

## REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

## Efectividad de Cucurbita pepo en el tratamiento de la hiperplasia prostática. Revisión sistemática y meta-análisis

## Effectiveness of Cucurbita pepo in the prostatic hyperplasia treatment. Systematic review and meta-analysis

José Alejandro Ávila Cabreja<sup>1</sup> Felicia María García Méndez<sup>1</sup> Elia de la Caridad Rodríguez Venegas<sup>2</sup> Adolfo Peña Velázquez<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Facultad de Ciencias Médicas Manuel Fajardo, La Habana, La Habana, Cuba

<sup>2</sup> Facultad de Ciencias Médicas Finlay Albarrán, La Habana, La Habana, Cuba

### Cómo citar este artículo:

Ávila-Cabreja J, García-Méndez F, Rodríguez-Venegas E, Peña-Velázquez A. Efectividad de Cucurbita pepo en el tratamiento de la hiperplasia prostática. Revisión sistemática y meta-análisis. **Medisur** [revista en Internet]. 2021 [citado 2024 Aug 16]; 19(1):[aprox. 8 p.]. Disponible en: <http://medisur.sld.cu/index.php/medisur/article/view/4799>

### Resumen

**Fundamento:** La hiperplasia prostática benigna es el tumor benigno más frecuente en hombres. El aceite extraído de la semilla de calabaza (*Cucurbita pepo*) se emplea en el tratamiento de los síntomas asociados a dicha enfermedad. Sin embargo, los estudios en humanos son escasos, y la evidencia disponible, insuficiente.

**Objetivos:** determinar la efectividad de la semilla de calabaza en el tratamiento de la hiperplasia prostática benigna realizar revisión sistemática y meta-análisis sobre la.

**Métodos:** se realizó revisión sistemática y meta-análisis, de la literatura existente en las bases de datos Pubmed/Medline, Ebsco, Scopus y Scielo. Fueron seleccionados los ensayos clínicos aleatorizados, en cualquier idioma, que evaluaron la efectividad de fitomedicamentos compuestos por la *Cucurbita pepo*, comparándolo con un placebo; en pacientes con diagnóstico de hiperplasia prostática comprobado; y con un tiempo de evaluación mayor a seis meses.

**Resultados:** la población total estudiada en los estudios seleccionados fue de 1403 hombres, todos mayores de 50 años. Todos los estudios evaluaron la efectividad del aceite de la semilla de calabaza. La diferencia de medias global fue significativa (DM: -0,76 IC 95%: -1,40; -0,13;  $I^2=26,75$  %). No se encontró una mejoría significativa en cuanto a la calidad de vida, parámetros uroflujométricos, volumen residual, valores del antígeno prostático de superficie y el tamaño de la próstata.

**Conclusión:** Los resultados mostraron, con un nivel de evidencia moderado, que los fitomedicamentos basados en la semilla de calabaza o su extracto no se asociaron con una mejoría clínica ni funcional de la hiperplasia prostática benigna.

**Palabras clave:** Hiperplasia prostática, cucurbita, ensayos clínicos como asunto

### Abstract

**Background:** Benign prostatic hyperplasia is the most common benign tumor in men. The oil extracted from the pumpkin seed (*Cucurbita pepo*) is used to treat the symptoms associated with this disease. However, human studies are few, and insufficient available evidence.

**Objectives:** to determine the effectiveness of pumpkin seed in the treatment of benign prostatic hyperplasia. To carry out a systematic review and meta-analysis on it.

**Methods:** a systematic review and meta-analysis of the existing literature in the Pubmed / Medline, Ebsco, Scopus and Scielo databases were carried out. Randomized clinical trials were selected, in any language that evaluated the effectiveness of phytomedicines composed of *Cucurbita pepo*, comparing it with a placebo; in patients with a proven diagnosis of prostatic hyperplasia; and with an evaluation time greater than six months.

**Results:** the total population in the selected studies was 1403 men, all over 50 years of age. All studies evaluated the effectiveness of pumpkin seed oil. The global mean difference was significant (MD: -0.76 95% CI: -1.40, -0.13,  $I^2 = 26.75\%$ ). No significant improvement was found in terms of quality of life, uroflowmetric parameters, residual volume, prostate surface antigen values, and prostate size.

**Conclusion:** The results showed, with a moderate level of evidence, that phytomedicines based on pumpkin seed or its extract were not associated with a clinical or functional improvement of benign prostatic hyperplasia.

**Key words:** Prostatic hyperplasia, cucurbita, clinical trials as topic

**Aprobado:** 2021-02-03 14:49:35

**Correspondencia:** José Alejandro Ávila Cabreja. Facultad de Ciencias Médicas Manuel Fajardo. La Habana [javilacabreja@gmail.com](mailto:javilacabreja@gmail.com)

## INTRODUCCIÓN

La hiperplasia prostática benigna (HPB) es el tumor benigno más frecuente en hombres, y afecta a más de 210 millones de estos.<sup>(1)</sup> Su incidencia está relacionada con la edad, y se estima que más del 50 % de los varones mayores de 50 años; y más del 80 % de mayores de 80 años experimenta síntomas urinarios bajos secundarios a HPB.<sup>(2)</sup> En Cuba, esta enfermedad se encuentra dentro de las 35 causas de muertes más frecuentes, y es responsables de 83 defunciones en el año 2019.<sup>(3)</sup>

El tratamiento médico de primera línea incluye el uso de bloqueadores de los receptores alfa (terazosina, prazosina, etc.) debido a que se asocia con una mejoría considerable de los síntomas urinarios bajos y una mejor calidad de vida.<sup>(4)</sup> Sin embargo, se asocia con la aparición de reacciones adversas como somnolencia, hipotensión arterial, alteraciones gastrointestinales y de la eyaculación, entre otras.<sup>(5)</sup> Por estos motivos se han investigado otras opciones terapéuticas, que forman parte de la medicina alternativa. En este sentido, se han observado mejorías significativas en pacientes con HPB severa tratados con acupuntura y en un período de seguimiento corto.<sup>(6)</sup> La moxibustión también ha mostrado ser efectiva en el tratamiento de esta entidad.<sup>(7)</sup> Entre las plantas medicinales, se reconocen efectos positivos en especies como la *Serenoa repens* y la *Urtica dioica*.

La semilla de calabaza (*Cucurbita pepo*), así como el aceite extraído de esta, han sido empleados para el tratamiento de los síntomas urinarios asociados a la HPB desde la década del '90.<sup>(8)</sup> La mejoría de los síntomas urinarios bajos se atribuyen a la elevada concentración de ácidos grasos, como el ácido linoleico, tocoferol, esteroides delta 7 específicos y micronutrientes. Estos componentes se han asociado a la disminución del tamaño y el peso de la próstata en modelos experimentales con animales.<sup>(9)</sup> Sin embargo, los ensayos clínicos en humanos son escasos, por lo que la evidencia disponible es insuficiente.

En Cuba, como parte de la política de salud, se ha fomentado el uso de la medicina natural y tradicional, incluyéndose la utilización de fitomedicamentos, como tratamiento alternativo para diferentes enfermedades. Por este motivo, se realizó esta revisión sistemática y meta-análisis sobre la efectividad de la semilla

de calabaza en el tratamiento de la hiperplasia prostática benigna.

## MÉTODOS

Se realizó revisión sistemática y meta-análisis de la literatura existente en las bases de datos Pubmed/Medline, Ebsco, Scopus y Scielo, y publicada entre diciembre de 2019 y enero de 2020. Las palabras claves utilizadas fueron: semilla de calabaza, *cucurbita pepo*, *cucurbita*, hiperplasia prostática benigna, ensayo clínico y ensayo clínico aleatorizado.

La estrategia de búsqueda en Pubmed fue: ("cucurbita"[MeSH Terms] OR "cucurbita"[All Fields] OR "pumpkin"[All Fields]) AND ("prostatic hyperplasia"[MeSH Terms] OR ("prostatic"[All Fields] AND "hyperplasia"[All Fields]) OR "prostatic hyperplasia"[All Fields] OR ("benign"[All Fields] AND "prostatic"[All Fields] AND "hyperplasia"[All Fields]) OR "benign prostatic hyperplasia"[All Fields]) AND Clinical Trial[ptyp].

Los criterios de inclusión predeterminados fueron: 1) Ensayos clínicos aleatorizados (ECAs) evaluando la efectividad de fitomedicamentos que utilizaran la *Cucurbita pepo* como único producto, o al menos el 50 % de estos, comparándolo con un placebo; 2) estudios donde los pacientes tuvieran diagnóstico comprobado de HPB; y 3) tiempo de seguimiento mayor a 6 meses. Fueron excluidos los estudios no aleatorizados sin grupo control.

Todos los resúmenes fueron revisados por tres autores, con el objetivo de asegurar la mayor calidad posible en la evaluación de estos; y para que los desacuerdos fueran discutidos y resueltos en consenso.

Se confeccionó un modelo de recolección de datos para facilitar la extracción de la información. Las variables recopiladas fueron las siguientes: autor, año de publicación, número de pacientes en el grupo experimental, número de pacientes en el grupo control, total de pacientes, fitomedicamento utilizado, dosis, media y desviación típica de la puntuación de la escala internacional de síntomas prostáticos (IPSS), otras variables analizadas y posibles fuentes de sesgos.

La calidad de los estudios y el riesgo de sesgos fueron analizados mediante el sistema de evaluación desarrollado por la Colaboración

Cochrane.<sup>(10)</sup> Los siguientes criterios fueron evaluados: 1) generación de secuencia aleatoria (sesgo de selección I); 2) ocultamiento de la secuencia aleatoria (sesgo de selección II); 3) cegamiento de los participantes y el personal; 4) cegamiento de los evaluadores de resultados; 5) datos incompletos de resultados; 6) notificación selectiva de resultados; 7) otras fuentes de sesgos. Para cada criterio se usaron las categorías: riesgo bajo, riesgo dudoso y riesgo alto.

Para determinar la presencia de sesgo de publicación se realizó un gráfico de embudo con contornos mejorados.

La efectividad de la semilla de calabaza se evaluó mediante las diferencias halladas con el placebo con respecto a la puntuación IPSS. Se calculó el tamaño del efecto mediante el modelo de efectos aleatorios y el método de restricción máxima de probabilidad (RPM). El tamaño del efecto se describió mediante la diferencia de medias con sus respectivos intervalos de confianza al 95 %. La evaluación de heterogeneidad se hizo por medio de la prueba

estadística  $I^2$  y  $\tau^2$  de Cochran. Se consideró como moderado un nivel de heterogeneidad a valores comprendidos entre el 30 % y 60 % de la prueba  $I^2$ . Un valor de  $P < 0,1$  de  $\tau^2$  fue indicativo de la presencia de heterogeneidad. Se utilizó el programa estadístico Stata MP 16,0.

## RESULTADOS

### Estudios seleccionados

Fueron identificados 13 estudios, incluidos dos obtenidos mediante otras fuentes bibliográficas. Al remover los duplicados, quedaron nueve resúmenes para cribar. De estos, fueron eliminados dos debido a que en uno se empleaba un fitofarmaco que estaba compuesto por menos del 50 % del aceite de la semilla de calabaza; y en otro se usó como grupo comparador a pacientes tratados con prazosina. Fueron seleccionados siete textos completos para revisión, de los cuales fueron excluidos cuatro, debido a que en tres no se usó grupo comparador, y en otro no utilizaron la escala IPSS para valorar los síntomas prostáticos. (Fig. 1).

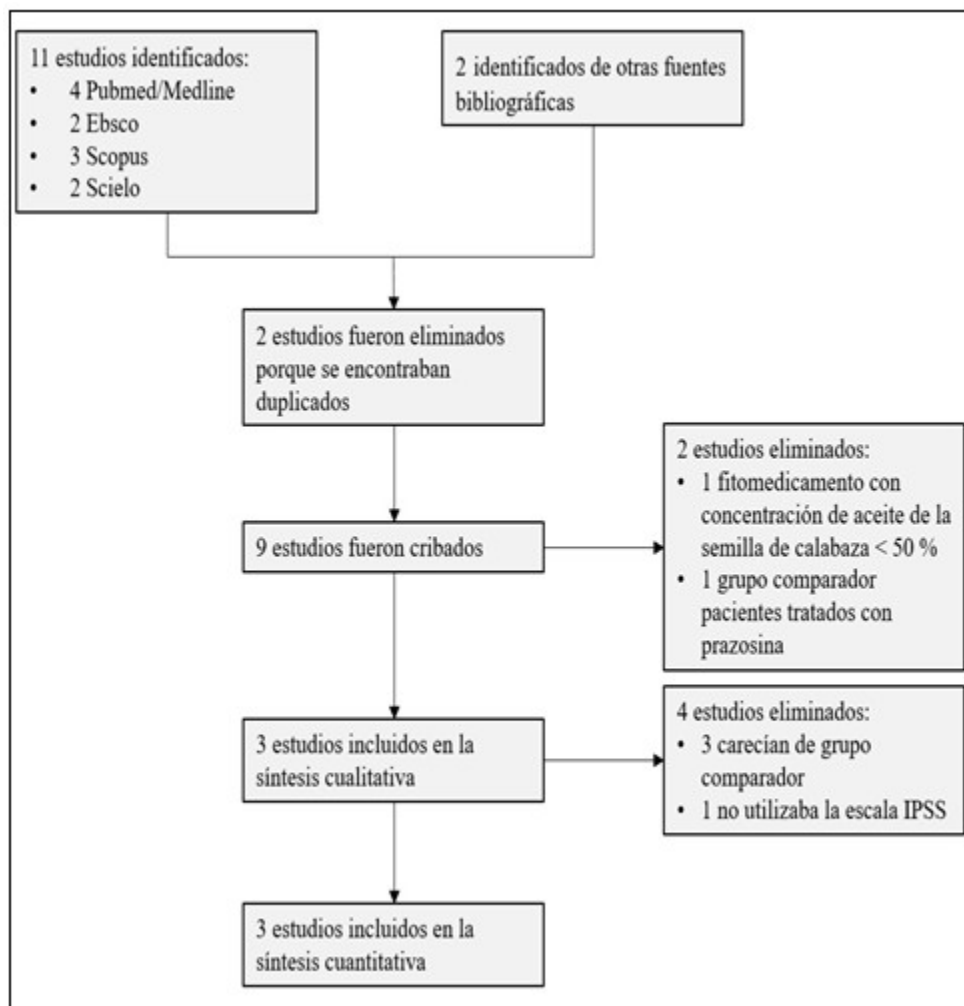


Fig. 1- Diagrama de flujo de la selección de los estudios.

### Características de los estudios

La población total estudiada fue de 1403 hombres, todos mayores de 50 años. Todos los productos usados fueron extraídos de la

*Cucurbita pepo* L, siendo este el principal principio activo. La dosis administrada en todas las investigaciones fue de dos cápsulas por día. El tiempo de seguimiento en los tres estudios fue 12 meses. (Tabla 1).

**Tabla 1- Características de los estudios.**

Datos extraídos	Bach (2000)	Hong (2009)	Vahlensieck (2015)
Pacientes en el grupo experimental	209	16	480
Pacientes en el grupo control	217	7	474
Total de pacientes	426	23	954
Fitomedicamento utilizado	Prosta Fink Forte® (cápsula, 500 mg)	Aceite de la semilla de calabaza (cápsulas, 160 mg)	Prosta Fink Forte® (cápsula, 500 mg) Granu Fink® (cápsula, 500 mg)
Dosis	2 cápsulas al día	2 cápsulas al día	2 cápsulas al día
Seguimiento (meses)	12	12	12
IPSS en el grupo experimental al final del estudio (media±DT)	10,9 ± 4,5	8,7 ± 1,5	Grupo 1: 11,7 ± 5,5 Grupo 2: 10,6 ± 5,6
IPSS en el grupo control al final del estudio (media±DT)	12,2 ± 5,1	9,4 ± 1,8	12,1 ± 5,6
Otras variables estudiadas	Calidad de vida Flujo urinario Volumen residual Valores de PSA Tamaño de la próstata	Calidad de vida Flujo urinario Volumen residual Valores de PSA Tamaño de la próstata	Calidad de vida Flujo urinario Volumen residual Valores de PSA Tamaño de la próstata
Observaciones	No hay datos suficientes para identificar si hay notificación selectiva o presencia de otros sesgos	No hay datos suficientes para identificar si hay notificación selectiva	Ninguna
Referencia	11	12	13

PSA: siglas en inglés de antígeno prostático específico.

### Evaluación de los sesgos

Al evaluar los sesgos, se encontró que un 66,7 % tuvo un bajo riesgo de sesgo de selección I, de selección II y de cegamiento de los participantes y del personal. El 100 % tuvo un riesgo alto de sesgo de cegamiento de los evaluadores de resultados. Los considerados como riesgo desconocido, fue debido a que la información

pertinente no se hallaba en los artículos o no se pudo contactar con el autor. (Fig. 2). Existió un bajo riesgo de sesgo de publicación. El gráfico de embudo mostró que los estudios con mayor y menor población mostraron un efecto nulo, con un nivel de significación mayor al 10 %, mientras que uno solo mostró un efecto estadísticamente significativo. (Fig. 3).

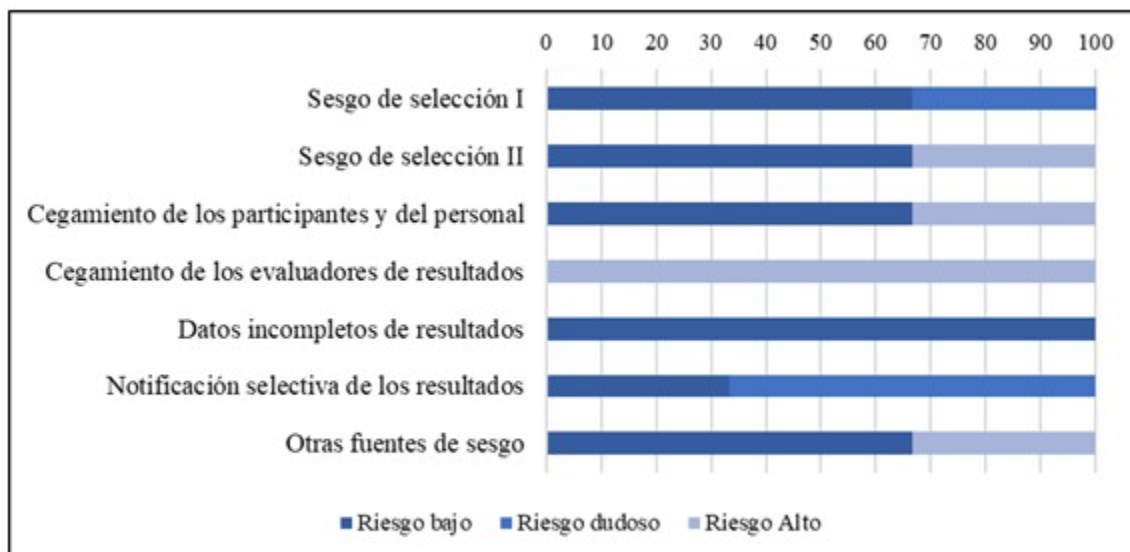


Fig. 2- Riesgo de sesgos

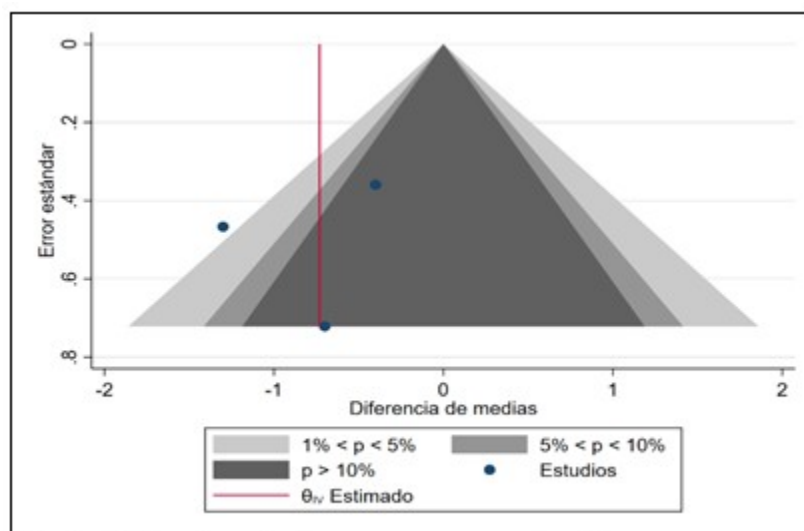


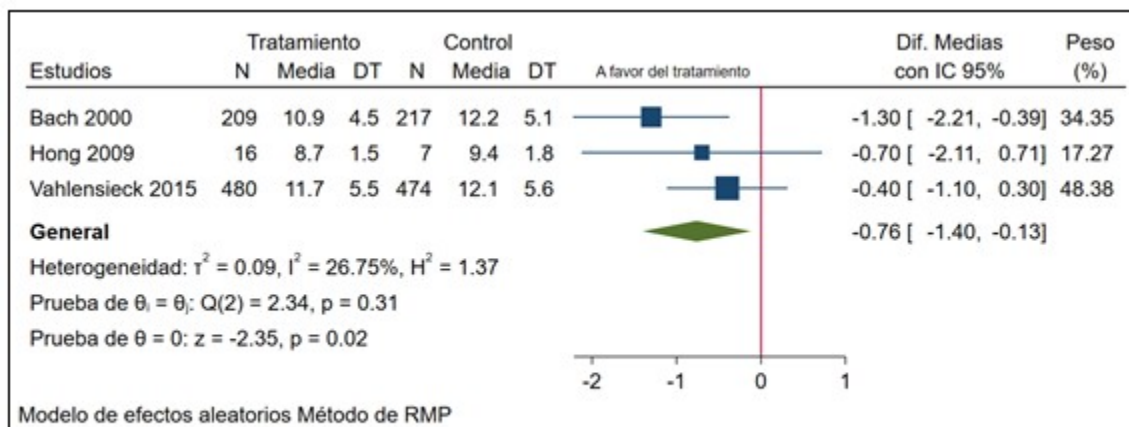
Fig. 3- Gráfico de embudo con contornos mejorados.

**Efectividad del tratamiento con semilla de calabaza en la mejoría de síntomas prostáticos**

El 100 % de los estudios evaluó la efectividad del aceite de la semilla de calabaza. La diferencia de

medias de la puntuación IPSS total fue significativa en un solo estudio (DM: -1,30; IC 95%: -2,21; -0,39). La diferencia global fue significativa (DM: -0,76 IC 95%: -1,40; -0,13), con un nivel de heterogeneidad bajo ( $I^2=26,75$  %). (Fig. 4).





**Fig. 4.** Gráfico de bosque sobre la diferencia de medias de la puntuación IPSS entre los pacientes tratados con el aceite de la semilla de calabaza y el placebo.

**Otros hallazgos**

Vahlensieck y colaboradores también estudiaron el efecto de la semilla de calabaza en 474 pacientes, notando una diferencia de medias significativa con el grupo placebo (DM: -1,50; IC 95%: -2,19; -0,81).

La elevada heterogeneidad entre los estudios impidió el análisis cuantitativo de variables como la calidad de vida, el flujo urinario, el volumen residual, los valores de PSA y el tamaño de la próstata.

Bach y colaboradores no encontraron cambios significativos evidentes entre los grupos estudiados en cuanto a la calidad de vida, parámetros uroflujométricos, volumen residual, valores de PSA y el tamaño de la próstata. Los resultados de Hong y Vahlensieck coinciden con los de este autor, exceptuando al flujo urinario máximo, el cual mostró un incremento al final de los períodos de estudio, aunque los valores no se diferenciaron significativamente de los del grupo en el que se empleó el placebo.

Bach y colaboradores describieron una mayor cantidad de eventos adversos en el grupo tratado con el extracto de la semilla de calabaza que en el tratado con el placebo, aunque la diferencia no fue significativa (30 % vs. 28,4 %;  $P=0,762$ ). Entre los eventos adversos más frecuentes describió a los síntomas seudogripales, dolor de espalda y síntomas gastrointestinales leves. Vahlensieck y

colaboradores hallaron que un 2,2 % de los pacientes no llevó el tratamiento de manera continua debido a eventos adversos.

**DISCUSIÓN**

En el presente estudio se halló que los fitomedicamentos que utilizaban una concentración mayor al 50 % del extracto de semilla de calabaza contribuyeron a una disminución ligera de la puntuación IPSS, con un nivel de heterogeneidad bajo; sin embargo, esta disminución no fue significativa desde el punto clínico. De manera similar, el fitomedicamento que se componía de la semilla de calabaza también tuvo un efecto positivo en la disminución de los síntomas prostáticos en comparación con el placebo, pero fue muy ligera y solo reportada por un estudio. El tamaño de la muestra no influyó en la diferencia de medias del efecto global. No se encontraron diferencias con el placebo en ninguno de los estudios en cuanto a la calidad de vida, el flujo urinario, el volumen residual, los valores de PSA y el tamaño de la próstata. En general, los efectos adversos reportados fueron en su mayoría leves, solo una investigación observó que una pequeña parte de los individuos investigados abandonó el tratamiento por efectos adversos.

En general, la calidad de la evidencia es moderada. En los tres estudios se evaluaron desenlaces claves para la toma de decisiones, como la mejoría de la sintomatología urinaria

baja, la calidad de vida, entre otras variables ya mencionadas. Sin embargo, elementos como el sesgo de cegamiento de evaluadores de los resultados, que estuvo presente en todos los estudios; el bajo poder estadístico; y el riesgo alto de sesgo de cegamiento de los participantes en el estudio de Hong y colaboradores, contribuyeron a una disminución en la calidad de la evidencia.

Otros autores,<sup>(11-13)</sup> en ensayos clínicos no controlados, demostraron una mejoría de los síntomas medidos por la escala IPSS, al evaluar a los individuos al inicio y al final del estudio. Sin embargo, se debe tener en cuenta que esta es una herramienta que está sujeta al subjetivismo de los individuos; y el hecho de saber que están recibiendo una medicina, que está basada en un producto natural, puede haber modificado la percepción de los síntomas, cometiéndose sesgo de detección, al ser los pacientes sus propios evaluadores. En este sentido, se puede observar en los estudios que fueron incluidos en este trabajo, que existen diferencias intragrupo al inicio y al final del estudio.

La utilización de otras formulaciones naturales basadas en la *Serenoa repens* y *Pygeum africanum* han sido también estudiadas por otros investigadores,<sup>(14-17)</sup> de lo cual no han resultado diferencias con el placebo, en cuanto a los aspectos de interés. Esto evidencia que, en la actualidad, no existen formulaciones de fitomedicamentos que hayan mostrado una efectividad superior a la de los fármacos utilizados comúnmente en el tratamiento de la HPB o al placebo.

En el análisis del presente estudio constituye una importante limitante el pequeño número de ensayos clínicos aleatorizados estudiando las variables de interés. Sin embargo, el bajo riesgo de publicación encontrado, así como la utilización del modelo de efectos aleatorios y el método de restricción máxima de probabilidad, contribuyeron a que el tamaño del efecto adquiriera un valor más conservador.

La presente revisión sistemática y meta-análisis muestran, con un nivel de evidencia moderado, que los fitomedicamentos basados en la semilla de calabaza o su extracto no se asocian con una disminución clínicamente significativa de los síntomas urinarios bajos asociados a la HPB; así como tampoco se relacionan a una mejoría de la calidad de vida, parámetros uroflujométricos, volumen residual, valores de PSA y tamaño de la

próstata. Se requiere de más estudios con diseños homogéneos, que permitan evaluar con precisión variables más objetivas, y que elaboren estrategias para mitigar los sesgos de detección y otros.

#### **Conflicto de intereses:**

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

#### **Contribución de autoría:**

Conceptualización: José Alejandro Ávila Cabreja, Felicia María García Méndez

Análisis formal: José Alejandro Ávila Cabreja, Elia de la Caridad Rodríguez Venegas

Investigación: José Alejandro Ávila Cabreja, Felicia María García Méndez

Metodología: José Alejandro Ávila Cabreja, Elia de la Caridad Rodríguez Venegas

Administración del proyecto: Adolfo Peña Velázquez

Supervisión: Adolfo Peña Velázquez

Visualización: José Alejandro Ávila Cabreja, Felicia María García Méndez

Redacción -borrador original: José Alejandro Ávila Cabreja, Felicia María García Méndez, Elia de la Caridad Rodríguez Venegas, Adolfo Peña Velázquez.

Redacción -revisión y edición: José Alejandro Ávila Cabreja, Felicia María García Méndez, Elia de la Caridad Rodríguez Venegas, Adolfo Peña Velázquez.

#### **Financiación:**

Ninguna.

#### **REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Vos T, Flaxman AD, Naghavi M, Lozano R, Michaud C, Ezzati M, et al. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012 ; 380 (9859): 2163-96.



2. Egan KB. The Epidemiology of Benign Prostatic Hyperplasia Associated with Lower Urinary Tract Symptoms: Prevalence and Incident Rates. *Urol Clin North Am.* 2016 ; 43 (3): 289-97.
3. Ministerio de Salud Pública. Dirección Nacional de Estadísticas. Anuario Estadístico de Salud 2019. La Habana: MINSAP; 2020.
4. Nickel JK, Aaron L, Barkin J, Elterman D, Nachabé M, Zorn KC. Canadian urological association guideline on male lower urinary tract symptoms/benign prostatic hyperplasia (MLUTS/BPH): 2018 update. *Can Urol Assoc J.* 2018 ; 12 (10): 303-12.
5. Linares A. Hiperplasia prostática benigna. In: Morón F. *Farmacología Clínica.* Vol 2. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2009. p. 559-68.
6. Zhang W, Ma L, Bauer BA, Liu Z, Lu Y. Acupuncture for benign prostatic hyperplasia: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2017 ; 12 (4): e0174586.
7. Bae GE, Lee SH, Hong JW, Lee I, Kim S, Choi J, et al. Moxibustion for benign prostatic hyperplasia: a systematic review and meta-analysis. *J Int Korean J Med.* 2018 ; 39 (3): 372-88.
8. Carbin EB, Larsson B, Lindahl O. Treatment of benign prostatic hiperplasia with phytosterols. *Br J Urol.* 1990 ; 66 (6): 639-41.
9. Damiano R, Cai T, Fornara P, Franzese CA, Leonardi R, Mirone V. The role of Cucurbita pepo in the management of patients affected by lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia: A narrative review. *Arch Ital Urol Androl.* 2016 ; 88 (2): 136-43.
10. Higgins JPT, Altman DG, Sterne JAC. Assessing risk of bias in included studies. In: Higgins JPT, Green S, editors. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 [Internet]. London, UK: The Cochrane Collaboration; 2011. [ cited 18 Mar 2020 ] Available from: <https://handbook-5-1.cochrane.org/>.
11. Hamvas A, Corradi Gy, Hegedüs M, Frang D. Experience with the Peponen® capsule in the management of benign prostatic hyperplasia. *Int Urol Nephrol.* 1991 ; 23 (1): 51-5.
12. Frederich M, Theurer C, Schiebel-Scholser G. Prosta Fink Forte®-Kapseln in der Behandlung der benignen prostatahyperplasie. *Forsch Komplementärmed Klass Naturheilkd.* 2000 ; 7 (4): 200-4.
13. Leibbrand M, Siefer S, Schön C, Perrinjaquet T, Kompek A, Csernich A, et al. Effects of an oil-free hydroethanolic pumpkin seed extract on symptom frequency and severity in men with benign prostatic hyperplasia: a pilot study in humans. *J Med Food.* 2019 ; 22 (6): 551-9.
14. Habib FK, Wyllie MG. Not all brands are created equal: A comparison of selected components of different brands of Serenoa repens extract. *Prostate Cancer Prostatic Dis .* 2004 ; 7 (3): 195-200.
15. Barry MJ, Meleth S, Lee JY, Kreder KJ, Avins AL, Nickel C, et al. Effect of increasing doses of saw palmetto on lower urinary tract symptoms: A randomized trial. *JAMA.* 2011 ; 306 (12): 1344-51.
16. Tacklind J, Macdonald R, Rutks I, Stanke JU, Wilt TJ. Serenoa repens for benign prostatic hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 ; 12 (12): CD001423.
17. Wilt T, Ishani A, Mac Donald R, Rutks I, Stark G. Pygeum africanum for benign prostatic hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002 ; 1998 (1): CD001044.