego leczenia przez 12 miesięcy 2 x 500 mg miękkiego wyciągu (15-25:1, etanol 92%,

Tabela 1.

Podsumowanie badań eksperymentalnych potwierdzających rolę nasion dyni w leczeniu BPH-LUTS.

BPH-LUTS rola etiologii	Autor, rok	Część rośliny	Model	Główne ustalenia badania
Zapalny	Ksantopoulou 2009	Ekstrakt z nasion	Biochemia peroksydacji lipidów	Zahamowana peroksydacja lipidów
	Winkler 2005	Ekstrakt z nasion	Biochemiczne: stymulowane krwią komórki jednojądrowe pochodzące od zdrowych mężczyzn	Zmniejszono liczbę ścieżek indukowanych przez stan zapalny (pośredniczonych przez IFN- γ)
	Fahim i in. 1995	Olej z nasion	Model szczurów z zapaleniem stawów	Zmieniono parametry oksydacyjne, które są zwykle zmieniane podczas zapalenia stawów; ponadto uzyskano redukcję obrzęku łap szczurów
Androgen	Schlichter 1990	$\Delta 7$ -sterole z dyni	Biochemiczne: hodowla ludzkich fibroblastów prostaty	Wiązanie dihydrotestosteronu
	Schmidlin i Kreuter 2003	Ekstrakt z nasion	Biochemiczne: homogenaty łożyska ludzkiego i szczurzego	Zmniejszenie aktywności aromatazy i 5- α -reduktazy typu II; zmniejszenie masy prostaty
Przewodność kurczliwość	Haita 2005	Ekstrakt z nasion	Badanie urodynamiczne u szczurów	Zwiększenie objętości pęcherza Zmniejsz częstotliwość
Wzrost	Abdel-Rahman 2006	Nasienie	BPH wywołane cytralem u szczurów	Wysoka koncentracja dawki nasion hamuje wzrost prostaty
	Gossell-Williams 2006	Olej z nasion	BPH wywołane testosteronem u szczurów	Hamowanie rozrostu gruczołu krokowego wywołanego testosteronem
	Tsai 2006	Nasienie	Testosteron i Prazosyna wywołały wzrost prostaty u szczurów	Masa prostaty zmniejszyła się

m/m) z pestek dyni (n = 233) lub placebo (n = 243). Zaplanowano pięć wizyt po randomizacji po 1, 3, 6, 9 i 12 miesiącach. Poprawa o co najmniej 5 punktów w IPSS na koniec badania została zdefiniowana jako odpowiedź na terapię. Mimo że „efekt placebo” był znaczny, tę odpowiedź na terapię zgłosiło znacznie więcej pacjentów w grupie Cucurbita niż w grupie placebo (65% vs. 54%, p = 0,021). Ponadto, poprawa o co najmniej 3 punkty w IPSS została zgłoszona przez więcej pacjentów w grupie Cucurbita (82,5%) niż w grupie placebo (67,9%, populacja ITT). Średnia redukcja IPSS o 6,7 punktów (z 17,6 do 10,9) w grupie pestek dyni była istotnie większa niż średnia redukcja o 5,5 punktów (z 17,7 do 12,2) po leczeniu placebo (p = 0,014). W żadnej z grup nie zaobserwowano istotnych zmian w parametrach uroflowmetrii, moczu resztkowym, jakości życia, objętości prostaty ani poziomach swoistego antygenu prostaty w surowicy. Podobnie, Friederich (27) przeprowadził badanie obserwacyjne obejmujące 2245 pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi objawami BPH i podających 500 mg lub 1000 mg miękkiego ekstraktu z pestek dyni dziennie przez 12 tygodni. Podczas terapii wyniki IPSS poprawiły się o 41% (7,7 punktów, z 18,6 do 10,9), a wyniki wskaźnika jakości życia o 46% (z 3,4 do 1,8).

Średnia częstość oddawania moczu zmniejszyła się z 6,7 do 5,1 w ciągu dnia i z 2,3 do 1 w nocy.

Poprawę zaburzeń dyzurycznych, takich jak bolesne oddawanie moczu, pieczenie podczas mikcji, uczucie ucisku i napięcia, zgłosiło 52% pacjentów. Częstotliwość oddawania moczu w ciągu dnia i w nocy odnotowana w dzienniku zmniejszyła się w ciągu zaledwie 4 tygodni do średnich wartości

5,8 (dzień) i 2,1 (noc), z dalszą poprawą po 8 tygodniach do 5,2 i 1,5, osiągając 4,8 w ciągu dnia i 1,1 w nocy po 12 tygodniach leczenia. W analizach podgrup najbardziej wyraźną poprawę zaobserwowano w przypadku częstości oddawania moczu w nocy, podczas gdy pacjenci z ostrymi zaburzeniami odnieśli największe korzyści. U tych pacjentów nykturia zmniejszyła się o 60% (z 2,35 do 0,94), a u pacjentów z przewlekłymi dolegliwościami o 48% (z 2,75 do 1,43). W retrospektywnym badaniu z udziałem urologów w prywatnej praktyce odnotowano i oceniono postęp leczenia 185 pacjentów (w wieku od 44 do 85 lat) otrzymujących wyciąg z miękkich nasion dyni (28). Spośród nich 173 pacjentów otrzymywało wyciąg z miękkich nasion dyni jako terapię leczenia LUTS z powodu BPH. Większość pacjentów (63%) przyjmowała 1 kapsułkę dziennie, 27% przyjmowało 2 kapsułki, a 9% pacjentów było leczonych więcej niż 2 kapsułkami. Zarejestrowane okresy obserwacji dla poszczególnych pacjentów wahały się od jednego tygodnia do kilku lat. Jednak dla większości (81%) dane dotyczące przebiegu leczenia zostały zarejestrowane w ciągu pierwszych 3 miesięcy. Objawy parcia na mocz i częstość oddawania moczu zmniejszyły się u większości pacjentów.

Odsetek pacjentów, którzy zgłosili więcej niż jedno oddanie moczu w nocy na początku leczenia, zmniejszył się z 90% do 30%. U 80% pacjentów stwierdzono zmniejszenie ilości resztkowego moczu. Hong i wsp. (29) przeprowadzili randomizowane, podwójnie zaślepione, kontrolowane placebo badanie trwające 12 miesięcy, w którym wzięło udział 47 pacjentów z BPH ze średnią wieku 53,3 lat i międzynarodowym wynikiem objawów prostaty powyżej 8. Projekt badania przewidywał cztery ramiona badania porównawczego: skrobia ze słodkich ziemniaków (grupa

Tabela 2.
Badania kliniczne dotyczące stosowania pestek dyni u mężczyzn cierpiących na BPH-LUTS.

Autor, rok	Projekt badania	Liczba pacjentów	Porównywarka	Długość leczenia	Zmierzone wyniki
Hamvas 1991		60	Wstępne leczenie	10 mies.	- Ulepszone funkcje Uroflow: Qmax 15,4 w porównaniu do 18 ml/s; Przepływ powietrza 9,5 w porównaniu do 12,5 ml/s; - Skrócenie czasu nykturii, złagodzenie dysurii i bolesnej wydaliny - Około 90% zgłosiło łagodną lub bardzo dobrą poprawę w objawach grawitacji
Bacha 2000	Zrandomizowane kontrolowane badanie	476	Placebo	12 mies.	- Istotny wzrost wskaźnika odpowiedzi (populacja ITT): 67,5% w porównaniu do 56,2% - Spadek IPSS 17,6 ± 3,7 w porównaniu do 10,9 ± 4,5 - Średnia wartość IPSS po leczeniu/zmianie w stosunku do wartości wyjściowej (ITT): 10,9 ± 4,5 zmiana: -6,7 (-38%) w porównaniu do 12,2 ± 5,1 zmiana: -5,5 (-31%)
Fryderyk 2000	Wieloośrodkowy	2245	Wstępne leczenie	12 tygodni – IPSS	- spadł z 18,6 do 10,9 (o 1,4%), a wynik QoL poprawiła się z 3,4 do 1,8 (o 46,1%) - 96% nie zgłosiło żadnych niepożądanych skutków ubocznych
Burbach 2002	Z mocą wsteczną	185	Wstępne leczenie	3 miesiące	- Zmniejszenie objawów związanych z gromadzeniem moczu, nykturią (i PVR)
Hongkong 2009	Badanie randomizowane kontrolowane placebo	47	Placebo (cztery ramiona)	12 mies.	- Ogólnie: - Zmniejszenie IPSS: 20,7 ± 2,3 w porównaniu do 8,7 ± 1,5 - Poprawa wyniku QoL: 3,4 ± 0,4 w porównaniu do 2,5 ± 0,4
Vahlensieck 2015 losowo	kontrolowane badanie	1431	Placebo (trzy ramiona: pestka dyni, pestka dyni ekstrakt i placebo)	12 mies.	- Spadek IPSS (ITT): -5,4 ± 5,1, -4,2 ± 5,4 w porównaniu z -4,0 ± 5,6 - Wskaźnik odpowiedzi IPSS wzrósł o 6% - Poprawa jakości życia 36% i 33,4% w porównaniu do 29,2%

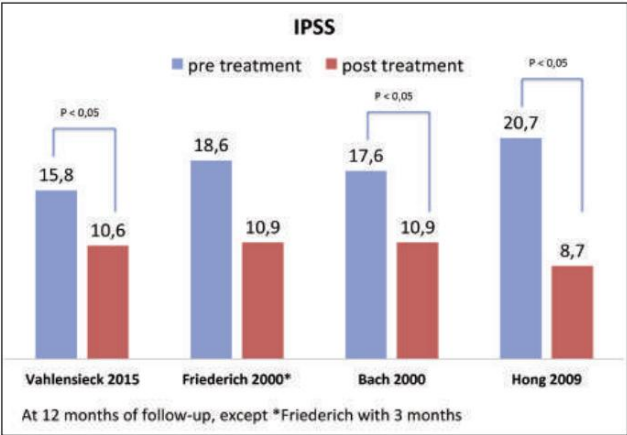
A, placebo, 320 mg/dzień), olej z pestek dyni (grupa B, 320 mg/dzień), olej z palmy sabalowej (grupa C, 320 mg/dzień) lub olej z pestek dyni plus olej z palmy sabalowej (grupa D, każdy 320 mg/dzień). Międzynarodowy wynik objawów prostaty, jakość życia, antygen swoisty dla prostaty w surowicy, prostata zmierzono objętość i maksymalną szybkość przepływu moczu. Dotychczas w grupach B, C i D przeprowadzono międzynarodowe badania prostaty po 3 miesiącach nastąpiła redukcja punktacji objawów (odpowiednio z 20,7 ± 2,3, 18,3 ± 2,0, 19,0 ± 2,6 do 8,7 ± 1,5, 9,1 ± 1,4, 4,7 ± 1,7). Wynik jakości życia uległ poprawie po 6 miesiącach w grupie D (olej z pestek dyni plus piołun) olej palmowy) z 3,8 ± 0,4 do 2,5 ± 0,4 i utrzymywał się na stabilnym poziomie, podczas gdy w grupach B (olej z pestek dyni) i C nastąpiła poprawa po 3 miesiącach w porównaniu do wartości wyjściowej odpowiednio z 4,2 ± 0,4 do 3,0 ± 0,4 i od 3,6 ± 0,3 do 3,0 ± 0,4). Na koniec nie stwierdzono różnicę w objętości prostaty we wszystkich rodzajach leczenia grupy. Maksymalny przepływ moczu stopniowo wzrastał poprawiono w grupach B (olej z pestek dyni) i C, istotność statystyczna po 6 miesiącach w grupie B i po 12 miesiącach w grupie C. Niedawno Vahlensieck i in. (30) zbadali skuteczność pestek dyni w mężczyźni z LUTS sugerującymi BPH wykonujący placebo kontrolowane badanie randomizowane z trzema ramionami. Ogółem 1431 pacjentów (w wieku 50-80 lat) przydzielono losowo do albo pestki dyni (5 g dziennie), kapsułki z pestkami dyni ekstrakt z nasion (500 mg bid) lub placebo. Podstawowy wynikiem był spadek IPSS o > 5 punktów od wartości początkowej po 12 miesiącach. Drugorzędny pomiar wyniku włączono IPSS – jakość życia powiązaną z IPSS, pojedyncze elementy IPSS i dziennik odnotował nykturię. Po 12 miesiącach

wskaźnik odpowiedzi różnił się znacząco między dyniami nasiona i placebo (58% vs 47%). Ogółem 12 miesięcy leczenie pestkami dyni doprowadziło do klinicznie istotnego zmniejszenie wskaźnika IPSS z (15,9 ± 1,8 i 15,8 ± 1,9, do 11,4 ± 5,5 i 10,2 ± 5,1) w porównaniu z placebo (od 16,1 ± 1,9 do 11,7 ± 5,4).

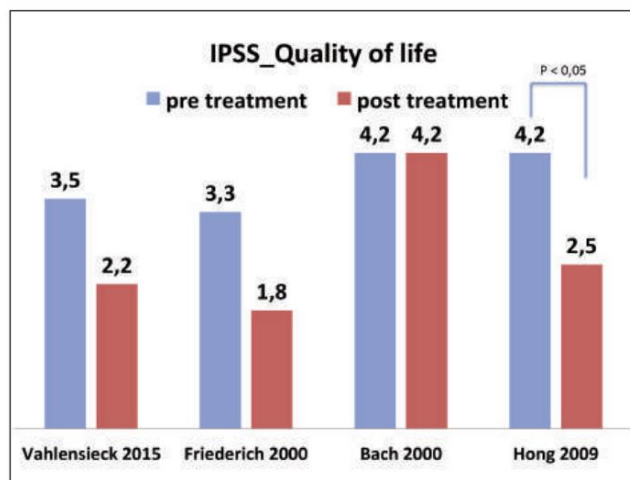
Działania niepożądane

Należy zauważyć, że nie odnotowano żadnych negatywnych skutków w powyższym przypadku otwarte badania kliniczne nasion dyni. Tylko łagodne dolegliwości gazowo-jelitowe (biegunka, nudności, wymioty)

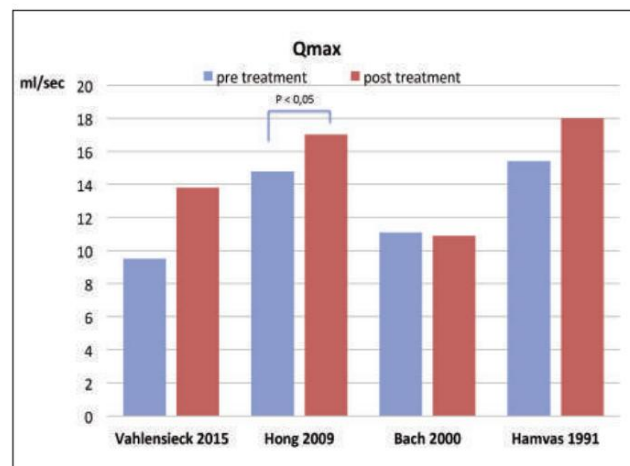
Rysunek 2.
Analiza Międzynarodowego Wyniku Objawów Prostaty w badaniach klinicznych.



Rysunek 3.
Ocena jakości życia.



Rysunek 4.
Ocena Qmax w badaniach klinicznych.



nie więcej niż 4% pacjentów zostało zgłoszonych w badaniu Friederich, z którego wynika, że po podaniu w zakresie dawek terapeutycznych nie ma ryzyka poważnych skutków ubocznych we wszystkich trzech RCT. Nie zgłoszono żadnych skutków ubocznych seksualnych podczas stosowania związków Cucurbita pepo.

Tabela 2 przedstawia wszystkie badania kliniczne przeprowadzone w leczeniu LUTS-BPH. Ponadto, Rycina 2, Rycina 3 i Rycina 4 przedstawiają wpływ Cucurbita pepo na parametry IPSS, uroflowmetrii i QoL pacjentów.

DYSKUSJA

Główne ustalenia

Kilka badań przeprowadzonych w warunkach przedklinicznych i klinicznych wykazało, że stosowanie Cucurbita pepo w leczeniu pacjentów cierpiących na LUTS-BPH wydaje się być skuteczne w łagodzeniu objawów i jakości życia.

Należy wziąć pod uwagę kilka aspektów, w szczególności:

Należy zatem wziąć pod uwagę pewne ograniczenia dostępnych dowodów.

Analiza dowodów w kontekście obecnej wiedzy

Nowsza wiedza na temat

fizjologicznej regulacji funkcji pęcherza moczowego wskazuje na prawdopodobieństwo, że wszechobecne substancje mogą również przyczyniać się do ogólnego działania pestek dyni, w szczególności w zakresie utrzymania prawidłowej funkcji pęcherza moczowego i zapobiegania zaburzeniom czynnościowym.

Olej tłuszczy z pestek dyni charakteryzuje się wysoką zawartością kwasu linolowego, stanowiącego 35-68% wszystkich kwasów tłuszczowych (31, 32). Podawanie tego niezbędnego prekursora metabolizmu prostaglandyn (tworzenie PGE2 i PG2α) może powodować wzrost syntezy prostaglandyn. Prostaglandyny są wytwarzane przez mięsień wypieracza i zwiększają jego napięcie (33), co skutkuje poprawą funkcji pęcherza.

Średnia zawartość tokoferolu w miękkich pestkach dyni wynosi 0,5 mg/g, podczas gdy – w przeciwieństwie do większości innych olejów roślinnych – γ-tokoferol występuje w stężeniach od pięciu do dziesięciu razy wyższych niż izomer α (34, 35).

Według nowszych badań uważa się, że γ-tokoferol jest znacząco zaangażowany w zapobiegawczą rolę witaminy E, a także ma korzystny wpływ na przewlekłe stany zapalne (36-40). Lecznice pestki dyni są bogate w aminokwasy, takie jak prekursorzy NO arginina, glutamina i kwas asparaginowy, a także kwasy γ-aminomasłowe.

Biorą one udział w regulacji funkcji pęcherza moczowego jako bezpośrednie lub pośrednie neuroprzekazniki ośrodkowe (41-43).

Badania obserwacyjne (27), badania retrospektywne (28) i randomizowane badania kontrolowane (24, 29, 30) dostarczają dalszych dowodów na korzystne działanie Cucurbita pepo u pacjentów z LUTS związanymi z łagodnym przerostem gruczołu krokowego, ponieważ zaobserwowano zmniejszenie parcia i częstości oddawania moczu. Opublikowana literatura pokazuje, że korzyści z leczenia pestkami dyni zależą od tonizującego wpływu na pęcherz, rozluźnienia zwieracza i łagodzenia objawów oddawania moczu. Zaproponowano zatem, że pestki dyni mogą być stosowane u pacjentów bez znaczącej niedrożności gruczołu krokowego i niskiego ryzyka postępu choroby (44). Pod warunkiem, że pacjent przechodzi regularne wizyty kontrolne u urologa, leczenie medyczne nasionami Cucurbita pepo może być zalecane pacjentom z objawami oddawania moczu związanymi z BPH we wczesnych stadiach choroby, w tym u pacjentów z objawami nadreaktywnego pęcherza moczowego.

Ograniczenia Nieliczne dostępne badania były często nieaktualne i obejmowały niewielką liczbę pacjentów, a tylko trzy RCT były dobrej jakości. Inne ograniczenia to trudności w ekstrakcji danych na temat zmian w klasyfikacji pacjentów (Alken kontra IPSS). Niemniej jednak wszystkie analizowane badania wykazały poprawę parametrów mikcji związanych z LUTS/BPH.

WNIOSEK W

kontekście niniejszego przeglądu narracyjnego Cucurbita pepo wydaje się wykazywać znaczną skuteczność w poprawie objawów ze strony układu moczowego przy łagodnych działaniach niepożądanych, jednak niewiele badań klinicznych popiera stosowanie tego leku. Ponadto,

wszystkie badania kliniczne opierają się na dowodach zebranych z badań eksperymentalnych w warunkach przedklinicznych, które wykazały interesujące działanie elementów pestek dyni na niektóre mechanizmy etiologiczne BPH. Potrzebne są duże badania randomizowane, aby potwierdzić te interesujące wyniki i zalecić stosowanie pestek dyni w leczeniu pacjentów cierpiących na LUTS z powodu BPH.

LITERATURA 1.

McVary KT, Roehrborn CG, Avins AL i in. Aktualizacja wytycznych AUA dotyczących leczenia łagodnego rozrostu gruczołu krokowego. *J Urol.* 2011; 185:1793-1803.

2. Roehrborn CG. Rozdział 91 - Łagodny rozrost prostaty: etiologia, patofizjologia, epidemiologia i historia naturalna. W: Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA redaktor(zy). *Campbell-Walsh Urology.* 10. wydanie. Tom 3, Filadelfia: Elsevier Saunders, 2011b.

3. Vignozzi L, Gacci M, Maggi M. Objawy dolnych dróg moczowych, łagodny rozrost gruczołu krokowego i zespół metaboliczny. *Nat Rev Urol.* 2016; 13:108-19.

4. Leczenie nieneurogennych objawów dolnych dróg moczowych u mężczyzn (LUTS), w tym łagodnej niedrożności gruczołu krokowego (BPO) w wytycznych Europejskiego Towarzystwa Urologicznego, dostępnych na stronie <https://uroweb.org/guidelines/>

5. Cai T, Morgia G, Carrieri G i in. Poprawa funkcji seksualnych wiąże się z lepszą jakością życia, niezależnie od poprawy funkcji oddawania moczu: wyniki badania IDIProst® Gold. *Arch Ital Urol Androl.* 2013; 85:184-9.

6. Martindale. The Complete Drug Reference. The Pharmaceutical Press 2010.

7. ESCOP. *Cucurbitae semen (Pumpkin Seed).* W: ESCOP Monographs. Wydanie 2, suplement 2009. Europejska Spółdzielnia Naukowa Fitoterapii, redaktor. Georg Thieme Verlag, Stuttgart 2009; 50-56.

8. Müller C, Bracher F. Oznaczanie fitosteroli w ziołowych produktach leczniczych do leczenia objawów dolnych dróg moczowych i produktach spożywczych wprowadzanych do obrotu w Europie metodą GC-IT/MS. *Planta Med.* 2015; 81:613-20.

9. Garg VK, Nes WR. Występowanie Δ5-steroli w roślinach produkujących głównie Δ7-sterole: badania składu steroli sześciu nasion dyniowatych. *Fitochemia.* 1986; 25:2591-2597.

10. Schilcher H, Dunzendorfer U, Ascali F. Delta-7-sterole, das prostatrope Wirkprinzip w Kurbissamen? *Urologe B.* 1987; 27:316-319.

11. Strobl M. Δ7-Sterole und Δ7-Sterolglykolyd aus Samen von Cucurbita pepo L.: Isolierung und Strukturaufklärung. Praca doktorska, Ludwig-Maximilians-Universität München, 2004.

12. Procida G, Stanicher B, Catenia F, Zacchignaa M. Skład chemiczny i charakterystyka funkcjonalna komercyjnego oleju z pestek dyni. *J Sci Food Agric* 2013; 93: 1035-1041.

13. Xanthopoulou MN, Nomikos T, Fragopoulou E, Antonopoulou S. Antyoksydant i lipooksygenaza w hamujących aktywnościach ekstraktów z pestek dyni. *Food Res Int.* 2009; 42:641-646.

14. Schilcher H., Schneider HJ. Beurteilung von Kurbissamen in fixer Kombination mit weiteren pflanzlichen Wirkstoffen zur Behandlung des Symptomenkomplexes bei BPH. *Urolog [B]* 1990; 30:62-6.

15. Schmidlin CB, Kreuter MH. Cucurbita pepo. Möglicher Einfluss auf hormonelle Ungleichgewichte bei Inkontinenz. *Z. Fitoterapia.* 2003; 3:16-18.

16. Winkler C, Wirleitner B, Schroecknadel K i in. Ekstrakty z nasion dyni (*Cucurbita pepo* L.) hamują stymulowane komórki jednojądrowe krwi obwodowej in vitro. *Am J Immunol.* 2005; 1:6-11.

17. Fahim AT, Abd-el-Fattah AA, Agha AM, Gad MZ. Wpływ oleju z pestek dyni na poziom wymiataczy wolnych rodników indukowanych podczas adiuwantowego zapalenia stawów u szczurów. *Pharmacol Res.* 1995; 31:73-79.

18. Hata, Tanahashi S, Wakida Y i in. Wpływ ekstraktu z pestek dyni na czynność pęcherza moczowego u znieczulonych szczurów. *Med Sci Pharm Sci.* 2005; 54:1-10.

19. Andersson KE, Wein AJ. Farmakologia dolnych dróg moczowych: podstawa obecnych i przyszłych metod leczenia nietrzymania moczu. *Pharmacol Rev.* 2004; 56:581-63.

20. Abdel-Rahman MK. Wpływ diety z pestkami dyni (*Cucurbita pepo* L) na łagodny przerost gruczołu krokowego (BPH): ocena chemiczna i morfometryczna u szczurów. *World J Chem.* 2006; 1:33-40.

21. Gossell-Williams M, Lyttle K, Clarke T, Gardner M, Simon O. Suplementacja olejem z pestek dyni poprawia profil lipidowy osocza i wyniki sercowo-naczyniowe u samic szczurów Sprague-Dawley, u których nie wykonano ovariectomii i u których wykonano ovariectomię. *Phytother-Res* 2008; 22:873-877.

22. Tsai YS, Tong YC, Cheng JT, Lee C-Ho. Olej z pestek dyni i fitosterol-F mogą blokować wzrost prostaty wywołany testosteronem/prazosiną u szczurów. *Urol Int.* 2006; 77:269-274.

23. Hamvas A, Corradi GY, Hegedüs, Frang D. Doświadczenie z kapsułkami Peponen® w leczeniu łagodnego przerostu prostaty. *Int Urol Nephrol.* 1991; 23:51-55.

24. Bach D. Placebokontrollierte Langzeittherapiestudie mit Kurbissamenextrakt bei BPH-bedingten Miktionsbeschwerden. *Urolog [B]* 2000; 40:437-443, 2000 Erratum, w: *Urologe [B]* 2001; 41:42.

25. Alken CE. Konservative Behandlung des Prostata-Adenoms und Stadien-Einteilung. *Urolog [B]* 1973; 13:95-8.

26. Aso Y i in. Kryteria badań klinicznych. W: Cockett, ATK, S. Khoury, Y. Aso, C. Chatelain, L. Denis, K. Griffiths, G. Murphy. II Międzynarodowa Konsultacja dotycząca łagodnego rozrostu gruczołu krokowego, Paryż, 27-30 czerwca 1993 r.; 345-358.

27. Friederich M, Theurer C, Schiebel-Schlosser G. Prosta Fink Forte® kapseln in der Behandlung der benignen Prostatatyperplasie. Eine multizentrische Anwendungsbeobachtung an 2245 Patienten. *Forsch Komplementärmed Klass Naturheilkd.* 2000; 7:200-204.

28. Burbach, S. Behandlung von Miktionsbeschwerden bei BPH, Fallberichte aus der Praxis. *Ekstrakt urologiczny* 2002; 12:18-21.

29. Hong H, Kim CS, Maeng S. Wpływ oleju z pestek dyni i oleju z palmy sabalowej na koreańskich mężczyzn z objawowym łagodnym przerostem prostaty. *Nutr Res Pract.* 2009; 3:323-7.

30. Vahlensieck W, Theurer C, Pfitzer E i in. Wpływ pestek dyni u mężczyzn z objawami dolnych dróg moczowych spowodowanymi łagodnym przerostem gruczołu krokowego w rocznym, randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu GRANU. *Urol Int.* 2015; 94:286-95.

31. Hänsel R, Keller K, Rimpler H, Schneider G (Hrsg). *Cucurbita w: Hagers Handbuch der pharmazeutischen Praxis*, 5. Ed., Bd 4, Heidelberg: Springer-Verlag 1992; s. 1068-79.

32. Schilcher H. *Cucurbita-Species – Kürbis-Arten.* *Zeitschrift für Phytotherapie.* 1986; 7:19-23.

33. Abrams PH und Fenneley L. Działanie prostaglandyn na mięśnie gładkie dróg moczowych człowieka. *Br J Urol.* 1976; 47:909-915.

34. Murkovic M, Hillebrand A, Winkler J, Pfannhäuser W.

Zmienność zawartości witaminy E w pestkach dyni (*Cucurbita pepo* L.)
Z. Lebensm. Unters. Forscha, 1996a; 202:275-278.

35. Rucker RB, Suttie JW, McCormick DB, Machlin LJ. Handbook of Vitamins, wyd. 3. Nowy Jork: Marcel Dekker Inc. 2001; str. 183-4.

36. Freeman VL, Meydani M, Yong S i in. Poziomy tokoferoli, karotenoidów i retinolu w prostacie w odniesieniu do poziomów w osoczu i samodeklarowanego zwykłego spożycia. Am J Epidemiol. 2000; 151:109-18.

37. Giovanucci E. Gamma-tokoferol: nowy gracz w profilaktyce raka prostaty? J Natl Cancer Inst. 2000; 92:1966-7.

38. Helzlsouer KJ, Huang HY, Alberg AJ i in. Związek alfa-tokoferolu, gamma-tokoferolu, seleniu i późniejszego raka prostaty. J Natl Cancer Inst. 2000; 92:2018-23.

39. Hensley K, Benaksas EJ, Bolli R i in. Nowe perspektywy dotyczące witaminy E: gamma-tokoferolu i karboksyetylohydroksychromanu

metabolity w biologii i medycynie. Free Radic Biol Med. 2004; 36:1-15.

40. Jiang Q, Ames BN. Gamma-tokoferol, ale nie alfa-tokoferol, zmniejsza prozapalne eikanooidy i uszkodzenia zapalne u szczurów. FASEB J. 2003; 17:816-22.

41. De Groat. Anatomia centralnych dróg nerwowych kontrolujących dolny odcinek dróg moczowych. Eur Urol. 1998; 34 (Suppl 1): 2-5.

42. Korting GE, Smith SD, Wheeler MA i in. Randomizowane badanie z podwójnie ślepą próbą doustnej L-argininy w leczeniu śródmiąższowego zapalenia pęcherza moczowego. J Urol. 1999; 161:558-65.

43. Persson K, Igawa Y, Mattiasson A, Anderson KE. Hamowanie szlaku arginina/tlenek azotu powoduje nadpobudliwość pęcherza u szczura. Acta Physiol Scand. 1991; 144:107-8.

44. Madersbacher S, Ponholzer A, Berger I, Marszałek M. Leczenie łagodnego rozrostu stercza (BPH): rola ekstraktów roślinnych. EAU EBU Update Series. 2007; 5:197-205.

Korespondencja

Rocco Damiano, MD
damiano@unicz.it

Katedra Urologii, Uniwersytet Wielkiej Grecji w Catanzaro
Viale Europa - Germaneto 88100 Catanzaro, Włochy

Tommaso Cai, lekarz

Oddział Urologii, Szpital Regionalny Santa Chiara
Trydent, Włochy

Paolo Fornara, lekarz

Katedra Urologii, Uniwersytet Martina Luthera
Halle Saale, Niemcy

Corrado Antonio Franzese, lekarz

Urologia, ASL NA3 SUD, Neapol, Włochy

Rosario Leonardi, lekarz

Urologia, Instytut GECAS, Katania, Włochy

Vincenzo Mirone, lekarz

Katedra Urologii, Uniwersytet Neapolitański, Federico II
Neapol, Włochy