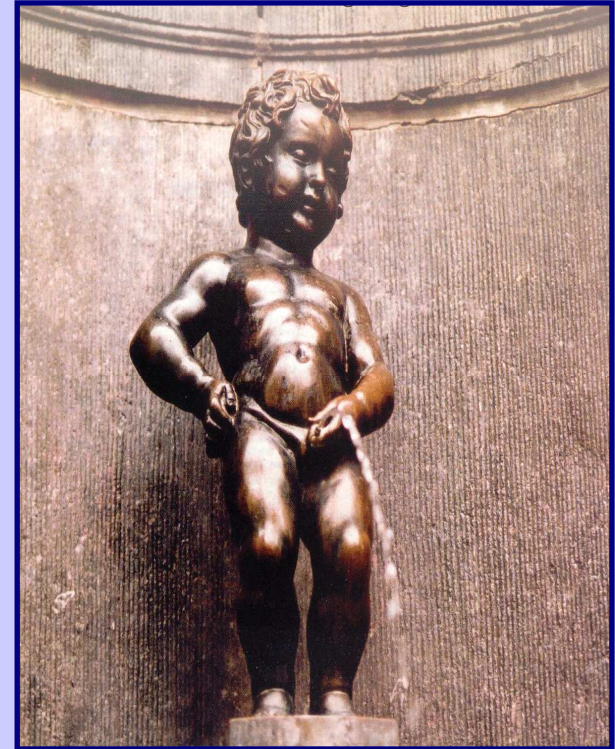


**V Giornate pediatriche “A.Laurinsich”.
Parma, 18-19 febbraio 2011**



**I vegetali: caratteristiche nutrizionali e
proprietà farmacologiche**

Focus on Cranberry.



Dott. Domenico Careddu

Italian Coordinator EU Pediatric CAM Initiative.

Coordinatore nazionale rete FIMP di fitoterapia.

Vicepresidente S.I.M.N.

ANTIBIOTICO PROFILASSI delle UTIs

PROBLEMI

- Effetti collaterali
- Sviluppo di resistenza agli antibiotici da parte dei germi uropatogeni
- Costi
- Ridotta compliance dei genitori (richiesta di prodotti naturali e loro uso in “autoprescrizione”)

Quali alternative?
Cranberry?

Vaccinium Macrocarpon



Origine: Nord America, viene coltivato estesamente in tutti gli USA.

Famiglia: Ericaceae,

Parte utilizzata: frutti maturi

Recente monografia ESCOP (Suppl. 2009) Preparazione liquida in ossequio a Farmacopea degli Stati Uniti: non meno del 2.4% di destrosio, 0.7% di fruttosio, 0.9% di acido quinico, 0.9% di acido citrico e 0.7% di acido malico.

Preparazione consigliata: estratto concentrato di succo titolato in **pro-antocianidine di tipo A all'1.2-1.4%** (o polifenoli al 15%).

Posologia giornaliera

- **Adulti:** 300-750 ml/die di una preparazione liquida contenente 25-100% di succo, in 2-3 somministrazioni. 200-500 mg/die di e.s. o succo concentrato, in 2 somministrazioni die.
- **Bambini (2-18 anni):** 15 ml/kg di succo o dosi equivalenti.

Il Cranberry ieri

Dai tempi delle colonie americane la tradizione del mirtillo si associa a quella del Thanksgiving dal 1621, quando i pellegrini lo servivano con il tacchino e le aragoste.

Crane Berry: “Crane” significa “Gru”, “Berry” significa “Bacca”.

Gli Indiani utilizzavano il Cranberry sia nella dieta , sia come medicamento. La tribù Penobscot del Maine lo utilizzava per trattare i calcoli renali ed altri problemi urinari.

Nell'Europa orientale era utilizzato come antipiretico ed anticancerogeno.

I marinai lo caricavano sulle navi per la prevenzione dello scorbuto.

Vaccinium Macrocarpon

Costituenti principali:

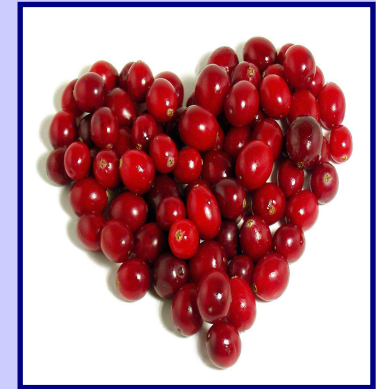
Flavonoidi, catechine, triterpenoidi, tannini, acido beta-idrossibutirrico, acido citrico, malico, glucuronico, quinico, vitamine A e C, sali minerali, proantocianidine (caratteristiche le proantocianidine di tipo A).

Le **proantocianidine** sono sostanze polifenoliche appartenenti al gruppo dei tannini.

Esse sono composti oligomeri con PM tra 500 e 3000 Dalton , costituiti da unità di Catechina o Epicatechina.

- **Azione antisetica urinaria, antibatterica** verso numerosi germi (recentemente è stata dimostrata verso l'*Helicobacter pylori* e lo *Streptococcus mutans*) , **antiossidante e radical scavenger.**
- I **tannini** rivestono un ruolo importante nel trattamento della diarrea e delle infezioni urinarie.
- I **polifenoli**, tra i quali ricordiamo le antocianine, sono responsabili della protezione dal danno ossidativo.

Vaccinium Macrocarpon



Azione antiossidante

- Ricco di composti fenolici monomerici e polimerici che proteggono le cellule nei confronti dei radicali liberi
- Limitano il danno ossidativo a carico di lipidi e proteine
- Le antocianine contribuiscono all'attività antiossidante della droga

AZIONE ANTIBATTERICA

- **Helicobacter Pylori.**
- **Zhang et al:** il succo di mirtillo rosso aumenta le possibilità di eradicazione.
- **Chatterjee et al:** aumenta la suscettibilità dell'H.P. alla claritromicina (diminuisce resistenze, aumenta efficacia).
- **Gotteland et al:** trial multicentrico, randomizzato e controllato, in doppio cieco, condotto **su un gruppo di bambini(età 6-16 aa)** con infezione asintomatica da H.pylori (accertata con urea breath test). Efficacia del succo di mirtillo (200 ml), somministrato quotidianamente per 3 settimane, nella eradicazione dell'infezione.
- L'azione inibente sulla proliferazione dell'H.pylori , pare dipenda dall' induzione dello sviluppo di una **forma coccoide** del batterio .

- Effetto, dimostrato in vitro, sulla virulenza e sulla produzione di glucani da parte dello **Streptococcus mutans**, fortemente implicato nella formazione della **carie dentaria** .
- Possibile azione nelle **parodontopatie**.
- Alcune evidenze in vitro, circa la possibile **azione antiadesiva nei confronti di Streptococcus pneumoniae e Streptococcus agalactiae**.

Cranberry e IVU

Il Cranberry (nome scientifico: *Vaccinium macrocarpon*) è una bacca di colore rosso intenso che cresce esclusivamente in determinate aree del Continente Americano: Massachusetts, New Jersey, Oregon, Washington, Wisconsin e in alcune zone del Canada e del Cile.



Attualmente, la produzione annuale di Cranberry degli Stati Uniti rappresenta il 90% del mercato mondiale con 50 milioni di tonnellate.

Il 20% del mirtillo è consumato durante la settimana del Thanksgiving.

Il Cranberry è stato uno dei dieci rimedi a base di erboristeria più venduti negli Stati Uniti.

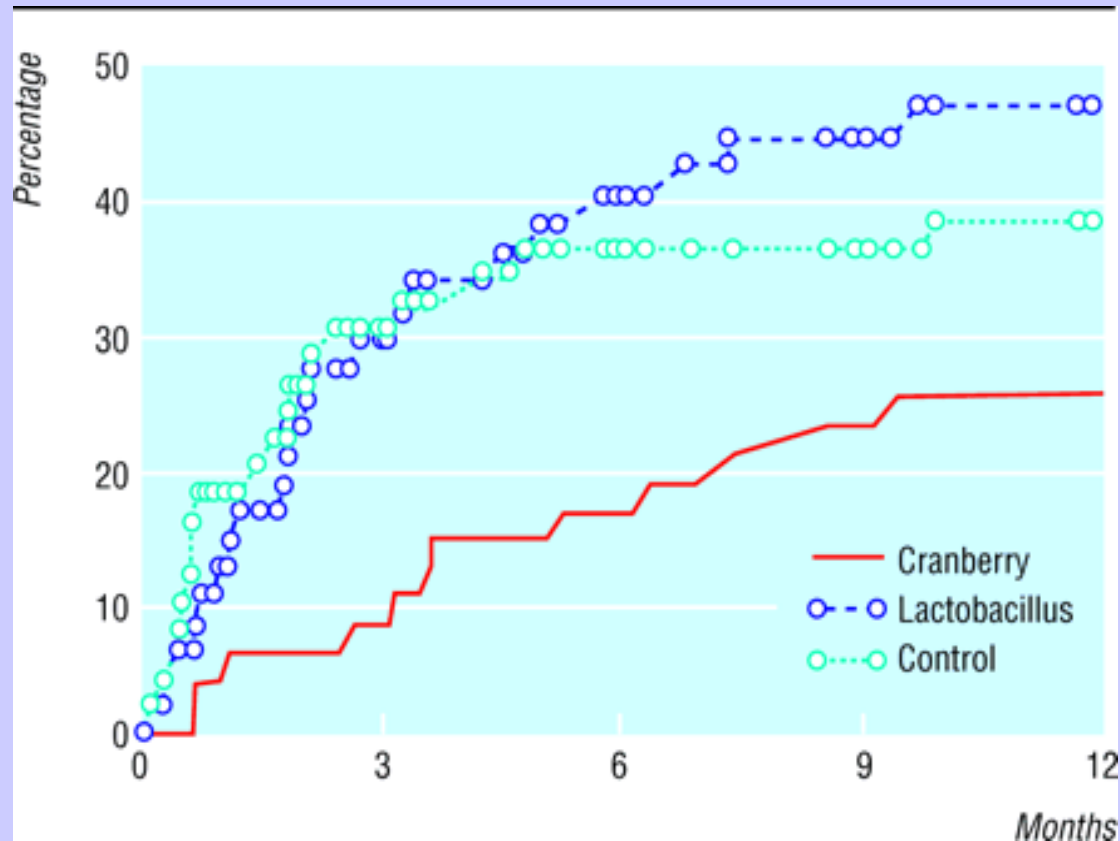


Meccanismi d'azione nelle UTIs

- **Inibizione del legame dei germi uropatogeni con la superficie di membrana delle cellule dell' uroepitelio. Due componenti del Cranberry inibiscono le adesine di E. Coli: le proantocianidine di tipo A ed il fruttosio**
- **Le proantocianidine, inibiscono selettivamente le adesine prodotte dai batteri, soprattutto Escherichia Coli fimbriato di tipo 1 e di tipo P.**
- **Riduzione delle forze di adesione tra il batterio e la superficie (alterata conformazione delle macromolecole sulla superficie di E.Coli, con risultante riduzione della lunghezza delle fimbrie P) .**

- **Azione indiretta, attraverso selezione, a livello intestinale, di batteri uropatogeni meno adesivi .**
- **Aumento dell' assorbimento di acido acetilsalicilico con conseguente aumento dei salicilati urinari esercitanti un' attività antinfiammatoria locale.**
- **Abbassamento del pH urinario, con creazione di un ambiente sfavorevole per la proliferazione batterica (elevato contenuto in vitamina C; metabolismo dell'acido benzoico in acido ippurico, dalle proprietà antibatteriche note).**

Kontiokari T et al. BMJ 2001; 322: 1-5



Inibizione selettiva delle adesine prodotte dai batteri, prevenendo l'espressione delle P fimbrie, da parte delle proantocianidine

Studi clinici nell'adulto

- Numerosissimi studi clinici.
- 3 Revisioni Cochrane della letteratura
- *Kontiokari et al, BMJ, 2001:*
l'assunzione regolare di succo di mirtillo riduce la ricorrenza di infezioni delle vie urinarie
- *Howell et al, JAMA, 2002:*
l'assunzione di mirtillo offre una protezione contro i batteri P-fimbriati di E. Coli

Cranberries for preventing urinary tract infections.

[Jepson RG](#), [Mihaljevic L](#), [Craig J](#)

Cochrane Database Syst Rev 2001; :CD001321

REVIEWER'S CONCLUSIONS: The small number of poor quality trials gives no reliable evidence of the effectiveness of cranberry juice and other cranberry products. The large number of dropouts/withdrawals from the trials indicates that cranberry juice may not be acceptable over long periods of time.

There is no conclusive evidence to recommend cranberry juice for the prevention of UTIs. Further properly designed trials with relevant outcomes are needed.

Cranberries for preventing urinary tract infections.

[Jepson RG](#), [Mihaljevic L](#), [Craig J](#)

Cochrane Database Syst Rev 2004; :CD001321

CONCLUSIONS: There is some evidence from two good quality RCTs that cranberry juice may decrease the number of symptomatic UTIs over a 12 month period in women. If it is effective for other groups such as children and elderly men and women is not clear.

The large number of dropouts/withdrawals from some of the trials indicates that cranberry juice may not be acceptable over long periods of time. In addition it is not clear what is the optimum dosage or method of administration (e.g. juice or tablets). Further properly designed trials with relevant outcomes are needed.

Di Martino P et al. Reduction of Escherichia coli adherence to uroepithelial bladder cells after consumption of cranberry juice: a double-blind randomized placebo-controlled cross-over trial. World J Urol. 2006 Jan 6:1-7

- Studio in doppio cieco, randomizzato, controllato con placebo, cross-over
- 20 volontari sani
- Ciascun volontario ha seguito quattro regimi di assunzione di cranberry o placebo successivamente in ordine casuale con un periodo di 6 giorni di washout tra un regime e l'altro.
- Sono state raccolte ed analizzate le prime urine del mattino successivo all'assunzione del cranberry.
- Coltivati nei campioni di urina sei ceppi di *Escherichia coli* fimbrati tipo 1 isolati in precedenza da pazienti con infezione sintomatica delle vie urinarie
- Valutata la loro capacità di aderire ad una linea cellulare vescicale T24.
- **E' stata rilevata una significativa riduzione, dose dipendente, dell'adesività batterica dopo assunzione di cranberry.**

A systematic review of the evidence for cranberries and blueberries in UTI prevention.

[Jepson RG](#), [Craig JC](#)

Mol Nutr Food Res Jun 2007; **51(6)** :738-45

Affiliati

Department of Nursing and Midwifery, University of Stirling, UK.

Abstract

. Nine trials of cranberry products met the inclusion criteria. In four good quality randomised controlled trials (RCTs), cranberry products significantly reduced the incidence of symptomatic UTIs in 12 months (overall RR 0.65, 95% CI: 0.46-0.90) compared with placebo/control. Five trials were not included in the meta-analyses due to the lack of appropriate data. However, only one reported a significant result. Side effects were common, and losses to followup/withdrawals in several of the trials were high (> 40%).

There is some evidence from four good quality RCTs that cranberry juice may decrease the number of symptomatic UTIs over a 12-month period, particularly in women with recurrent UTIs. It is uncertain whether it is effective in other susceptible groups.

Cranberry juice for the prevention and treatment of urinary tract infections (Review)

Drugs Today 2007, 43(1): 47

Santillo, V.M., Lowe, F.C.

“...there is strong in vitro and in vivo evidence confirming the hypothesis that UTIs can be prevented by decreasing bacterial adherence to uroepithelial cells..

...For people with recurrent uncomplicated UTIs, routine utilization of cranberry products may offer an alternative methodology to antibiotic prophylaxis.”

Cranberries for preventing urinary tract infections.

[Jepson RG](#), [Craig JC](#)

Cochrane Database Syst Rev 2008; :CD001321

Affiliati

University of Stirling, Cancer Care Research Centre, Unit 1,
Scion House, Innovation Park, Stirling, UK FK9 4LA.

ruth.jepson@stir.ac.uk

Abstract

BACKGROUND: Cranberries have been used widely for several decades for the prevention and treatment of urinary tract infections (UTIs).

OBJECTIVES: **To assess the effectiveness of cranberry products in preventing UTIs in susceptible populations.**

MAIN RESULTS: Ten studies (n = 1049, five cross-over, five parallel group) were included. Cranberry/cranberry-lingonberry juice versus placebo, juice or water was evaluated in seven studies, and cranberries tablets versus placebo in four studies (one study evaluated both juice and tablets).

Cranberry products significantly reduced the incidence of UTIs at 12 months (RR 0.65, 95% CI 0.46 to 0.90) compared with placebo/control. Cranberry products were more effective reducing the incidence of UTIs in women with recurrent UTIs, than elderly men and women or people requiring catheterisation...

CONCLUSIONS: There is some evidence that cranberry juice may decrease the number of symptomatic UTIs over a 12 month period, particularly for women with recurrent UTIs. It's effectiveness for other groups is less certain. The large number of dropouts/withdrawals indicates that cranberry juice may not be acceptable over long periods of time. **It is not clear what is the optimum dosage or method of administration (e.g. juice, tablets or capsules)**. Further properly designed studies with relevant outcomes are needed.

Nel bambino

- La rilevanza della problematica delle UTIs (Urinary Tract Infections) in età pediatrica, è notevole, sia per la frequente concomitanza di malformazioni delle vie urinarie, soprattutto nei casi ad insorgenza più precoce e nel sesso femminile, che per la correlazione con i **disturbi minzionali**, la **stipsi** e/o l'**encopresi**.



- Statisticamente esse sono **presenti nel 5-10% dei bambini**, precedute come frequenza, solo dalle infezioni a carico delle vie respiratorie.
- A 7 anni circa l'8% delle femmine ed il 2% dei maschi ha avuto almeno un episodio di UTIs.
- Esse sono **ricorrenti nel 10-30% dei casi**. La recidiva di infezione delle vie urinarie nei primi mesi di vita rappresenta un segnale di possibile uropatia malformativa: circa 1/3 di queste situazioni è associato ad un reflusso vescico-ureterale (RVU) .

STUDI clinici NEL BAMBINO

....negli USA il 30% dei genitori somministra cranberry (succo di mirtillo) ai figli per prevenire le UTIs; solo il 25% ne parla al curante...

Cranberry use among pediatric nephrology patients.

Super EA, Kemper KJ, Woods C, Nagaraj S

Ambul Pediatr ; 2005 (4) :249-52

Department of Pediatrics, Wake Forest University
School of Medicine, Winston-Salem, NC 27157,
USA.

Abstract

CONCLUSION: Cranberry is commonly used therapeutically among patients seen in a pediatric nephrology clinic and is perceived as useful by parents, though uncommonly discussed with physicians.

Profilassi delle infezioni urinarie ricorrenti in pediatria: l'impiego del Cranberry.

V.Fanos, L. Cataldi. Fitoscienze 2006

- Profilassi con estratto speciale di Cranberry ad alta titolazione di fenoli (>15%) con vit. C (1 cps/die, alla sera). 2.8 ± 10 mesi.
- 20 bambini, 16 femmine, 4 maschi .Età compresa fra 18 mesi e 14 anni (media 7.1 ± 4.36)
- Prima della profilassi il N° totale di episodi IVU è stato pari a 63 (13 alte, 50 basse; *E.Coli* (n=58), *Pseudomonas spp* (n=3), *Proteus spp* (n=2)
- ECO e Cistouretrografia minzionale effettuate in tutti i pazienti.
- Durante il periodo di profilassi, sono stati osservati 3 episodi di IVU in tre pazienti differenti (2 da *E.coli*, 1 da *Proteus spp*).
- In nessuno dei bambini sono stati riscontrati effetti collaterali. Nessuno ha sospeso la profilassi (*tranne i tre casi di IVU*)
- 0.36 infezioni/paziente/anno.

Can cranberry juice be a substitute for cefaclor prophylaxis in children with vesicoureteral reflux?

[Nishizaki N](#), [Someya T](#), [Hirano D](#), [Fujinaga S](#), [Ohtomo Y](#), [Shimizu T](#),
[Kaneko K](#)

Pediatr Int Jun 2009; **51(3)** :433-4

There was no significant difference in the risk of having recurrent UTI between the Cranberry and Cefaclor groups ($P > 0.05$).

Cranberry juice was safe and well tolerated by the children during the study. No adverse effects was seen in the cranberry juce fruit.

Cranberry juice is comparable to cefaclor prophylaxis for the prevention of Recurrent UTI.

Cranberry juice could be an alternative choice for antibiotic prophylaxis in children with VUR because of its safety and good compliance.

Prophylaxis	Cranberry juice	Cefaclor	P-value
Daily dose of prophylaxis	100 ml/day	5-10 mg/kg/die	-
N° patients	12	19	-
Boys/girls	7/5	11/8	-
Age (months)	32.5 +/- 19.6	18.2 +/- 22.9	NS
Mean Grade of VUR	2.45 +/- 0.83	2.55 +/- 1.10	NS
I	2 (10%)	4 (15%)	-
II	9 (45%)	7 (26%)	-
III	7 (35%)	9 (33%)	-
IV	2 (10%)	7 (26%)	-
V	0 (0%)	0 (0%)	-
Treatment period (months)	17.2 +/- 7.90	10.2 +/- 3.29	NS

Data shown as mean +/- SD or as n (%). VUR, vesicoureteral reflux

Cranberry juice for the prevention of recurrent urinary tract infections: A randomized controlled trial in children.

[Ferrara P](#), [Romaniello L](#), [Vitelli O](#), [Gatto A](#), [Serva M](#), [Cataldi L](#)

Scand J Urol Nephrol May 2009; :1-5

Affiliati

Department of Pediatrics, Catholic University, A. Gemelli Hospital,
Rome, Italy.

Abstract

Objective. This study compares the effects of daily cranberry juice to those of Lactobacillus in children with recurrent urinary tract infections (UTIs).

Conclusion. These data suggest that daily consumption of concentrated cranberry juice can significantly prevent the recurrence of symptomatic UTIs in children.

- 84 bambine con UTIs, di età compresa tra 3 e 14 anni.
- 3 “bracci” , trattati per un periodo di 6 mesi: succo di Cranberry (50 ml/die), Lactobacillus GG (100 ml/5gg al mese) e controllo.
- Nella coorte di bambine (n=28) che assumevano succo di mirtillo, si sono verificati 5 episodi di UTIs (18.5%), contro gli 11 (42.3%) verificatisi nel gruppo trattato con Lactobacillus GG ed i 18 (48.1%) nel gruppo di controllo.
- **L’assunzione giornaliera di un succo concentrato di Cranberry, può prevenire in modo significativo le infezioni delle vie urinarie sintomatiche nel bambino.**
- L’abbandono dello studio da parte di una sola bambina nel “gruppo Cranberry” depone per **l’ottima tollerabilità della terapia.**

Cranberries for prevention of recurrent urinary tract infections]

[Nergård CS](#), [Solhaug V](#)

Tidsskr Nor Laegeforen Feb 2009; **129(4)** :303-4

Affiliati

RELIS Øst, Ullevål universitetssykehus, 0407 Oslo.

Abstract

RESULTS AND INTERPRETATION: Some evidence exists on cranberries' preventive effect on recurrent symptomatic urinary tract infections in women. **The evidence is inconclusive for children, men and older people (both men and women).** Studies of people with neuropathic bladder are contradictory...

More evidence is needed to determine the optimum dosage, method of administration and the minimum length of treatment. **Cranberries should not be used during pregnancy and lactation due to lack of safety data.**

Bircan et al. 2010

- 50 (16M, 34F) Mean age 84.9+/-51.4 mesi.
- Cranberry 1 cps/die 25.94+/-24.12 mesi.
- Significant reduction in UTI (4.36 year) in overall group.

Goj et Al. 2010

- 63 (24M 39F) con VUR Mean age 20 mesi.
- Cranberry concentrato 0.5 ml/kg/die in VUR per 4 mesi.
- Riduzione significativa (4.7%) nel gruppo trattato.

Maringhini et AL. 2010

- 73 (23M 56F) con precedenti UTIs. Mean age 62.4 mesi.
- 0.5 ml/kg in 2 dosi die x 6.4 mesi (media).
- 0.03 UTI rate (during period of treatment) vs 0.4% nel periodo precedente.

Altri campi d'azione nel bambino



MARY CASSATT
NATIONAL GALLERY OF ART

**Modulation of Helicobacter pylori colonization
with cranberry juice and Lactobacillus johnsonii
La1 in children.**

Gotteland M, Andrews M, Toledo M, Muñoz L,
Caceres P, Anziani A, Wittig E, Speisky H, Salazar
G

Nutrition May 2008; **24(5)** :421-6

Affiliati

Laboratory of Microbiology and Probiotics, Institute
of Nutrition and Food Technology, University of
Chile, Santiago, Chile.

RESULTS: Two hundred seventy-one children completed the treatment period (dropout 8.1%). Helicobacter pylori eradication rates significantly differed in the four groups: 1.5% in the control group compared with 14.9%, 16.9%, and 22.9% in the La1, CB, and CB/La1 groups, respectively ($P < 0.01$)...

CONCLUSION: These results suggest that regular intake of cranberry juice or La1 may be useful in the management of asymptomatic children colonized by H. pylori; however, no synergistic inhibitory effects on H. pylori colonization were observed when both foodstuffs were simultaneously consumed.

Cranberry juice and bacterial colonization in children--a placebo-controlled randomized trial.

[Kontiokari T](#), [Salo J](#), [Eerola E](#), [Uhari M](#)

Clin Nutr Dec 2005; **24(6)** :1065-72

Affiliati

Department of Pediatrics, University of Oulu, P.O. Box
5000, FIN-90014, Finland.

Abstract

OBJECTIVE: To evaluate the effect of cranberry juice on nasopharyngeal and colonic bacterial flora, to evaluate how well cranberry juice is accepted by children and to evaluate its effect on infectious diseases and related symptoms.

DESIGN: Children (mean age 4.3 years) in day care centers were randomized to receive either cranberry juice (n=171) or a placebo (n=170) for 3 months.

RESULTS: The carriage of respiratory bacteria did not change significantly during the intervention, while fecal fatty acid composition changed significantly with time ($P < 0.001$) but did not differ between the groups ($P > 0.05$). Cranberry juice had no effect on common infectious diseases or their symptoms. The cranberry juice was well accepted...

CONCLUSIONS: Cranberry juice was well accepted by the children, but led to no change in either the bacterial flora in the nasopharynx or the bacterial fatty acid composition of stools. Thus cranberries seem to have beneficial effect on urinary health only and this is not compromised by other unexpected antimicrobial effects.

Possibile impiego del Cranberry nelle IVU recidivanti/ricorrenti

- Come eventuale unico presidio preventivo, in soggetti senza uropatie malformative
- In associazione alla antibiotico profilassi in soggetti con uropatia malformativa
- Come eventuale unico presidio preventivo, in soggetti con RVU di I-II-III grado con situazione familiare affidabile (?)

Effetti collaterali

- Favorisce la formazione di **calcoli urinari di ossalato (dato controverso)**. Effetto protettivo sulla formazione di calcoli urinari di diversa composizione, quali urati.
- Nel 2001 è stato segnalato un isolato caso clinico di **porpora trombocitopenica** conseguente l'assunzione di succo di mirtillo per 10 giorni da parte di un paziente anziano con possibile meccanismo immune mediato da un costituente del cranberry che agisce da aptene.
- E' riportata infine una **possibile interazione con warfarin.**

Cranberry e gravidanza

- Sconsigliato da alcune fonti di letteratura , per la carenza di evidenze scientifiche a favore della sicurezza d'uso.
- **Supplemento alle Monografie ESCOP 2009: “l’assunzione deve avvenire sotto controllo medico, qualora la quantità ecceda di molto quella riscontrabile in alimenti”. La raccomandazione è estesa anche all’allattamento.**

Non sono invece riportate limitazioni d'uso in età pediatrica (alcuni studi hanno coinvolto lattanti di pochi mesi di vita). Le già citate Monografie ESCOP, fanno riferimento a bambini di 2 anni di età.

GRAZIE PER LA CORTESE ATTENZIONE

