

Efficacia del mirtillo rosso canadese nella profilassi delle cistiti ricorrenti

S. BANDIERA, C. FALDUZZI, R. GIUCA, S. POLIZZI, M.G. MATARAZZO, S.G. VITALE, A. TOCCO, A.M.C. RAPISARDA, I.M. SAPUPPO, G. VALENTI, N. RINALDI, G. MARTELLO, A. CATAVORELLO, A. CIANCI

RIASSUNTO: Efficacia del mirtillo rosso canadese nella profilassi delle cistiti.

S. BANDIERA, C. FALDUZZI, R. GIUCA, S. POLIZZI, M.G. MATARAZZO, S.G. VITALE, A. TOCCO, A.M.C. RAPISARDA, I.M. SAPUPPO, G. VALENTI, N. RINALDI, G. MARTELLO, A. CATAVORELLO, A. CIANCI

Introduzione. La cistite è la più comune infezione delle vie urinarie, essendone affette circa il 20-30% delle donne. L'etiologia è prevalentemente batterica, per cui l'uso degli antibiotici costituisce il primo approccio terapeutico; l'alta probabilità di recidiva può però comportarne un uso eccessivo, con conseguenti effetti collaterali. Per tale motivo, il nostro studio ha lo scopo di indagare circa l'efficacia del mirtillo rosso canadese nella profilassi delle cistiti ricorrenti.

Materiali e metodi. Sono state arruolate 55 pazienti con anamnesi positiva per episodi di cistiti ricorrenti. Le donne sono state sottoposte ad un trattamento con mirtillo rosso canadese (Mirtygil®, Vaccinium Macrocarpon e vitamine) nella posologia di 1 compressa al giorno per 15 giorni consecutivi, per 6 mesi. Al reclutamento e al follow-up le pazienti sono state chiamate ad effettuare un'urinocoltura, a compilare un diario minzionale e a rispondere ad un questionario sulla quantificazione del dolore associato alla cistite (VAS).

Risultati. L'urinocoltura a 6 mesi dal trattamento è risultata negativa nel 76% delle pazienti. La frequenza minzionale diurna ha subito una riduzione statisticamente significativa ($P < 0,05$) dopo il trattamento con mirtillo rosso ed altrettanto si è realizzato nel contesto dei punteggi della VAS ($P < 0,05$).

Conclusioni. La tollerabilità e l'efficacia del mirtillo rosso lo rendono una valida opzione per ridurre il numero di episodi di reinfezione in donne con cistiti ricorrenti.

SUMMARY: Efficacy of the canadian cranberry on the prophylaxis of cystitis.

S. BANDIERA, C. FALDUZZI, R. GIUCA, S. POLIZZI, M.G. MATARAZZO, S.G. VITALE, A. TOCCO, A.M.C. RAPISARDA, I.M. SAPUPPO, G. VALENTI, N. RINALDI, G. MARTELLO, A. CATAVORELLO, A. CIANCI

Introduction. Cystitis is the most common urinary tract infection, in fact about 20-30% of women are affected. The etiology is mostly bacterial, so the use of antibiotics is the first therapeutic approach; the high probability of recurrence, however, can lead to excessive use, causing side effects. For this reason, our study aims to investigate the effectiveness of the canadian cranberry on the prophylaxis of recurrent cystitis.

Materials and methods. We enrolled 55 patients with a history of recurring episodes of cystitis. The women were subjected to a treatment with canadian cranberry (Mirtygil®, Vaccinium macrocarpon and vitamins) at a dose of 1 tablet daily for 15 consecutive days for 6 months. At recruitment and after 6 months the women were subjected to a urine culture and they were required to complete a voiding diary and to answer a questionnaire regarding the quantification of pain associated with cystitis (VAS).

Results. After 6 months of treatment the urine culture was negative in 76% of patients. The frequency of urination during the day underwent a statistically significant reduction ($P < 0,05$) after treatment with cranberry and the same was realized in the context of the VAS scores ($P < 0,05$).

Conclusions. Tolerability and efficacy of the cranberry make it a viable option to reduce the number of episodes of reinfection in women with recurrent cystitis.

KEY WORDS: Cistiti - Integratore alimentare - Antibioticoterapia - Proantocianidine.
Cystitis - Dietary supplement - Antibiotic therapy - Proanthocyanidins.

Introduzione

La cistite è una delle più frequenti infezioni delle vie urinarie, dovuta ad una grande varietà di agenti pa-

togeni principalmente di tipo batterico. Il 20-30% delle donne sviluppa uno o più episodi di cistite ogni anno. L'incidenza aumenta con l'età e la probabilità di infezioni recidivanti è direttamente proporzionale al numero degli episodi precedenti. La diagnosi è data da un'urinocoltura con carica batterica maggiore o uguale a 10 (5) CFU/ml: essa costituisce il *gold standard* nel *management* delle cistiti, sia in fase diagnostica che nel follow-up. I sintomi caratteristici delle infezioni sono

Università degli Studi di Catania
Azienda Ospedaliero - Universitaria "Policlinico - Vittorio Emanuele G. Rodolico"
Unità Operativa di Ginecologia ed Ostetricia

rappresentati da disuria, pollachiuria, stranguria, minzione impellente e dolore sovrapubico; di rado si possono osservare ematuria ed emissione di urine torbide e maleodoranti. In genere non è presente iperpiressia e l'esame obiettivo risulta negativo (1).

La patogenesi della cistite ha come *primum movens* la colonizzazione della mucosa vaginale e periuretrale da parte di diversi microrganismi. Lo sviluppo dell'infezione è condizionato da geni secretori strettamente affini ai gruppi codificanti i gruppi sanguigni, potendo distinguere fenotipi secretori e fenotipi non secretori; questi ultimi sono in grado di ridurre la colonizzazione batterica impedendone l'aderenza (2).

I microrganismi più frequentemente coinvolti sono i batteri, i virus e i micoplasmi dotati di fimbrie, la cui capacità adesiva è influenzata prevalentemente dalla presenza sulla superficie della cellula uroteliale di sostanze con componente oligosaccaridica simile a quelle presenti negli antigeni eritrocitari. Il grado di virulenza e la produzione di emolisina sono altri meccanismi che favoriscono l'infezione.

Le infezioni ricorrenti del tratto urinario sono comuni, anche tra le giovani donne in buona salute e con vie urinarie anatomicamente e fisiologicamente normali.

In tali donne i fattori di rischio includono i rapporti sessuali, l'uso di prodotti spermicidi, l'insorgenza di una prima infezione in età precoce, una storia materna di cistiti ricorrenti. Anche i fattori ereditari sembrerebbero avere un ruolo importante in alcune donne. D'altra parte molti fattori ritenuti responsabili di infezioni ricorrenti del tratto urinario, come lo svuotamento minzionale pre- e post-coitale, la frequenza della minzione, la modalità di pulizia post-minzionale, non sono stati del tutto provati.

Nelle donne in menopausa, invece, i principali fattori di rischio favorevoli l'insorgenza di cistiti ricorrenti sono legati soprattutto a meccanismi fisiopatologici legati al periodo menopausale che possono modificare il riempimento vescicale.

Le donne con cistiti recidivanti hanno una maggiore suscettibilità alla colonizzazione vaginale di patogeni urinari, che è dovuta a una maggiore propensione da parte di colonie uropatogene di aderire alle cellule uroepiteliali (3). La terapia delle cistiti si avvale dell'uso di antibiotici specifici per l'agente patogeno rilevato grazie all'urinocoltura e all'antibiogramma. Tuttavia, in presenza di cistiti ricorrenti, l'uso eccessivo e ravvicinato di antibiotici comporta degli effetti collaterali e la selezione di ceppi resistenti, riducendo l'efficacia del trattamento stesso.

Per tale motivo, nella pratica clinica è sempre più frequente il ricorso ad integratori dotati di pari efficacia e miglior profilo di sicurezza.

Il mirtillo rosso canadese associato a vitamine (Mirtygil®, *Vaccinium Macrocarpon* e vitamine) è un

integratore alimentare ricco di proantocianidine (PACs), molecole con proprietà anti-infiammatorie (4), antiossidanti (5) e antibatteriche (6). Infatti sembrerebbero in grado di ricostituire la componente oligosaccaridica della parete cellulare. Recenti sperimentazioni *in vitro* hanno dimostrato l'attività delle proantocianidine a livello molecolare sulle fimbrie di tipo P di *E. coli*, evidenziando che l'effetto di tali molecole comporta il cambio di conformazione e l'inibizione diretta delle fimbrie (7,8). È stato inoltre chiarito che solo il mirtillo rosso contiene proantocianidine con legami di "tipo A", mentre altri alimenti (succo di mela, succo d'uva e cioccolato fondente) sono ricchi di proantocianidine (PACs) con legami di "tipo B". Ciò è importante in quanto solo le PACs di tipo A sono in grado di interferire con le fimbrie di *E. coli*, mentre quelle di tipo B non hanno alcun effetto antiadesivo (9). Gli studi *in vivo* su donne soggette ad infezioni ricorrenti delle vie urinarie hanno confermato la capacità del mirtillo rosso di prevenire le infezioni ricorrenti non complicate del tratto urinario, proprio mediante l'inibizione dell'adesione delle fimbrie di tipo P dei ceppi uropatogeni di *E. coli* alle cellule dell'epitelio urinario, impedendone in tale maniera la colonizzazione ed il relativo sviluppo del processo infettivo.

Tali studi hanno inoltre sottolineato una drastica riduzione nel consumo di antibiotici da parte di tali donne (10-12).

Materiali e metodi

Per il nostro studio sono state reclutate 55 donne di età compresa tra 40 e 70 anni, con anamnesi positiva per cistiti recidivanti (almeno 3 episodi in 1 anno) e con urinocoltura negativa al momento dell'inserimento nello studio. Sono state escluse le donne in gravidanza o in allattamento, quelle affette da calcolosi o diverticoli vescicali, reflusso vescico-ureterale ed infezioni vaginali.

Al reclutamento e dopo 6 mesi le donne hanno effettuato urinocoltura e visita uroginecologica. Inoltre è stato somministrato il questionario VAS per la quantificazione soggettiva del dolore associato a cistite ed è stato chiesto di compilare un diario minzionale per tutta la durata dello studio, allo scopo di valutare le variazioni della frequenza minzionale pre- e post-trattamento.

Alle pazienti è stato prescritto un trattamento consistente in 1 compressa al giorno di Mirtygil® per 15 giorni consecutivi, per un periodo di 6 mesi.

Obiettivo dello studio è stato quello di verificare l'eventuale riduzione degli episodi di recidiva in donne con cistiti ricorrenti e quindi l'efficacia del

mirtillo rosso nella loro profilassi, soprattutto tramite la valutazione delle urinocolture pre- e post-trattamento.

Risultati

Dopo 6 mesi di terapia si è assistito ad una riduzione statisticamente significativa degli *items* presi in esame.

I risultati sono stati avvalorati dagli esiti delle urinocolture effettuate dalle pazienti alla fine del trattamento e anche nel corso dei 3 mesi successivi: nel 70% delle donne l'urinocoltura è risultata negativa e ciò ha sottolineato la riduzione statisticamente significativa delle cistiti ricorrenti ($P < 0,05$). Nella restante percentuale di pazienti si è ottenuta una riduzione delle cariche batteriche da 10 (6) CFU/ml a 10 (2) CFU/ml.

La frequenza minzionale valutata attraverso l'analisi dei diari minzionali compilati dalle pazienti ha subito una riduzione altamente significativa ($P < 0,0001$) passando da un valore medio di $8,73 \pm 2,9$ ad un valore medio di $5,36 \pm 1,21$.

Anche il valore medio della VAS ha subito una ri-

duzione statisticamente significativa ($P < 0,05$), passando da un valore di $6,5 \pm 1,39$ ad un valore di 4 ± 1 .

Discussione e conclusioni

La terapia antibiotica costituisce il *goldstandard* nella gestione della cistite acuta, ma in caso di recidive è utile ricorrere ad un trattamento profilattico per evitare effetti collaterali e lo sviluppo di ceppi resistenti dovuti all'abuso di antibiotici.

Dai risultati ottenuti si evince che la terapia con Mirtygil® è valida e che la sua efficacia aumenta nel tempo; infatti abbiamo constatato che già dopo 6 mesi si ha una significativa riduzione delle cistiti ricorrenti e una negativizzazione delle urinocolture.

In tal senso, il Mirtygil® non deve essere considerato un sostituto dell'antibiotico, per cui non va utilizzato da solo durante l'episodio di cistite acuta, ma può essere utile nella prevenzione delle recidive. Per questo motivo è consigliata l'assunzione di Mirtygil® anche in assenza di sintomi e per periodi lunghi, a tutte le donne che soffrono di cistiti ricorrenti, essendo oltre tutto privo dei classici effetti collaterali che accompagnano la terapia antibiotica di lunga durata.

Bibliografia

1. Fihn SD. Acute uncomplicated urinary tract infection in women. *N Engl J Med.* 2003 Jul 17;349(3):259-66.
2. Scholes D, Hooton TM, Roberts PL, Stapleton AE, Gupta K, Stamm WE. Risk factors for recurrent urinary tract infection in young women. *J Infect Dis.* 2000 Oct;182(4):1177-82.
3. Hooton TM. Recurrent urinary tract infection in women. *Int J Antimicrob Agents.* 2001;17(4):259-68.
4. Subarnas A, Wagner H. Analgesic and anti-inflammatory activity of the proanthocyanidin shelleagueain A from *Polypodium feei* METT. *Phytochemistry.* 2000 Oct;7(5):401-5.
5. Vuorela S et al. *J Agric Food Chem* 2005; 53.
6. Puupponen-Pimia R, Nohynek L, Alakomi HL, et al. Bioactive berry compounds—novel tools against human pathogens. *Appl Microbiol Biotechnol.* 2005;67:8-18.
7. Ahuia S et al. Loss of fimbrial adhesion with the addition of *Vaccinium Macrocarpon* to the growth medium of P-fimbriated *E. coli* – *J Of Urology* 1998;159:559-62.
8. Liu Y – Role of cranberry juice on molecularscale surface characteristics and adhesion behaviour of *Escherichia coli* – *Biotechnology and Bioengineering* 2006;93:297-305.
9. Howell AB – A-type cranberry proanthocyanidins and uropathogenic bacterial anti-adhesion activity – *Phytochemistry* 2005;66:2281-91.
10. Di Martino et al – Reduction of *E. coli* adherence to uroepithelial bladder cells after consumption of cranberry juice: a double blind randomized placebo-controlled cross-over trial – *World J Urol* 2006;24:21-27.
11. Stothers – A randomized trial to evaluate effectiveness and cost effectiveness of naturopathic cranberry products as prophylaxis against tract infection in women – *The Canadian Journal of Urology* 2002.
12. Avorn J – Reduction of bacteriuria and pyuria after ingestion of cranberry juice – *JAMA* 1994;271(10):751-4.