



Associazione Italiana
Industrie Prodotti Alimentari

Dossier scientifico sul benessere delle vie urinarie femminili

a cura di Giovanni Scapagnini,

*professore di Biochimica Clinica, Dipartimento Medicina e
Scienza del Benessere, Università del Molise*

Socio fondatore e membro direttivo SINUT

Milano, Dicembre 2014

Dossier Scientifico sul benessere delle vie urinarie femminili

a cura di Giovanni Scapagnini

Indice

Integratori per il benessere delle vie uro-genitali: stato dell'arte

- **I probiotici**
- **D-mannosio**
- **Mirtillo americano o cranberry**
- **Uva ursina**
- **Barosma betulina**
- **Salvia officinalis**
- **Escherichia coli**
- **Juniperus communis**
- **Coleus forskohlii**
- **Berberis vulgaris**

Bibliografia

Per ulteriori informazioni:

Ufficio stampa AIIPA – Ketchum

Sara Pascucci, Chiara Gallarini – tel. 02 62411911

Integratori per il benessere delle vie uro-genitali: stato dell'arte

Le infezioni delle vie urinarie (IVU) rappresentano una delle affezioni di maggiore riscontro nella pratica clinica, e in ambito ambulatoriale, sono infezioni, per frequenza, seconde solo a quelle a carico delle alte vie respiratorieⁱ. E' un problema che riguarda soprattutto il mondo femminile. Infatti le donne, in alcune fasi della vita (tra i 18 e i 30 anni e nei primi anni dopo la menopausa), sono particolarmente esposte a questo tipo di infezioni. Si calcola che l'80% delle donne ne soffra almeno una volta nella vita. Il problema è talmente esteso da costituire un carico sostanziale sulla spesa pubblica sanitaria (in USA il costo delle IVU è di oltre 2 miliardi di \$ l'anno)ⁱⁱ.

Le forme più comuni di IVU sono le cistiti, che si presentano come un'infezione vescicale spesso associata ad uretrite, e spesso tale problema si presenta in maniera ricorrente, specialmente nelle giovani donne. Le infezioni del tratto urinario sono causate da un vasto gruppo di batteri, in grado di risalire il tratto urinario, resistere ai meccanismi di difesa dell'ospite, e colonizzare vescica e uretra. I patogeni di maggior rilievo, nelle IVU, risultano essere batteri Gram negativi di provenienza intestinale endogena e di questi l'*Escherichia coli*, è responsabile di più dell'85% delle infezioni. In caso di diagnosi di IVU, la terapia si basa principalmente sulla somministrazione di antibiotici; tuttavia questo tipo di trattamento spesso non è risolutivo, soprattutto in caso di infezioni urinarie ricorrenti. Inoltre, in tali circostanze, si assiste spesso all'aumento delle resistenze batteriche nei confronti dei farmaci antimicrobici, che di fatto contribuisce al fallimento terapeutico. Proprio l'aumento dell'antibiotico-resistenza ha stimolato la ricerca di nuovi approcci terapeutici per la cura e la prevenzione di queste patologie.

Le nuove strade intraprese negli ultimi anni hanno coinvolto l'impiego di vaccini e l'utilizzo di strategie nutrizionali basate su specifici integratori mirati a preservare la fisiologia del tratto urogenitale, e ritardare o prevenire le IVU.

Per quanto riguarda i vaccini, la loro produzione è sempre stata piuttosto problematica sia per la molteplicità dei patogeni che attaccano l'apparato urinario, sia per la difficoltà di andare ad evocare una risposta immunitaria mucosale veramente efficiente.

Nell'ambito alimentare diversi integratori hanno avuto una notevole diffusione sul mercato e sono spesso stati adottati anche dalla classe medica come strumento utile al miglioramento delle IVU, anche in associazione a trattamenti medici. Appartengo a questa famiglia integratori molto diversi fra loro, usati singolarmente o associati tra loro in formulazioni complesse che sfruttano le potenziali sinergie tra le varie sostanze.

I probiotici contenenti lattobacilli, sia per uso sistemico che per uso topico, sono stati ampiamente proposti per il trattamento e la profilassi delle infezioni batteriche urogenitali.ⁱⁱⁱ Il loro utilizzo si basa soprattutto su due concetti scientifici: la capacità dei probiotici, somministrati oralmente o applicati topicamente, di ripristinare la normale flora batterica vaginale a scapito dei batteri patologici; e la capacità dei batteri benefici di produrre metaboliti ad azione batteriostatica e battericida in grado di contenere la carica batterica patogena. Inoltre alcune teorie considerano i probiotici in grado di indurre una generica immunostimolazione, influenzando la produzione di immunoglobuline e migliorando le difese endogene contro i germi patogeni. In realtà, sebbene alcuni studi abbiano dimostrato un notevole potenziale dei probiotici in modelli in vitro, ad oggi

sono stati condotti pochissimi studi clinici mirati a dimostrare una efficacia dei probiotici in soggetti affetti da UVI.

Uno studio randomizzato in doppio cieco che ha usato ovuli vaginali di *Lactobacillus crispatus* in 100 donne premenopausa affette da cistite ricorrente ha dimostrato un notevole potenziale dei prebiotici nel ridurre le infezioni urinarie.^{iv} Un altro studio olandese condotto su 252 donne postmenopausa affette da cistite ricorrente ha valutato l'efficacia preventiva di un probiotico a base di *Lactobacillus rhamnosus* and *Lactobacillus reuteri* rispetto a un trattamento antibiotico. Sebbene il trattamento antibiotico sia risultato lievemente più efficace, quello con probiotici è risultato utile nel ridurre i casi di IVU, senza peraltro causare gli effetti indesiderati del trattamento antibiotico (come la temibile induzione di antibiotico resistenza).^v In generale, quindi, anche se necessitano ulteriori studi, la possibilità di usare probiotici sembra essere una strategia promettente, e la ricerca scientifica si sta concentrando per sviluppare ceppi di probiotici sempre più attivi nel contrastare i batteri uropatogeni.

Già da tempo, il **D-mannosio** è stato proposto come possibile rimedio in alternativa o come coadiuvante all'antibiotico-terapia, grazie alla sua capacità di interferire con il processo di adesività batterica. Il mannosio è uno zucchero semplice in grado di prevenire l'adesione di alcuni ceppi batterici alle cellule dell'uroepitelio, favorendone l'eliminazione attraverso la minzione. Sulla superficie degli *Escherichia coli* uropatogeni sono presenti pili mannosio-sensibili (o di tipo I) con cui tali batteri si ancorano alla mucosa urinaria. Il D-mannosio è in grado di legarsi ai pili di tipo I, ostacolando in tal modo il legame del germe all'uroepitelio e favorendone l'eliminazione con le urine.^{vi} Inoltre, il D-mannosio, sembra in grado di inibire la formazione del biofilm protettivo dei batteri, indebolendoli e aumentando l'efficacia dei principi attivi in grado di contrastarli. Anche nel caso del D-mannosio sono presenti in letteratura molti studi in vitro o su modelli animali, ma pochi studi clinici controllati. Un recente studio randomizzato condotto su 300 donne affette da cistite ricorrente, ha valutato l'efficacia di un trattamento profilattico con d-mannosio, rispetto a quello con antibiotico (nitrofurano) o placebo, riscontrando una efficacia del d-mannosio paragonabile a quella dell'antibiotico.^{vii}

Una delle possibilità più promettenti nel favorire il benessere delle vie urinarie prevede l'impiego di principi attivi di origine vegetale, che sembrano particolarmente efficaci nel contrastare le più comuni infezioni localizzate a livello del tratto urinario.

Il **mirtillo americano o cranberry** (*Vaccinium macrocarpon*) è sicuramente il rimedio fitoterapico più usato per la prevenzione delle cistiti ricorrenti. Tradizionalmente adoperato dagli indiani americani contro le infezioni urinarie, ha trovato ampio uso anche sul mercato nutraceutico globale, in forma di succo o capsule concentrate. L'efficacia del mirtillo è collegata alle sue proprietà antiaderenti nei confronti dei patogeni. Nel frutto, infatti, sono presenti due composti in grado di inibire l'adesione di batteri uropatogeni, in particolare *Escherichia coli*: il fruttosio e, soprattutto, le proantocianidine (PAC), polifenoli polimerici tipici del cranberry, che raggiunto il tratto urinario si interpongono tra l'epitelio e il microrganismo, ostacolandone la colonizzazione.^{viii}

Una metanalisi del Cochrane Database of Systematic Reviews del 2008 ha valutato 10 studi clinici su un complessivo numero di 1049 pazienti, dimostrando una efficacia del trattamento per 12 mesi con succo di cranberry nel ridurre il numero di cistiti ricorrenti nelle giovani donne.^{ix} Un altro ampio studio clinico condotto su 221 donne premenopausa affette da cistite ricorrente, e pubblicato nel

2011 sulla prestigiosa rivista Archives of Internal Medicine, ha dimostrato che il trattamento quotidiano con capsule di cranberry (500mg) per 12 mesi è in grado di ridurre in maniera significativa il numero di infezioni, anche se il trattamento antibiotico (trimetropim-sulfametossazolo) funziona leggermente meglio (ma predispone ad antibiotico resistenza).^x

L'**uva ursina** (*Arctosaphylos uva ursi*) e di conseguenza il principio attivo in essa contenuto, l'arbutina, può essere considerata un naturale antisettico urinario: la sua attività è stata dimostrata contro *E. coli*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, e altri 70 ceppi batterici del tratto urinario.^{xi} L'effetto antimicrobico degli estratti acquosi di uva ursina sembra essere in parte determinato dalla capacità di modificare alcune caratteristiche della superficie delle cellule microbiche, ad esempio aumentando l'idrofobicità della superficie dei germi e causando, di conseguenza, la diminuzione del potere di adesione alle cellule ospiti.^{xii} Nonostante la notevole diffusione di tale rimedio, e la ampia tradizione d'uso soprattutto in Italia, l'uva ursina è stata sorprendentemente eliminata dalla nuova lista ministeriale di piante ammesse come integratori alimentari (lista Belfrit).

Barosma betulina è un'altra pianta che è stata largamente utilizzata nelle infezioni del tratto urinario, sia per il suo effetto diuretico, ma anche per il suo potere antimicrobico contro numerosi patogeni del tratto urinario.

L'olio essenziale estratto dalla salvia (**Salvia officinalis**) ha anch'esso mostrato di inibire diversi agenti patogeni urinari, tra cui *Escherichia coli*, così come l'olio essenziale di ginepro (**Juniperus communis**).

Ricerche più recenti riportano ulteriori proprietà benefiche ed utili al contrasto delle IVU attribuibili ai principi attivi contenute in altre piante, meno usate fino ad ora in tale settore.

In particolare alcune piante si sono rivelate utili a contrastare un fenomeno tipicamente associato alla insorgenza di infezioni ricorrenti da *Escherichia coli*. Tale batterio, infatti, oltre a colonizzare le vie urinarie, ha la capacità di internalizzarsi nelle cellule uroteliali. Tale strategia lo mette al riparo dai trattamenti antibiotici, e fa sì che in particolari condizioni, il batterio fuoriesca dalle cellule ospiti, ricolonizzando il tratto urogenitale. L'erba asiatica **Coleus forskohlii**, usata da secoli nella medicina ayurvedica, è un potente attivatore del AMP ciclico, e in grado di determinare elevate concentrazioni intracellulari di tale mediatore cellulare, condizione fondamentale per l'espulsione degli *E. coli* dalle cellule uroteliali.^{xiii} La berberina è un alcaloide di origine vegetale presente in molte piante, tra cui la **Berberis vulgaris**, rimedio fitoterapico ampiamente utilizzato sia nella medicina ayurvedica che in quella cinese. Estratti e decotti di berberina hanno mostrato una significativa attività antimicrobica *in vitro* contro una larga varietà di microrganismi, anche quelli implicati nell'insorgenza di IVU, soprattutto *Escherichia coli*.^{xiv}

In conclusione, l'uso di strumenti quali i probiotici, il D-Mannosio o vari estratti fitoterapici possono rappresentare un interessante strumento per ridurre la ricorrenza delle infezioni e favorire, in generale, il benessere delle vie urinarie nella donna.

Bibliografia

-
- ⁱ Andriole VT, Patterson TF. (1991) "Epidemiology, natural history, and management of urinary tract infection in pregnancy". *Med Clin North Am*, 75:359-373
- ⁱⁱ Patton JP et al (1991) "Urinary tract infection: Economic considerations". *Med Clin North Am*, 75:495-513
- ⁱⁱⁱ Barrons R et al. (2008) Use of Lactobacillus probiotics for bacterial genitourinary infections in women: a review. *Clin Therap*, 30: 3
- ^{iv} Stapleton AE et al. (2011) Randomized, placebo-controlled phase 2 trial of a lactobacillus crispatus probiotic given intravaginally for prevention of recurrent urinary tract infection. *Clin Infect Dis*, 52:1212–1217
- ^v Beerepoot MA et al. (2012) Lactobacilli vs antibiotics to prevent urinary tract infections: a randomized, double blind, noninferiority trial in postmenopausal women. *Arch Intern Med* 172:704-712
- ^{vi} Schaeffer AJ et al. (1984) Mannose-sensitive adherence of Escherichia coli to epithelial cells from women with recurrent urinary tract infections. *J Urol*,131:906-910
- ^{vii} Kranjčec B et al. (2014) D-mannose powder for prophylaxis of recurrent urinary tract infections in women: a randomized clinical trial. *World J Urol*.
- ^{viii} Raz R et al. (2004) Cranberry juice and urinary tract infection. *Clin Infect Disease*, 38: 1413-1419
- ^{ix} Jepson RG, Craig JC. (2008) Cranberries for preventing urinary tract infections. *Cochrane Database Syst Rev*. 1:CD001321.
- ^x Beerepoot MA et al. (2011) Cranberries vs antibiotics to prevent urinary tract infections. A randomized double-blind noninferiority trial in premenopausal women. *Arch Intern Med*, 171:1270-1278
- ^{xi} Yarnell E. (2002) Botanical medicines for the urinary tract. *World J Urol*, 20: 285-283
- ^{xii} Turi M et al. (1997) Influence of aqueous extracts of medicinal plants on surface hydrophobicity of Escherichia coli strains of different origin. *APMIS*, 105:956-962
- ^{xiii} [Bishop BL](#) et al. (2007) Cyclic AMP-regulated exocytosis of Escherichia coli from infected bladder epithelial cells. *Nat Med*, 13:625-630
- ^{xiv} [Narayanan AS](#) et al. (2011) Antibacterial activity of selected medicinal plants against multiple antibiotic resistant uropathogens: a study from Kolli Hills, Tamil Nadu, India. *Benef Microbes*, 2:235-243.