

MINERVA MEDICA

VOL. 108 · SUPPL. 3 · No. 2 · APRIL 2017

I DISTURBI FUNZIONALI DELLA VESCICA: UN APPROCCIO NUTRACEUTICO

Beniamino PALMIERI, Carmen LAURINO, Maria VADALÀ,
Lucia PALMIERI, Giuseppe PELUSO



E D I Z I O N I · M I N E R V A · M E D I C A

ORIGINAL ARTICLE

I disturbi funzionali della vescica: un approccio nutraceutico

Beniamino PALMIERI^{1,2}, Carmen LAURINO^{1,2*}, Maria VADALÀ^{1,2},
Lucia PALMIERI³, Giuseppe PELUSO²

¹Department of Surgery, Dentistry and Morphological Sciences for Transplantation, Oncology, Regenerative Medicine, University of Modena and Reggio Emilia, Modena, Italy; ²Second Opinion Medical Network, Modena, Italy; ³Division of Nephrology and Dialysis, Modena University Hospital, Modena, Italy

*Corresponding author: Carmen Laurino, Department of Surgery, Dentistry and Morphological Sciences for Transplantation, Oncology, Regenerative Medicine, University of Modena and Reggio Emilia, Largo del Pozzo 71, 41124 Modena, Italy.
E-mail: carmen.laurino@hotmail.it

ABSTRACT

FUNCTIONAL DISTURBANCES OF THE BLADDER: A NUTRACEUTICAL APPROACH

BACKGROUND: This retrospective, open, anecdotal, spontaneous and observational study investigates the efficacy of a dietary supplement for the treatment of urogenital functional distress, such as overactive bladder and symptoms related to benign prostatic hypertrophy.

METHODS: Sixty patients — 40 women aged 38-83 years and 20 men aged 47-78 years — spontaneously appealing to the Second Opinion Medical Consulting Network were recruited. They reported urogenital-related symptoms despite receiving drug therapies. Despite tailored drug administration, we formulated a galenic phytoestrogen-based dietary supplement with pumpkin seed, soy seed, ginseng root, cranberry juice, and *Phyllanthus niruri* flowers and leaves. Patients were administered 2 tablets 3 times a day in the first week, and 3 tablets daily for two months. Symptoms were rated and recorded using the Urogenital Distress Inventory Short Form and Overactive Bladder Symptom Score, both before and at the end of the treatment. The urine volume of each micturition was measured, and in males further urodynamic information was achieved by means of a new easy and cheap homemade device named target-shooting micturition (TSM) method. In women laying in supine position and active sneezing with a standard involuntary urinary spot, diameters before and after the treatment were measured using oral methylene blue test. Patients' satisfaction was also scored at the end of the study period.

RESULTS: Subjective and objective symptoms significantly improved. Night urinary leakages decreased from ≥ 3 to one both in men and in women. Daily micturition episodes decreased by 33% at the end of the study period. The mean urine volume of each micturition increased by 41% in men and by 63.6% in women ($P < 0.01$ and $P < 0.001$, respectively), with no change in the total daily urine output and specific weight. Investigation by TSM in male patients demonstrated an improvement in the ejection pressure. In the interviews, women reported a reduction of urinary leakages, according with the spot diameter by methylene blue test ($P < 0.01$). Almost all patients declared that the benefits were superior compared to previous drug therapies.

CONCLUSIONS: The phytoestrogen-based dietary supplement used in this study improved the muscle mass function either in females or in males without gender distinction.

Key words: Urinary incontinence - Prostatic diseases - Phytoestrogens.

La sindrome dell'ipereccitabilità vescicale è presente nella popolazione femminile tra i 40 e i 60 anni, nella misura del 20-40%, mentre con l'avanzare dell'età il profilo di incontinenza da stress, cioè della perdita involontaria di urina per aumento della pressione

endoaddominale (tipica della tosse, starnuti e sforzi fisici) raggiunge picchi fino al 70-80%. Una particolare configurazione di tale sindrome si osserva nella cistite interstiziale, patologia cronica della vescica che provoca dolore, urgenza e frequenza nella minzione, meglio

definibile come cistite interstiziale/sindrome del dolore vescicale (*interstitial cystitis/painful bladder syndrome* [IC/PBS])¹. Il dolore, elemento soggettivo di variabile intensità, incide su una mucosa vescicale alterata e infiltrata da cellule infiammatorie, su cui i composti acidi dell'urina esercitano un'azione irritante e algogena. Quanto all'incidenza, per lo più nel sesso femminile, si è rilevato negli anni un aumento percentuale. Nel sesso maschile, per contro, l'ipereccitabilità caratterizzata da pollachiuria, tenesmo, stranguria nicturica, affligge mediamente 40% degli uomini tra i 40 e 60 anni, assai spesso associati a fenomeni di franca ipertrofia prostatica². La pollachiuria (durante il giorno) e la nicturia (durante la notte) assai spesso associate alle disfunzioni citate, sono presenti nell'80% dei soggetti di ambo i sessi di età tra i 60 e i 70 anni, e nel 90% dei soggetti over 80.

Circa la patogenesi dell'incontinenza urinaria, in entrambi i sessi in età post-andro- e post-menopausale, il rapporto tra androgeni e estrogeni è alterato^{3,4}. Inoltre, anche il rapporto tra testosterone e diidrottestosterone risulta patologicamente alterato, accompagnato da una produzione eccessiva di enzima 5-alfa reduttasi⁵.

Il trattamento conservativo nella donna è finalizzato al rafforzamento attivo o passivo dei muscoli del pavimento pelvico con esercizi contrattili ed elettrostimolatori oppure al ricorso di farmaci α e beta agonisti oppure estrogeni sintetici e/o naturali. Nell'uomo, invece, il trattamento della sintomatologia associata a prostatismo prevede l'utilizzo farmacologico sia di inibitori di 5-alfa reduttasi che di alfa e beta stimolanti, oltre che modificazioni dello stile di vita, e a volte anche un approccio chirurgico.

Recentemente, nel contesto delle consultazioni del Network del Secondo Parere, da parte di pazienti di entrambi i sessi affetti da pollachiuria e incontinenza vescicale, variamente associati e di lunga data, abbiamo inteso valutare la validità di una formula originale basata su estratti titolati in derivati fenolici (concentrazione di enterodiolo) di semi di zucca (*Cucurbita pepo*) tit. ed estratto di semi di soia (*Glycine soja*) titolati in isoflavoni. Ci è parso interes-

sante sotto il profilo clinico terapeutico, infatti, approcciare questa invalidante condizione con composti nutraceutici, considerata la lunga consuetudine (mesi, spesso anni) dei nostri pazienti all'utilizzo di specialità farmaceutiche, da cui avevano tratto scarso o moderato beneficio.

I semi di zucca (*Cucurbita pepo*) sono un alimento edibile diffuso sia nel continente americano che europeo, il cui utilizzo va espandendosi anche nel continente asiatico e africano⁶. L'estratto dei semi possiede numerose referenze bibliografiche, ed è accreditato presso il governo tedesco come prodotto nutraceutico efficace nelle sfere dei disturbi funzionali urogenitali, tra cui la vescica iperattiva (pollachiuria, incontinenza, perdite urinarie) e nei primi stadi dell'ipertrofia prostatica benigna, la cui azione è da amputarsi prevalentemente al suo contenuto in fitosteroli, e per quanto riguarda la nicturia legata a prostatismo, attraverso un effetto antagonista del testosterone. Uno studio randomizzato, controllato, condotto in doppio cieco ha valutato l'efficacia di un estratto di semi di zucca nel trattamento di 53 pazienti con sintomi associati a iperplasia prostatica, assunto per 3 mesi⁷. Rispetto al gruppo placebo, il gruppo trattato con l'estratto ha evidenziato un significativo miglioramento del flusso urinario, delle perdite urinarie, della frequenza degli episodi di minzione e del grado di soddisfazione del paziente, in assenza di effetti collaterali. Analogamente, un altro studio randomizzato, controllato e condotto in doppio cieco ha valutato l'efficacia di una preparazione fitoterapica contenente l'estratto di semi di *Cucurbita pepo* nel trattamento di 57 adulti di età compresa tra 40 e 80 anni con sintomi da ipertrofia prostatica benigna⁸. Dopo 3 mesi di trattamento (1 capsula/die o placebo allo stesso dosaggio), sono stati registrati un significativo miglioramento dell'indice Internazionale Specifico Prostatico (*International Prostate-Specific Score* [IPSS]) in termini di riduzione del 36% del punteggio (rispetto ad un 8% nel gruppo placebo; $P < 0,05$) e della frequenza di episodi urinari durante il giorno e la notte. Infatti, durante il giorno la frequenza degli episodi urinari si è ridotta significativamente nel gruppo trattato con il fitoterapico (7-

5,9 volte/die; riduzione del 15,6%, rispetto a 6,2-6,3 volte/die nel gruppo placebo; $P < 0,05$) dopo 3 mesi di trattamento. Mentre invece la frequenza degli episodi urinari notturni si è ridotta significativamente anch'essa nel gruppo trattato con l'attivo (2,9-1,8 volte/die; riduzione del 39,3%) rispetto al gruppo placebo (2,8-2,6 volte/die; riduzione del 7%), $P < 0,004$. Infine, l'olio prodotto dai semi di *Cucurbita pepo* (10 g/die) per 12 settimane è risultato essere efficace nel trattamento dei disturbi funzionali della vescica, in 45 soggetti di ambo i sessi, in termini di miglioramento dei sintomi associati valutato con il questionario dell'*Overactive Bladder Symptom Score* (OABSS) ⁶.

L'estratto di semi di soia (*Glycine soja*), grazie ai fitoestrogeni contenuti, svolge nel sesso femminile un'azione protettiva nei confronti delle disfunzioni sintomatiche della vescica femminile in menopausa e integra nel sesso maschile l'azione del *Cucurbita pepo*. In esso sono contenuti isoflavoni estrogenici, efficaci nell'alleviare i sintomi legati all'invecchiamento, tra cui osteoporosi per carenza di estrogeni, sintomi da sindrome post-menopausale (vampate di calore, mal di testa, insonnia e depressione), e sintomi urinari (pollachiuria, nicturia, disfunzione erettile, e ipertrofia prostatica). Uno studio controllato e randomizzato condotto in doppio cieco ha valutato l'efficacia e la sicurezza di un estratto di semi di soia (250 mg/die) titolato in isoflavoni (100 mg/die) rispetto al placebo per 10 mesi, nel trattamento di 80 donne con sintomi climaterici post-menopausali ⁹. Il trattamento ha influito significativamente sui sintomi vasomotori (riduzione delle vampate di calore; $P < 0,001$) rispetto al placebo, in affetti di eventi avversi e in modo sicuro; infatti, non si sono notate alterazioni a livello dello spessore dell'endometrio, della morfologia della ghiandola mammaria, della citologia vaginale e sull'assetto del profilo ormonale e lipidico.

Gli altri principi attivi presenti nella formulazione nutraceutica sono stati inseriti in concentrazioni minori, ciascuno con una funzione ben definita, e contribuiscono a potenziare l'effetto terapeutico dell'estratto di semi di zucca e dei semi di soia. Tra questi, la ra-

dice di ginseng (*Panax ginseng*), titolato in ginsenoside (saponine triterpeniche a struttura steroidea), è efficace nel modulare il recettore adrenergico alfa di tipo 1 (AdR1a) e il rilascio di ossido nitrico; e proteine coinvolte nell'incontinenza da stress, mediante un effetto miorelassante ^{10, 11}. Il succo di mirtillo rosso (*Vaccinium vitis idaea*), ampiamente conosciuto per le sue proprietà antibatteriche, contribuisce a difendere il tratto urinario dalla vulnerabilità ad agenti batterici uropatogeni ^{12, 13}. Infine, le foglie e i fiori del fillanto (*Phyllanthus niruri*), grazie all'apporto in tannini, potenziano l'effetto antibatterico del mirtillo rosso, prevenendo l'insorgenza di cistiti ¹⁴, oltre a stimolare l'eliminazione dei cristalli di ossalato di calcio dalle vie urinarie ^{15, 16}.

Materiali e metodi

Sono stati progressivamente arruolati negli ultimi 72 mesi 60 pazienti, suddivisi come segue:

— 40 donne (età compresa tra 38-83 anni) affette da: 1) incontinenza da stress (N.=20) e nicturia, generalmente pluripare, obesa (Indice di Massa Corporea compreso tra 25 e 35 kg/m²), con laparotomie addominali, cistocele e prolasso vaginale (N.=2); 2) pollachiuria, stranguria e nicturia con preservazione della continenza (N.=15); 3) cistite interstiziale (N.=5) da irradiazione pelvica (per il retto o utero);

— 20 uomini (di età compresa tra 47 e 78 anni) affetti da: 1) sintomi di prostatismo in corso di ipertrofia prostatica benigna ecograficamente valutata e riconosciuta di grado 1-2 in concentrazioni di antigene specifico prostatico (PSA) $< 4 \mu\text{g/ml}$ (N.=10); 2) pollachiuria e stranguria su base irritativo-tossica (N.=10).

I pazienti, afferenti al Network del Secondo Parere, lamentavano persistenza dei sintomi descritti a dispetto di cicli di terapia farmacologica prescritte dai sanitari.

Il Network del Secondo Parere è essenzialmente un servizio consultivo per casi clinici complessi, non risolti adeguatamente, oppure non sufficientemente soddisfatti sotto il profilo della diagnosi e/o della terapia prescritta per risolvere un problema. Nel caso dei disturbi fun-

zionali della vescica, come in molte malattie a decorso cronico, la casistica è alquanto consistente, poiché, generalmente, dopo ripetuti trattamenti non chirurgici i pazienti vanno alla ricerca di nuovi principi attivi, in un turnover che passa attraverso il web, diretto a svariati specialisti con i più diversi approcci terapeutici in una forma di ricerca ripetitiva e talora ossessiva che abbiamo definito *web babel syndrome* (“sindrome di Babele del web”) ^{17, 18}.

Precedenti terapie farmacologiche

Tutti i pazienti avevano utilizzato composti farmacologici ad azione modulatrice, traendone parziale beneficio (25 casi, nei quali si era attenuato nel tempo con il procrastinarsi della cura). La farmacoterapia classica, prevede l'utilizzo di antagonisti recettoriali androgeni e inibitori dell'enzima 5-alfa reduttasi. Tali principi attivi sono in grado di bloccare gli androrecettori localizzati a livello del collo vescicale e sulla muscolatura liscia prostatica, causando il rilassamento della muscolatura ipereccitata. Tuttavia, il loro utilizzo provoca assai spesso moderati o severi effetti collaterali, tra cui disfunzioni legati al meccanismo di eiaculazione, perdita della libidine, impotenza, mal di testa, vertigini, sonnolenza, ipotensione posturali (15%) e in alcuni casi sincopi (<1%) ¹⁹. Gli inibitori dell'enzima 5-alfa reduttasi possiedono attività anti-androgenica per mezzo di un meccanismo che inibisce la formazione di diidrotestosterone al partire dal testosterone. Infatti, il diidrotestosterone è 10 volte più attivo rispetto al testosterone e gioca un ruolo fondamentale nello sviluppo funzionale della

ghiandola prostatica, sebbene i fattori biochimici associati ad un eccessivo sviluppo morfologico di tale ghiandola non sono ancora stati del tutto elucidati. I prodotti maggiormente utilizzati includevano il flavossato e la terazosina, e nel caso della cistite interstiziale, il pentosan-polisolfato allo scopo di intervenire sulla reattività neurogenica e sulla componente mastocitaria infiltrativa, sull'inflammatione neurogenica e della coesistente attivazione mastocitaria; antistaminici, anti-infiammatori con azione antiossidante (prodotti da banco), palmitoiletanolamide (+ polidatina), amitriptilina, terapia del dolore. La terapia endovesicale, impiegata in passato e attualmente, comprende il dimetilsulfossido (Rimso), l'eparina, l'acido ialuronico, e ancora la condroitina e l'acido ialuronico associato alla condroitina.

È stata quindi proposta una interruzione (*wash out*) dai precedenti trattamenti per la durata di 3 settimane, indi è stato somministrato un prodotto nutraceutico su nostra formulazione galenica*.

Criteri di esclusione

Sono stati esclusi dalla valutazione soggetti con diabete, insufficienza renale, dispnea e tosse cronica, sindrome del colon irritabile od altra patologia del tubo digerente; infezione urinaria documentata con urinocoltura.

Disegno dello studio

È stato condotto uno studio compassionevole di tipo retrospettivo, aperto, multicentrico, aneddótico, spontaneo, osservazionale, della

TABELLA I. — Urogenital Distress Inventory Short Form (UDI-6): il questionario è stato somministrato verbalmente ai pazienti dall'operatore, in lingua italiana.

Do you experience, and if so, how much are you bothered by...	Not at all	Somewhat	Moderately	Quite a bit
1. Frequent urination	0	1	2	3
2. Leakage related to feeling of urgency	0	1	2	3
3. Leakage related to physical activity, coughing, or sneezing	0	1	2	3
4. Small amounts of leakage (drops)	0	1	2	3
5. Difficulty emptying bladder	0	1	2	3
6. Pain or discomfort in lower abdominal or genital area	0	1	2	3

*Il prodotto è stato successivamente sviluppato da Hilton Pharma ed è attualmente disponibile sul mercato con il nome commerciale di Sevirin™.

TABELLA II.— Overactive Bladder Symptom Score (OAB-q), appendice A: il questionario è stato somministrato verbalmente ai pazienti dall'operatore, in lingua italiana.

Question	Frequency	Score
1. How many times do you typically urinate from waking in the morning until sleeping at night?	≤ 7	0
	8-14	1
	≥ 15	2
2. How many times do you typically wake up to urinate from sleeping at night until waking in the morning?	0	0
	1	1
	2	2
	≥ 3	3
3. How often do you have a sudden desire to urinate, which is difficult to defer?	Not at all	0
	Less than once a week	1
	Once a week or more	2
	About once a day	3
	2-4 times a day	4
	5 times a day or more	5
4. How often do you leak urine because you cannot defer the sudden desire to urinate?	Not at all	0
	Less than once a week	1
	Once a week or more	2
	About once a day	3
	2-4 times a day	4
	5 times a day or more	5

durata complessiva di 6 mesi. Sono state effettuate le seguenti misurazioni:

— sia prima di iniziare il trattamento con l'integratore nutraceutico sia alla fine del periodo di trattamento, sono stati somministrati verbalmente al paziente e compilati poi dall'operatore due questionari relativi al numero e alla qualità degli atti minzionali diurni e notturni: l'Urogenital Distress Inventory Short Form (UDI-6), comprensivo di 6 item ciascuno con punteggio 0-18, dove 0 rappresenta la gravità minima e 18 la massima (Tabella I)²⁰; e l'Overactive Bladder Symptom Score (OAB-q), appendice A (4 item, ciascuno con punteggio 0-15, dove 0 rappresenta la gravità minima e 15 la massima; Tabella II) e appendice B (7 item, ciascuno con punteggio 0-28, dove 0 rappresenta la gravità minima e 28 la massima; Tabella III)²¹;

— ai pazienti è stato chiesto di raccogliere il volume di urina emesso durante ogni atto minzionale, nei contenitori di un uroflussimetro (Figura 1) per i pazienti di sesso maschile e poi travasati in un dosatore per quantificarne il contenuto e, nelle donne, direttamente in raccoglitori che andavano poi svuotati dopo aver riportato su un diario i quantitativi di urina raccolti²². I pazienti di sesso maschile, inoltre, misuravano il tempo di svuotamento espresso



Figura 1. — Uroflussimetro-tiro a segno: lo strumento, ad uso anche domestico (nei casi di inibizione riflessa della diuresi spontanea legata all'ambiente), una volta posizionato sul water, viene utilizzato per la raccolta dei campioni di urina durante la minzione per la quantificazione differenziata secondo il metodo *target-shooting micturition* per la valutazione della potenza del flusso di urina emesso in funzione del tempo di diuresi totale.

in secondi della vescica durante ogni utilizzo dell'uroflussimetro;

— il peso specifico delle urine è stato misurato su quelle emesse al primo mattino: la misurazione è avvenuta prima di iniziare il trattamento e alla fine del medesimo, allo scopo di valutare potenziali variazioni della concentrazione delle sostanze disciolte nell'urina causata dall'integratore nutraceutico. La misu-

TABELLA III.— Overactive Bladder Symptom Score (OAB-q), appendice B: il questionario è stato somministrato verbalmente ai pazienti dall'operatore, in lingua italiana.

Question	Answer	Score
1. How often do you usually urinate during the day?	No more often than once in 4 hours	0
	About every 3-4 hours	1
	About every 2-3 hours	2
	About every 1-2 hours	3
	At least once an hour	4
2. How many times do you usually urinate at night (from the time you go to bed until the time you wake up for the day)?	0-1 times	0
	2 times	1
	3 times	2
	4 times	3
	5 or more times	4
3. What is the reason that you usually urinate?	Out of convenience (no urge or desire)	0
	Because I have a mild urge or desire (but can delay urination for over an hour if I have to)	1
	Because I have a moderate urge or desire (but can delay urination for more than 10 but less than 60 minutes if I have to)	2
	Because I have a severe urge or desire (but can delay urination for less than 10 minutes if I have to)	3
	Because I have desperate urge or desire (must stop what I am doing and go immediately)	4
4. Once you get the urge or desire to urinate, how long can you usually postpone it comfortably?	More than 60 minutes	0
	About 30-60 minutes	1
	About 10-30 minutes	2
	A few minutes (less than 10 minutes)	3
	Must go immediately	4
5. How often do you get a sudden urge or desire to urinate that makes you want to stop what you are doing and rush to the bathroom?	Never	0
	Rarely	1
	A few times a month	2
	A few times a week	3
	At least once a day	4
6. How often do you get a sudden urge or desire to urinate that makes you want to stop what you are doing and rush to the bathroom but you do not get there in time (ie you leak urine or wet pads)?	Never	0
	Rarely	1
	A few times a month	2
	A few times a week	3
	At least once a day	4
7. In your opinion how good is your bladder control?	Perfect control	0
	Very good	1
	Good	2
	Poor	3
	No control at all	4

razione del peso specifico è stata effettuata mediante l'imbibizione di strisce reattive (Aution Sticks 10EA, Menarini Diagnostics, Firenze, Italia) nei campioni di urina e lettura quantitativa dei valori con strumentazione point of care (Aution Micro PU-4210, Menarini Diagnostics);

— la misurazione della potenza del mitto negli uomini (*target-shooting micturition*, TSM) è stata calibrata deponendo sulla tavoletta del water un uroflussimetro a forma di bersaglio con 5 spazi concentrici di diametro diverso (Figura 1). Il cerchio più esterno aveva

un diametro di 50 cm (cerchio A), il secondo di 40 cm (cerchio B), il terzo di 28 cm (cerchio C), il quarto di 18 cm (cerchio D), e il più piccolo e interno di 10 cm (cerchio E). Al paziente veniva richiesto di mingere da posizione eretta, standardizzata, senza indirizzare manualmente il membro, in guisa tale che la potenza di eiezione del mitto urinario e la forza di gravità costituissero i due vettori in grado di dirigere il volume di urina emesso in uno o più degli spazi concentrici in funzione della capacità contrattile della muscolatura vescicale e della pressione di eiezione (Figura 2). È stata

confrontata la variazione del riempimento dei vari contenitori circolari concentrici dell'uroflussimetro da parte di ciascun paziente, prima di iniziare il trattamento e alla fine;

— gli spot di perdita di urina in decubito supino (donne con incontinenza da stress: N.=20), sono stati misurati in posizione perineale, con carta bibula (Whatman™) (Figura 3) su urine colorate con bleu di metilene (Mictasol bleu® capsule da 40 mg), assunto un'ora e mezzo prima della prova, all'inizio e alla fine del trial con l'integratore nutraceutico e alla fine del periodo di trattamento. Il protocollo prevedeva l'induzione artificiale di uno starnuto sollecitando le vibrisse nasali, con attivazione riflessa del torchio addomino-pelvico, aumento della pressione addominale e conseguente espulsione di spot urinari atti a impregnare la carta bibula. Il diametro della chiazza veniva poi misurato e fatto un confronto pre- e post-trattamento;

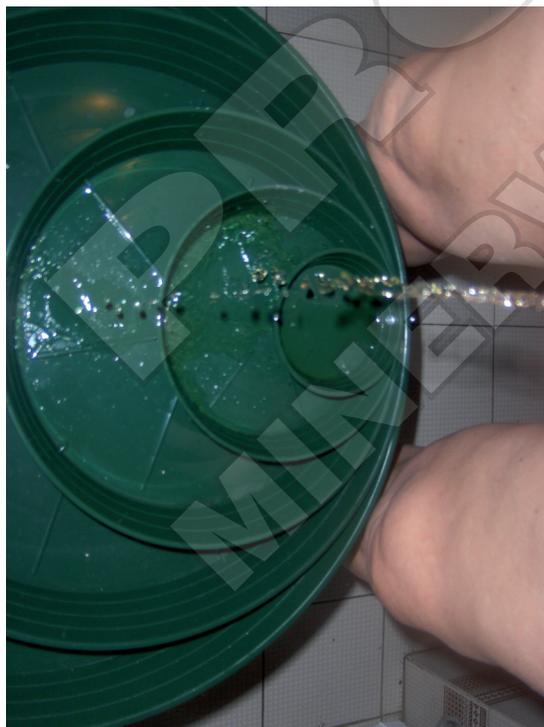


Figura 2. — Modalità di raccolta di urina con uroflussimetro e valutazione della potenza del mitto con metodo *target-shooting micturition*.

— al termine del primo mese di cura, dopo avere completato una inchiesta comparativa circa l'efficacia delle pregresse terapie al confronto con l'instaurazione di un regime nutraceutico, è stata consentita in 10 pazienti di sesso maschile la riassunzione di terazosina per valutare la compatibilità ed eventuale potenziamento, di un precedente trattamento farmacologico integrativo ad opera del composto nutraceutico somministrato, nei confronti di un preparato che aveva precedentemente offerto risultati inadeguati e insoddisfacenti. Per valutare l'analisi comparativa e il grado di soddisfazione del paziente, è stato chiesto a ciascun soggetto di scegliere una delle seguenti espressioni: *“non ho notato nessuna differenza rispetto alle terapie precedenti”*; *“questa terapia mi ha dato parziali benefici rispetto alle terapie precedenti ma non nell'immediato e senza beneficio dopo la sospensione”*; *“questa terapia mi ha apportato benefici maggiori rispetto alle precedenti terapie che ho notato presto ma non si sono mantenuti dopo la sospensione”*; *“questa terapia mi ha apportato benefici maggiori rispetto alle precedenti terapie che ho notato presto e che si sono mantenuti dopo la sospensione”*.



Figura 3. — Carta bibula Whatman™ utilizzata nella casistica femminile (N.=20) con incontinenza da stress per valutare le perdite di urina mediante il test al blu di metilene, prima e dopo il trattamento con l'integratore nutraceutico.

TABELLA IV. — *Composizione e contenuto dell'integratore nutraceutico utilizzato.*

Componenti	Per 100 g	Per 2 cpr (1,4 g)
Zucca	18,57 g	260,00 mg
Apporto in enterodiolo	0,37 g	5,20 mg
Soia	10,71 g	150,00 mg
Apporto in isoflavoni	4,29 g	60,00 mg
Apporto in ginesteina	3,86 g	54,00 mg
Ginseng	5,71 g	80,00 mg
Apporto in ginsenoide	0,69 g	9,60 mg
Mirtillo rosso, succo	2,57 g	36,00 mg
Fillanto	2,43 g	34,00 mg
Apporto in tannini	0,07 g	1,02 mg
Vitamina C	5,71 g	80,00 mg
Vitamina E	0,86 g	12,00 mg

Trattamento nutraceutico

I pazienti sono stati istruiti ad assumere 2 compresse 3 volte al giorno nella prima settimana, e 3 compresse al giorno nei 2 mesi successivi, di un integratore nutraceutico da noi formulato galenicamente per un totale di 10 settimane di trattamento (Tabella IV). Durante il trattamento i pazienti sono stati visitati una volta al mese, per registrare l'eventuale comparsa di effetti avversi. Lo studio è stato

condotto in accordo con la Dichiarazione di Helsinki. Inoltre, tutti i soggetti hanno letto e accettato il consenso informato relativo allo svolgimento dello studio, al momento dell'arruolamento.

Risultati

Il trattamento con l'integratore nutraceutico è risultato essere sicuro e ben tollerato dalla totalità dei pazienti, anche a dosi sostenute, come quelle somministrate nella prima settimana di terapia.

Questionari

Il punteggio del questionario UDI-6 ha subito una riduzione del 56,4% e del 54,1% ($P<0,01$) nella popolazione femminile e maschile, rispettivamente, rispetto ai punteggi iniziali registrati prima di iniziare il trattamento con l'integratore nutraceutico.

Secondo l'OAB-q, appendice A, alla fine del trattamento il punteggio totale accumulato ha subito una riduzione del 70,2% e del 67,9% ($P<0,001$) nella popolazione femminile e maschile, rispettivamente, rispetto ai

TABELLA V. — *Statistica descrittiva (valore medio, mediana, deviazione standard, valore minimo e valore massimo) dei risultati dei questionari utilizzati per la valutazione della sintomatologia nella popolazione femminile e nella popolazione maschile, prima e al termine del trattamento.*

	Popolazione femminile (N.=40)		Popolazione maschile (N.=20)	
	Pre-trattamento	Post-trattamento	Pre-trattamento	Post-trattamento
UDI-6				
Media	13,9	6,1	15,3	7,1
Mediana	14	6	16	7,5
DS	2,5	1,7	2,1	1,4
Min.	8	2	10	5
Max.	18	9	18	10
OAB-q, appendice A				
Media	12,9	3,9	13,4	4,3
Mediana	13	4	13,5	4,5
DS	2	1,2	1,4	1,2
Min.	7	2	11	2
Max.	15	6	15	6
OAB-q, appendice B				
Media	23,7	10,9	23,7	10,7
Mediana	24	11	24	11
DS	2	1,6	2	1,5
Min.	19	7	19	7
Max.	28	13	28	13

DS: deviazione standard.

punteggi iniziali registrati prima di iniziare il trattamento con l'integratore nutraceutico; per quel che riguarda invece l'appendice B, alla fine del trattamento il punteggio totale accumulato ha subito una riduzione del 54,1% e del 55,2% ($P<0,01$) nella popolazione femminile e maschile, rispettivamente, rispetto ai punteggi iniziali registrati prima di iniziare il trattamento con l'integratore nutraceutico. La Tabella V riassume i valori risultati della statistica descrittiva dei risultati dei questionari ottenuti prima di iniziare il trattamento e alla fine, in entrambi i gruppi di pazienti. Sono stati considerati il valore medio, la mediana, la deviazione standard, il valore minimo e il valore massimo.

Riguardo all'incontinenza da stress, è stato dichiarato dal 100% delle pazienti affette (20/20) un miglioramento in termini di spot urinari da urgenza nell'80% dei casi, e in minor misura in quella da sforzo (70%). Gli episodi di nicturia sono passati mediamente da 3 o più volte per notte a una volta sola sia nella popolazione femminile che nella popolazione maschile. Il numero degli episodi giornalieri di minzione ha subito una riduzione del 33% alla fine del periodo di trattamento. Se mediamente ciascun paziente prima di iniziare il trattamento riportava 15 episodi/die, alla 10 settimana si verificavano in media 10 episodi/die. Il trend di miglioramento è evidenziato dalla Figura 4. È stato inoltre osservato un miglioramento della sensazione di svuotamento della vescica e del dolore associato alla zona addominale/genitale, in termini di riduzione del punteggio di gravità associato ad entrambi i sintomi. Per quanto riguarda la descrizione della necessità di urinare, il beneficio ha spostato la descrizione del bisogno di urinare da "urgente" a "moderato", giustificando la netta riduzione delle perdite di urina ottenuta con il trattamento nutraceutico.

Volume di urina e tempo di svuotamento della vescica

Il volume medio di urina giornaliero raccolto dai pazienti di sesso maschile prima di iniziare il trattamento durante ogni minzione



Figura 4. — Trend di riduzione settimanale del numero medio di episodi di minzione giornalieri registrato nell'intero gruppo di pazienti (N.=60). L'effetto si è registrato a partire dalla terza settimana di trattamento, fino ad ottenere il risultato migliore dopo 8 settimane. Tale valore si è conservato fino al termine del trattamento e nel follow-up.

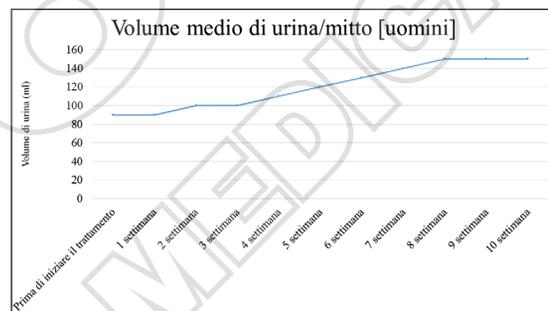


Figura 5. — Trend di aumento settimanale del volume medio di urina raccolto durante ogni minzione dai pazienti di sesso maschile (N.=20). Un leggero aumento dei volumi raccolti si è registrato a partire dalla seconda settimana di trattamento, mentre i risultati più significativi si sono registrati a partire dalla terza settimana per ottenere un effetto massimo all'ottava settimana che si è mantenuto fino all'ultima settimana di trattamento (decima settimana) e nel follow-up.

era pari a 90 ml. Alla fine del periodo di trattamento tale valore ha subito un aumento del 41% ($P<0,01$), raggiungendo un volume medio di 150 ml di urina. Il volume medio di urina giornaliero raccolto dalle pazienti di sesso femminile prima di iniziare il trattamento era di 110 ml. Alla fine del periodo di trattamento tale valore ha subito un aumento del 63,6% ($P<0,001$), raggiungendo un volume medio di 190 ml di urina. Il volume totale di urina raccolto nell'arco delle 24 ore non ha subito nessuna variazione significativa sia negli uomini che nelle donne ($<1,5$ l). Il trend di aumento settimanale del volume medio di urina raccolto durante ogni minzione per la casistica di sesso maschile è mostrato nella Figura 5 e per la

casistica di sesso femminile è mostrato nella Figura 6. Il tempo medio di svuotamento della vescica prima di iniziare il trattamento nei pazienti di sesso maschile era di 3 secondi. Alla fine del periodo di trattamento il tempo medio è aumentato del 70% raggiungendo un valore medio di 10 secondi ($P<0,01$). Tale dato si associa al trend di miglioramento del volume di urina emesso dalla popolazione di sesso maschile durante il trattamento (Figura 7).

Peso specifico dell'urina

Il peso specifico delle urine non ha subito variazioni significative pre- e post-trattamento con l'integratore nutraceutico ed era compreso tra 1,010 e 1,027.

Potenza del mitto negli uomini (TSM)

L'indagine con metodo TSM nella popolazione maschile, ha dimostrato un miglioramento della pressione di eiezione urinaria con allontanamento del mitto rispetto alla caduta per gravità (riempimento dei cerchi più esterni). Nello specifico, prima di iniziare il trattamento nel 85% dei casi (17 su 20 pazienti) veniva riempito il cerchio E durante ogni minzione, e nel restante 15% dei casi (3 su 20 pazienti) il cerchio D. Nessun paziente riusciva a riempire i cerchi A, B e C. Al termine del periodo di trattamento il 55% dei pazienti (11/20) riempiva il cerchio E, il 30% (6/20) il cerchio D e il restante 15% (3/20) il cerchio C. Nessun paziente riusciva a riempire il cerchio A e B (Figura 8). L'utilizzo di alfastimolanti ha contribuito ad aumentare ulteriormente il risultato con sensazione di beneficio e rilassamento durante gli atti della minzione, specie quelli notturni.

Spot di perdita di urina in decubito supino

L'indagine con Mictasol bleu® nelle 20 donne affette da incontinenza da stress ha confermato la riduzione delle perdite di urina nel 70% delle donne affette da incontinenza da sforzo, dichiarate con l'intervista tramite il questionario utilizzato, mediante una riduzione dell'80%

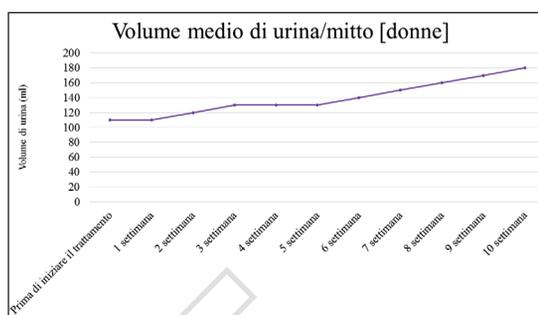


Figura 6. — Trend di aumento settimanale del volume medio di urina raccolto durante ogni minzione dai pazienti di sesso femminile (N.=40). Un leggero aumento dei volumi raccolti si è registrato a partire dalla seconda settimana di trattamento, mentre i risultati più significativi si sono registrati a partire dalla quinta settimana per ottenere un effetto massimo l'ultima settimana di trattamento (decima settimana) e nel follow-up.

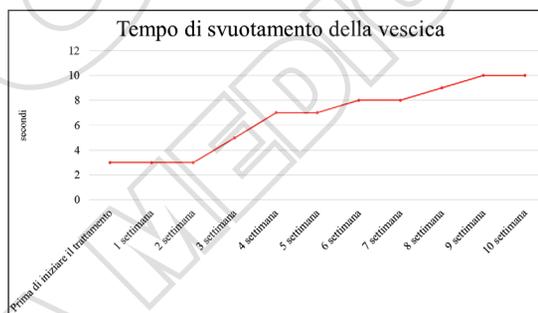


Figura 7. — Trend di aumento settimanale del tempo di svuotamento della vescica nei pazienti di sesso maschile (N.=20). Un netto miglioramento si è verificato nella terza-quarta settimana di trattamento, per poi rimanere costante fino alla quinta e aumentare gradualmente fino alla settima settimana. L'effetto massimo è stato raggiunto alla 9 settimana e si è mantenuto fino all'ultima settimana di trattamento (decima settimana) e nel follow-up. Tale trend di aumento è sovrapponibile e conferma il miglioramento dei volumi di urina raccolti dai pazienti di sesso maschile durante ogni episodio di minzione, come descritto nella precedente Figura 5.

degli spot urinari da un valore medio 10 cm (Figura 9A) a 2 cm (Figura 9B) ($P<0,01$).

Soddisfazione dei pazienti

Su sessanta pazienti totali, 49 (81,7%) hanno dichiarato di aver avuto dei benefici maggiori con l'integratore nutraceutico rispetto alle precedenti terapie che si sono subito osservati e mantenuti dopo la sospensione, 11 (18,3%) hanno dichiarato invece di aver avuto benefici immediati e superiori alle precedenti terapie,

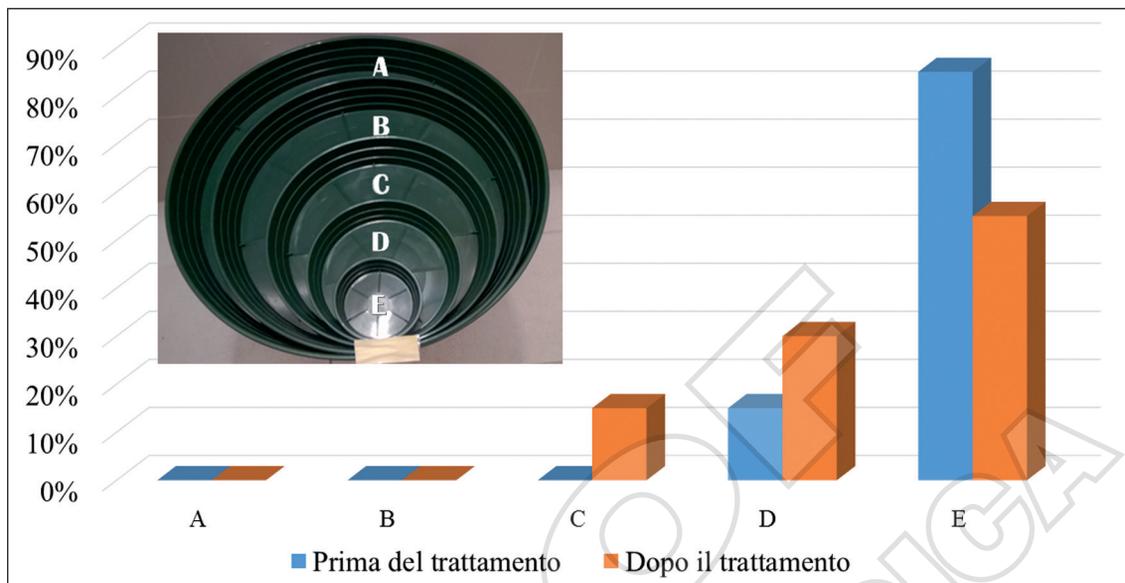


Figura 8. — Misurazione della potenza del mito nei pazienti di sesso maschile (N.=20) mediante metodica del *target-shooting micturition* prima e dopo il trattamento. Il miglioramento della forza di eiezione del mito si traduce nel riempimento dei cerchi più esterni dell'uroflussimetro. Infatti, prima di iniziare il trattamento la maggior parte dei pazienti (17/20) attingeva al cerchio centrale (E) e una piccola quota (3/20) il cerchio successivo (D), ma nessuno riusciva a raggiungere il cerchio centrale (C), e i cerchi più esterni (B, A). Alla fine del periodo di trattamento, alcuni pazienti (3/20) riescono a raggiungere il cerchio centrale (C), 6/20 il cerchio D, riducendosi il numero dei pazienti (11/20) incapaci di emettere urina nei contenitori più interni (E).

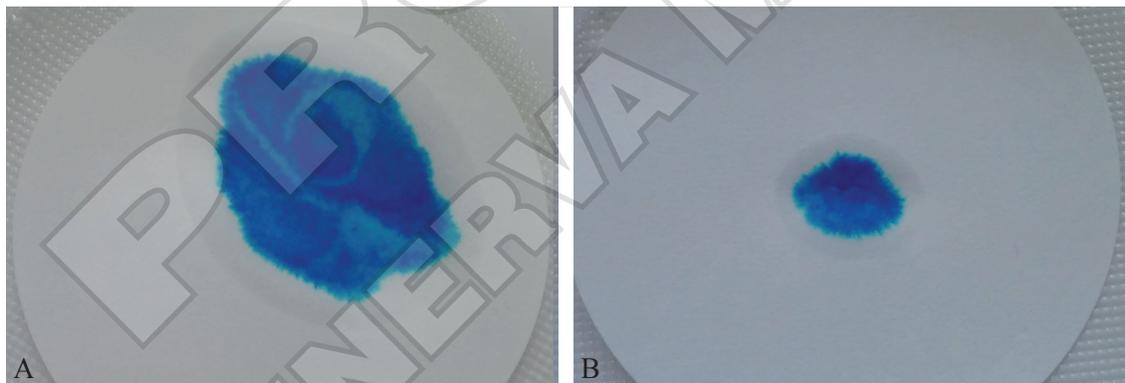


Figura 9. — Test al blu di metilene con Mictasol bleu® degli spot urinari per l'incontinenza da sforzo. Il miglioramento delle perdite di urina nel 70% delle donne affette da incontinenza da stress (N.=20) si è tradotto in una riduzione dell'80% del diametro degli spot: A) valore medio prima di iniziare il trattamento, 10 cm; B) valore medio alla fine del trattamento, 2 cm.

ma che tali benefici non sono perdurati nel tempo. Nessun paziente ha dichiarato invece assenza o parziale beneficio. Infatti, il beneficio del trattamento si è protratto ed era dimostrabile nel ricontrollo dei pazienti 6 settimane dopo il completamento del ciclo terapeutico. I 10 pazienti di sesso maschile che alla fine del trattamento hanno riassunto la terazosina in associazione al

trattamento nutraceutico hanno notato un potenziamento benefico sintomatico.

Discussione

Lo studio retrospettivo condotto su un gruppo di soggetti di entrambi i sessi con sintomi riferibili a una sindrome irritativa trigono-de-

trusoriale abatterica, ha consentito di osservare come questa associazione di principi attivi sia stata in grado di migliorare la qualità di vita dei pazienti come espressamente verbalizzato nelle interviste del questionario. Gli effetti collaterali sono stati del tutto insignificanti, mentre l'efficacia si è protratta fino all'ultimo controllo a 6 settimane dall'interruzione della cura, seppure in forma più attenuata, a significare come il trattamento abbia inciso sull'innescamento del processo minzionale, dilazionando la comparsa del riflesso.

Ciò si è tradotto in un più completo riempimento vescicale, con aumento del volume urinario emesso ad ogni atto minzionale, ma anche con una maggiore capacità contrattile della muscolatura vescicale, come documentato empiricamente, ma in modo netto dalla maggiore distanza raggiunta dal mitto nella prova dei reservoir concentrici (TSM), e ulteriormente confermato dal miglioramento tonico della muscolatura medesima che in pazienti affette da incontinenza da stress ha mostrato una sostanziale riduzione dello spot urinario emesso. La riduzione generale dei punteggi totali dei questionari utilizzati, registrata al termine del periodo di trattamento con l'integratore rispetto ai punteggi ottenuti prima di iniziare la terapia, ha confermato il miglioramento sintomatologico e funzionale, in relazione a ciascun item valutato.

I derivati fenolici presenti nell'estratto dei semi di zucca (enterodiolo) agiscono come inibitori dell'enzima 5-alfa reduttasi, oltre che dell'enzima aromatasi, enzima coinvolto nel metabolismo dei livelli di testosterone. L'incontinenza da stress nelle donne è causata da prolasso e debolezza della muscolatura liscia del pavimento pelvico. Attraverso l'inibizione dell'enzima aromatasi, nella donna, i livelli di testosterone risultano essere più sostenuti, contribuendo a fornire l'effetto anabolico compensativo sulla muscolatura rilassata, e di conseguenza, il miglioramento della sintomatologia associata. Nell'uomo, invece, i derivati fenolici dell'estratto di semi di zucca funzionando analogamente alle molecole farmacologiche di sintesi, sono ossia in grado di determinare il rilassamento della muscolatura liscia

prostatica ipereccitata, in assenza però di effetti collaterali associati alle molecole sintetiche. Ne deriva, quindi, un miglioramento del quadro sintomatologico generale e una *compliance* elevata alla terapia, confermata dall'ottimo grado di soddisfazione dei pazienti.

Dall'altro lato, l'azione della ginesteina, isoflavonoide della soia titolato all'interno della formulazione nutraceutica utilizzata. Il meccanismo d'azione di questa molecola avviene sul DNA, ed è mediato da recettori nucleari specifici (*estrogen receptor alpha* [ER α] ed *estrogen receptor beta* [ER β]) che producono un effetto estrogenico o antiestrogenico²³, a seconda del recettore stimolato e della concentrazione dei recettori nel tessuto, funzionando in modo equivalente agli estrogeni endogeni o di sintesi, sebbene in maniera più debole²⁴. Diversi effetti sono stati attribuiti agli isoflavoni della soia, tra cui il miglioramento dei sintomi post-menopausali nella donna tra cui l'incontinenza urinaria, senza contribuire ad aumentare l'incidenza di alcuni tipi di tumore estrogeno-mediati, come il tumore della mammella, anzi, rappresentando un fattore protettivo per altre neoplasie maligne correlate a questi ormoni. Nell'apparato urinario i recettori estrogenici prima citati sono localizzati a livello dell'uretra prossimale e distale, sul trigono vescicale, sul pavimento pelvico²⁵, mentre nel sistema nervoso centrale a livello delle aree cerebrali coinvolte con lo stimolo e il controllo della sensazione di urinare e nella fascia pubo-cervicale. Inoltre, il metabolismo del tessuto connettivo e la biosintesi di collagene sono altresì modulati dagli ormoni steroidei, tra cui l'estradiolo (aumenta la proliferazione delle cellule epiteliali della mucosa della vescica e dell'uretra e influenza i parametri vescicali)²⁶. Analogamente, quindi l'utilizzo di fitoestrogeni produrrà un effetto a livello dell'apparato genito-uretrale. Nei modelli animali, è stato evidenziato che il trattamento orale con isoflavoni della soia genera un aumento delle fibre collagene nel connettivo uretrale nei ratti di sesso maschile castrati, e un aumento delle fibre muscolari lisce dei muscoli uretrali e del muscolo detrusore negli animali di sesso femminile ovariectomizzati^{27,28}.

Conclusioni

L'azione combinata dei due principi attivi (*Cucurbita pepo* e soia) ha realizzato una sinergia di riscontri clinici basati da un lato sull'innalzamento della soglia percettiva dello stimolo minzionale, cui ha fatto riscontro un diradamento della frequenza, dall'altro su una migliore performance ergonomica dell'atto espulsivo, ma anche una superiore tonicità/elasticità della parete, tale da corroborare il contenimento di volumi superiori di urina all'interno della cavità. Questo miglioramento sintomatico si è mantenuto nel tempo, qualunque gradualmente attenuato a significare un cambiamento propriocettivo instauratosi in modo progressivo grazie all'attenuazione della percezione dello stimolo, come indifferibile (*urge incontinence*), come intollerabile sotto carico pressorio o Valsalva.

Senza dubbio l'effetto fitoestrogenico ha conferito maggiori performance al network muscolare vescicale, contribuendo anche, con l'azione antiandrogena, a contrastare i sintomi di prostatismo androgeno-mediati, senza interferire significativamente nella inibizione dell'attività essudale dei pazienti.

Riassunto

OBIETTIVO: Questo studio retrospettivo, aperto, aneddotico, spontaneo, osservazionale, compassionevole valuta l'efficacia di un trattamento nutraceutico per il trattamento disturbi funzionali urogenitali, tra cui la vescica iperattiva (pollachiuria, incontinenza, perdite urinarie) e nei primi stadi dell'ipertrofia prostatica benigna.

METODI: Sessanta pazienti (40 donne di età compresa tra 38 e 83 anni e 20 uomini di età compresa tra 47 e 78 anni) afferenti al Network del Secondo Parere di Modena hanno fatto parte di questo studio. I pazienti lamentavano persistenza dei sintomi descritti nonostante avessero seguito precedenti terapie farmacologiche. I pazienti hanno assunto 2 compresse 3 volte al giorno nella prima settimana, e 3 compresse al giorno nei 2 mesi successivi, di un integratore nutraceutico da noi formulato galenicamente, contenente fitoestrogeni a base di semi di zucca, semi di soia, radice di ginseng, succo di mirtillo rosso, e fiori e foglie di filanto. I sintomi sono stati valutati con i questionari Urogenital Distress Inventory Short Form e Overactive Bladder Symptom Score, prima e alla fine del periodo di trattamento. Sono stati inoltre quantificati i volumi di urina emessi durante ogni minzione, e per gli uomini, il tempo di svuotamento della vescica e la potenza del mitto, mediante il metodo *target-shooting micturition* (TSM), mentre per le donne le dimensioni degli spot di urina con test al blu di metilene. Infine, al termine del periodo di trattamento è stato valutato il grado di soddisfazione dei pazienti.

RISULTATI: La sintomatologia è migliorata significativamente. Gli episodi di nicturia si sono ridotti da ≥ 3 a 1 per notte

sia negli uomini che nelle donne. Il numero degli episodi minzionali giornalieri ha subito una riduzione del 33% alla fine del periodo di trattamento. Il volume medio di urina raccolto durante ogni minzione è aumentato del 41% negli uomini e del 63,6% nelle donne ($P < 0,01$ e $P < 0,001$, rispettivamente) senza alterare il volume totale giornaliero di urina prodotta, né il peso specifico. L'indagine con strumento TSM nella popolazione maschile, ha dimostrato un miglioramento della pressione di eiezione urinaria con proiezione del mitto rispetto alla iniziale caduta per gravità, mentre nelle donne è stata confermata la riduzione delle perdite urinarie da incontinenza da sforzo mediante riduzione significativa dei diametri degli spot ($P < 0,01$). Infine quasi tutti i pazienti hanno dichiarato di aver avuto benefici superiori e immediati rispetto alle precedenti terapie farmacologiche.

CONCLUSIONI: L'azione complessa di questa associazione di principi attivi ha migliorato la funzionalità del network muscolare vescicale, oltre ad aver contrastato efficacemente i sintomi di prostatismo androgeno-mediati, inibendo l'attività essudativa dei pazienti.

Bibliografia

1. Suskind AM, Cawthon PM, Nakagawa S, Subak LL, Reinders I, Satterfield S, *et al.* Urinary Incontinence in Older Women: The Role of Body Composition and Muscle Strength: From the Health, Aging, and Body Composition Study. *J Am Geriatr Soc* 2017;65:42-50.
2. Kozomara-Hocke M, Hermanns T, Poyet C. [Male Urinary Incontinence--a Taboo Issue]. *Praxis (Bern 1994)* 2016;105:269-77.
3. Bulun SE, Zeitoun K, Sasano H, Simpson ER. Aromatase in aging women. *Semin Reprod Endocrinol* 1999;17:349-58.
4. Weisser H, Krieg M. [Benign prostatic hyperplasia--the outcome of age-induced alteration of androgen-estrogen balance?]. *Urologe A* 1997;36:3-9. [Article in German]
5. Iehle C, Radvanyi F, Gil Diez de Medina S, Ouafik LH, Gerard H, Chopin D, *et al.* Differences in steroid 5 α -reductase iso-enzymes expression between normal and pathological human prostate tissue. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1999;68:189-95.
6. Nishimura M, Ohkawara T, Sato H, Takeda H, Nishihira J. Pumpkin Seed Oil Extracted From *Cucurbita maxima* Improves Urinary Disorder in Human Overactive Bladder. *J Tradit Complement Med* 2014;4:72-4.
7. Carbin BE, Larsson B, Lindahl O. Treatment of benign prostatic hyperplasia with phytosterols. *Br J Urol* 1990;66:639-41.
8. Coulson S, Rao A, Beck SL, Steels E, Gramotnev H, Vitetta L. A phase II randomised double-blind placebo-controlled clinical trial investigating the efficacy and safety of ProstateEZE Max: a herbal medicine preparation for the management of symptoms of benign prostatic hypertrophy. *Complement Ther Med* 2013;21:172-9.
9. Nahas EA, Nahas-Neto J, Orsatti FL, Carvalho EP, Oliveira ML, Dias R. Efficacy and safety of a soy isoflavone extract in postmenopausal women: a randomized, double-blind, and placebo-controlled study. *Maturitas* 2007;58:249-58.
10. Chen YH, Lin YN, Chen WC, Hsieh WT, Chen HY. Treatment of stress urinary incontinence by ginsenoside Rh2. *Am J Chin Med* 2014;42:817-31.
11. Jang HA, Cho S, Kang SG, Ko YH, Kang SH, Bae JH, *et al.* The relaxant effect of ginseng saponin on the bladder and prostatic urethra: an in vitro and in vivo study. *Urol Int* 2012;88:463-9.
12. Ledda A, Belcaro G, Dugall M, Riva A, Togni S, Eggen-

- hoffner R, *et al.* Highly standardized cranberry extract supplementation (Anthocran(R)) as prophylaxis in young healthy subjects with recurrent urinary tract infections. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2017;21:389-93.
13. Baranowska M, Bartoszek A. Antioxidant and antimicrobial properties of bioactive phytochemicals from cranberry. *Postepy Hig Med Dosw (Online)* 2016;70:1460-8.
 14. Boeira VT, Leite CE, Santos AA, Jr., Edelweiss MI, Calixto JB, Campos MM, *et al.* Effects of the hydroalcoholic extract of *Phyllanthus niruri* and its isolated compounds on cyclophosphamide-induced hemorrhagic cystitis in mouse. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 2011;384:265-75.
 15. Boim MA, Heilberg IP, Schor N. *Phyllanthus niruri* as a promising alternative treatment for nephrolithiasis. *Int Braz J Urol* 2010;36:657-64; discussion 64.
 16. Woottisin S, Hossain RZ, Yachantha C, Sriboonlue P, Ogawa Y, Saito S. Effects of *Orthosiphon grandiflorus*, *Hibiscus sabdariffa* and *Phyllanthus amarus* extracts on risk factors for urinary calcium oxalate stones in rats. *J Urol* 2011;185:323-8.
 17. Palmieri B, Iannitti T. The Web Babel syndrome. *Patient Educ Couns* 2011;85:331-3.
 18. Palmieri B, Iannitti T, Capone S, Fistetto G, Arisi E. [Second opinion clinic: is the Web Babel Syndrome treatable?]. *Clin Ter* 2011;162:575-83.
 19. Thorpe A, Neal D. Benign prostatic hyperplasia. *Lancet* 2003;361:1359-67.
 20. AlTaweel WM, Seyam R, Alsulihem AA. Relationship between urinary incontinence symptoms and urodynamic findings using a validated Arabic questionnaire. *Ann Saudi Med* 2016;36:321-4.
 21. Ellington DR, Szychowski JM, Malek JM, Gerten KA, Burgio KL, Richter HE. Combined Tolterodine and Vaginal Estradiol Cream for Overactive Bladder Symptoms After Randomized Single-Therapy Treatment. *Female Pelvic Med Reconstr Surg* 2016;22:254-60.
 22. Engelmann U, Walther C, Bondarenko B, Funk P, Schlafke S. Efficacy and safety of a combination of sabal and urtica extract in lower urinary tract symptoms. A randomized, double-blind study versus tamsulosin. *Arzneimittelforschung* 2006;56:222-9.
 23. Dornstauder E, Jisa E, Unterrieder I, Krenn L, Kubelka W, Jungbauer A. Estrogenic activity of two standardized red clover extracts (Menoflavon) intended for large scale use in hormone replacement therapy. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2001;78:67-75.
 24. Markiewicz L, Garey J, Adlercreutz H, Gurbide E. In vitro bioassays of non-steroidal phytoestrogens. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1993;45:399-405.
 25. Manonai J, Songchitsomboon S, Chanda K, Hong JH, Komindr S. The effect of a soy-rich diet on urogenital atrophy: a randomized, cross-over trial. *Maturitas* 2006;54:135-40.
 26. Blakeman PJ, Hilton P, Bulmer JN. Cellular proliferation in the female lower urinary tract with reference to oestrogen status. *BJOG* 2001;108:813-6.
 27. Sartori MG, Girao MJ, de Jesus Simoes M, Sartori JP, Baracat EC, Rodrigues de Lima G. Quantitative evaluation of collagen and muscle fibers in the lower urinary tract of castrated and under-hormone replacement female rats. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2001;28:92-6.
 28. Santos ET, Sampaio MD, Cecon PR, Simoes Mde J, Sartori MG, Girao MJ. Effects of soy isoflavones on the uterus and urethra of ovariectomized rats. *Int Urogynecol J* 2010;21:111-6.

Conflicts of interest.—The authors certify that there is no conflict of interest with any financial organization regarding the material discussed in the manuscript.

Acknowledgements.—The authors wish to thank Dr. Rita Fabbri, member of the Scientific Direction of Hilton Pharma, for providing excellent support and cooperating on this project.

Manuscript accepted: March 22, 2017. - Manuscript received: March 22, 2017.