

*XIX Congresso Nazionale - SIPPS*  
**“Gestire i Cambiamenti per Prevenire”**

*26-28 ottobre 2007*

***L'azione antinfettiva ed antinfiammatoria nelle  
vie urinarie del***

***Mirtillo Nero (Vaccinium Myrtillus)***

***vs***

***Cranberry (Vaccinium Macrocarpon Ait)***

***Dott. Maurizio Sberna***

***Responsabile Ambulatorio Medicina Naturale Pediatrica***

***ASL - VT3 - Viterbo***

# VACCINIUM MYRTILLUS



*Famiglia:* ERICACEE;

Presente in *America del Nord, Asia ed Europa;*

In Italia è presente nelle *Alpi, Appennini fino all'Abruzzo.*

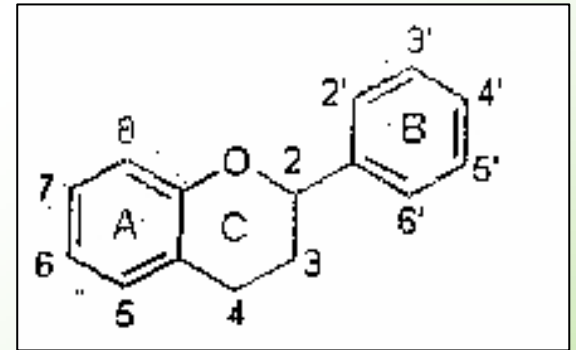
# VACCINIUM MYRTILLUS: Cenni Storici.

- ▶ Le popolazioni nordiche lo usavano per tingere le stoffe.
- ▶ Altri per farne delle bevande alcoliche e distillati.
- ▶ Veniva consigliato da DIOSCORIDE (I° Sec. d.C.) per curare la dissenteria.

# VACCINIUM MYRTILLUS: Composizione.

BIOFLAVONOIDI (aumentano le resistenze delle pareti dei capillari, attraverso un rinforzo del tessuto connettivo, dei vasi sanguigni e riducono la permeabilità capillare).

Presentano una struttura spaziale con 3 anelli.



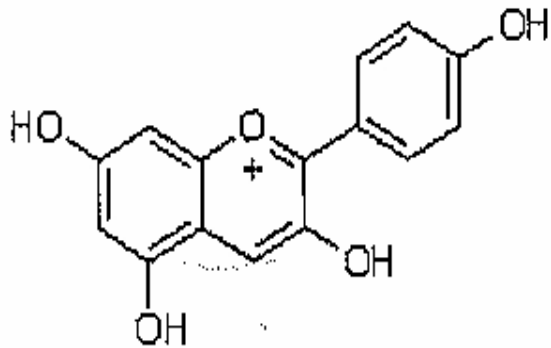
sono ottimi antiossidanti risultante dalla capacità di donare un elettrone

al gruppo - OH attaccato al loro anello fenolico.

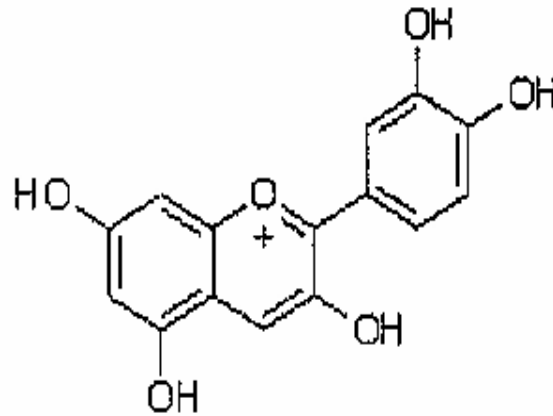
L'azione riducente è considerata molto stabile.

# VACCINIUM MYRTILLUS: Composizione.

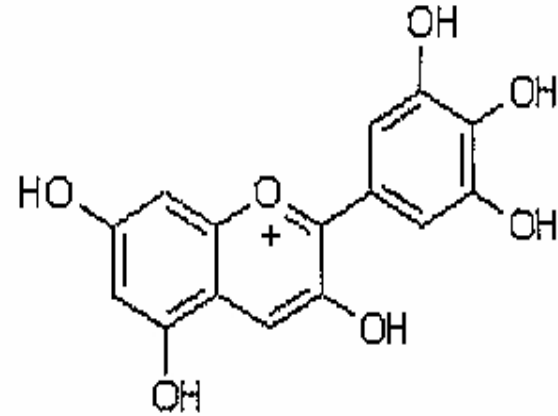
**ANTOCIANI** (non meno dello 0,3-0,5%. E.S. titolato in antocianidin 3,6 – 26,2% secondo la Farmacopea Italiana).



Pelargonidin (0.509)



Cyanidin (0.940)

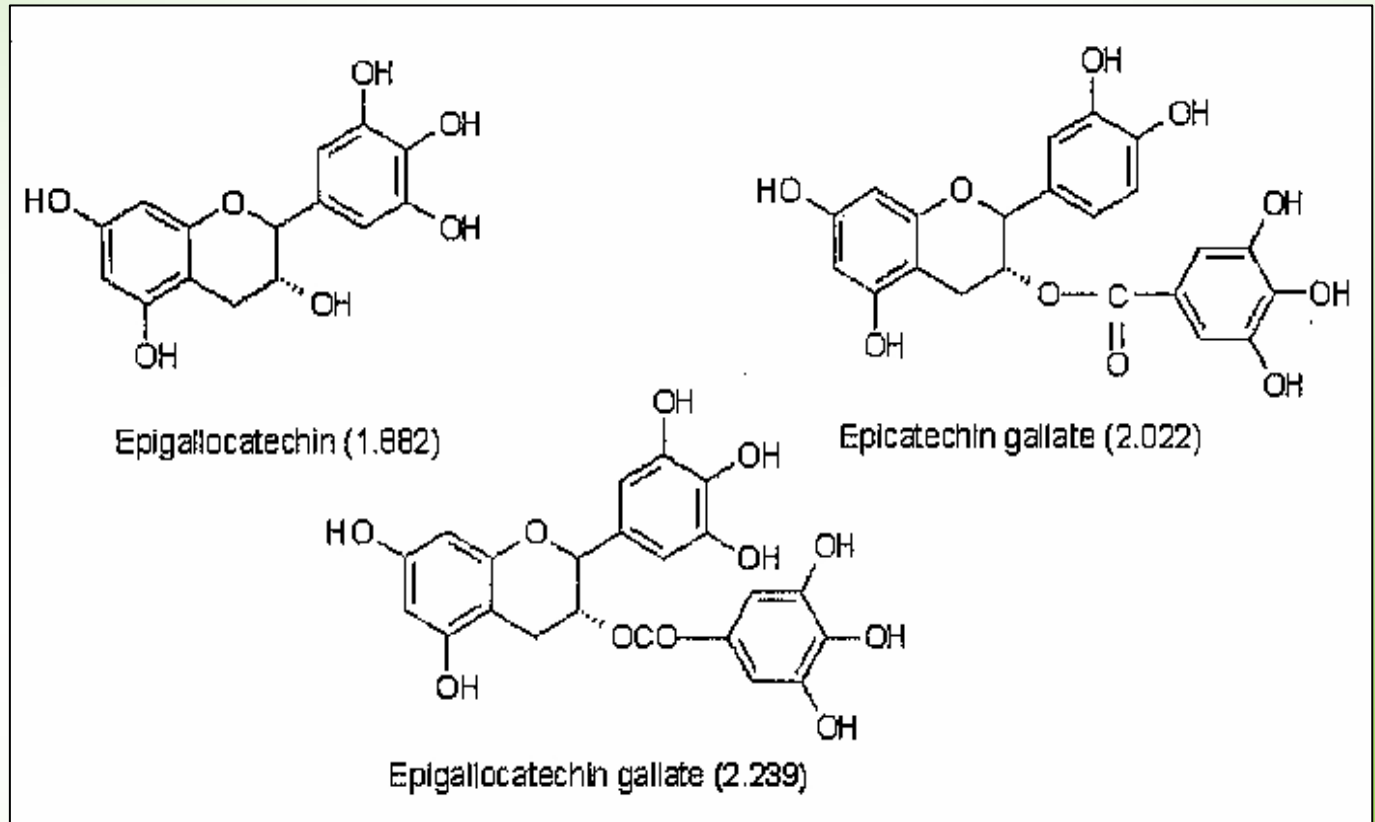


Delphinidin (1.642)

# VACCINIUM MYRTILLUS: Composizione.

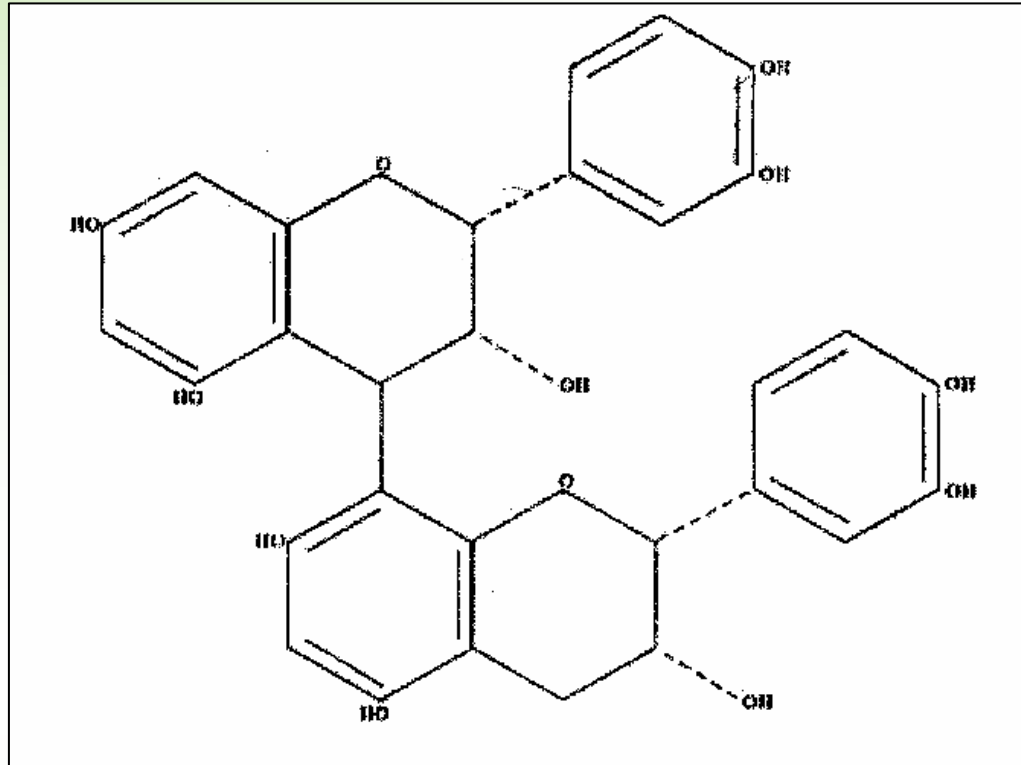
Le foglie ed i frutti contengono *Antocianidine*, in grado di inibire alcuni enzimi proteolitici capaci di distruggere il collagene (Elastasi, Collagenasi).

*Catechine*: provvedono a neutralizzare o a ridurre la capacità dei radicali liberi di aumentare la crossilazione.



# VACCINIUM MYRTILLUS: Composizione.

*Proantocianidine*: la condensazione tra Catechine ed Antociani determina la formazione delle addette molecole.



Quando il numero delle connessioni con i monomeri delle Catechine è uguale o inferiore a 10, si formano gli *Oligomeri*. Se il numero invece supera i 10, si formano i *Tannini*.

# VACCINIUM MYRTILLUS: Composizione.

*Tannini*: non meno dell'1% (7% peso della pianta secca - *Pirogallolo*)

*Arbutina*.

*Idrochinone*.

*Quercetina*.

*Neomirtillina* (Ipoglicemia).

*Vitamine A, C, B, Manganese e Cromo*.

*Acidi organici vegetali* (Citrico, Malico).



# VACCINIUM MYRTILLUS: Indic. Terapeutiche.

Riduce l'aggregazione piastrinica da ADP – PAF ed Ac. Arachidonico

Vene varicose;

Diarrea acuta, il frutto essiccato (Tannini);

Migliora la circolazione sanguigna oculare (adattamento dell'occhio

alla visione notturna per mezzo degli Antocianosidi, che accelerano la generazione della Rodopsina, modificando la struttura dei bastoncelli);

---

Infezione delle vie urinarie (*Journal of Urology*): impedisce ai Coli di

aderire alla mucosa vescicale, impedendo loro di annidarsi.

---

Ipoglicemizzante (Neomirtillina): sembrerebbe che gli Antocionosidi

modifichino il metabolismo della insulina, riducendo la glicemia senza

causare Ipoglicemia (sono in corso studi a riguardo)

# VACCINIUM MYRTILLUS

## *Proprietà farmacocinetiche*

Dopo la somministrazione orale a ratti in singole dosi di 400 mg/kg, un estratto standardizzato del frutto di mirtillo viene rapidamente assorbito nel tratto gastrointestinale con una C<sub>max</sub> di 2,47 µg/ml ad un T<sub>max</sub> di 15 minuti [59].

Nei ratti, dopo somministrazione endovena o intraperitoneale di un estratto ricco di antocianine (equivalente al 25% di antocianidine) in dosi rispettivamente di 20-40 mg/kg o 25 mg/kg, le antocianine si sono rapidamente distribuite nei tessuti.

L'eliminazione è avvenuta soprattutto attraverso le urine (25-30% della dose entro 24 ore dalla somministrazione) e in grado minore (15-20%) nella bile [60].

# VACCINIUM MYRTILLUS

From: *Phytochemistry, Maggio 2000; 54 (2):173-81*

ephadexLH20 : contiene proantocianidine purificate (American Cranberry → Vaccinium Macrocarpon Ait)

presenta una potente attività biologica inibente l'adesività delle fimbrie dell'E. Coli sulle cellule umane delle vie urinarie.

From: *J. Nat. Prod, Sett 2000; 63 (9): 1225-8*

Dei trimeri di proantocianidine posseggono dei ponti interflavonoidi di tipo A (Epicatechine) che isolate dal frutto del Cramberry (Vaccinium Macrocarpon) prevengono l'adesione delle fimbrie dell'E. Coli sulle cellule delle vie urinarie.

# VACCINIUM MYRTILLUS

From: *Phytochemistry, Sett. 2005; 66(18): 2281-91*

Le Proantocianidine del Cranberry contengono dei legami di tipo A che sono il presupposto per avere attività inibente sull'adesività delle fimbrie dell'E. Coli sulle cellule delle vie urinarie. Altri prodotti commerciali, contenenti proantocianidine con legami di tipo B non hanno dimostrato la stessa azione.

Legami di tipo A (proantocianidine del Succo di Cranberry manifestavano attività inibente a 60 microgr./ml)

Legami di tipo B (proantocianidine negli acini di Cranberry manifestavano attività inibente a 1200 microgr./ml → quindi minore attività)

# VACCINIUM MYRTILLUS

From: *J. Agricultural and Food Chemistry*, Mar 2001; 49(3): 1270-6

## *Analisi delle proantocianidine del Blueberry e del*

### *Cranberry tramite HPLC/MS*

BLUEBERRY → Monomeri (Catechine – Epicatechine), Oligomeri (Catechine  
Prima e dopo la  
Lavorazione unite con ponti di tipoB)

CRANBERRY (frutto) → Monomeri (Epicatechine), Oligomeri (serie complesse  
unite con ponti sia di tipoA che di tipoB)  
↓  
LAVORAZIONE

CRANBERRY (succo e/o Estratto) → Monomeri – Dimeri- Trimeri (legami  
tipoA prevalenti) – Tracce di Trimeri di  
tipoB e Tetrameri di tipoA – Assenza di  
Oligomeri ad alto peso molecolare

# VACCINIUM MYRTILLUS

- From: *J. Agricultural and Food Chemistry*, 2004; 52: 6433-6442

*“Effective separation of potent antiproliferation and antiadhesion components from Wild Blueberry Fruits”*

## Il Blueberry

riduce in vitro l'adesività delle fimbrie dell'E. Coli nelle cellule delle vie urinarie.

# VACCINIUM MYRTILLUS

From: *J. Agricultural and Food Chemistry*, 2004; 52: 6433-6442

*“Effective separation of potent antiproliferation and antiadhesion components from Wild Blueberry Fruits”*

ale studio è stato effettuato per determinare il ruolo delle proantocianidine nella bioattività del Blueberry. Il tipo di ponte determina la bioattività; il grado di polimerizzazione può determinare il livello di bioattività.

COMPOSIZIONE → Catechine – Epicatechine Monomeriche unite da ponti di tipoA e tipoB.

Le proantocianidine a **basso** peso molecolare (dimeri e trimeri)



Moderata bioattività

Le proantocianidine ad **alto** peso molecolare (tetrameri e polimeri)



Potente bioattività con azione antiadesiva sui batteri

# VACCINIUM MYRTILLUS

from: *J. Agricultural and Food Chemistry*, 2004; 52: 6433-6442

## RISULTATI

ato che la minore concentrazione rappresenta il più alto livello di antiadesività nei confronti  
ei batteri, si riportano di seguito i risultati ottenuti dall'**HPLC/MS**

Le frazioni **3** e **5** (che contengono *proantocianidine*), in vitro, hanno dimostrato una  
capacità antiadesiva sulle fimbrie dell'E. Coli nelle infezioni delle Vie Urinarie a dosi  
inferiori a 1.0mg/ml.

La subdivisione dell'F5 in F5.1 non ha dimostrato attività antiproliferativa né  
antiadesiva.

La frazione **2** (contiene *antocianine e flavonoidi semplici*) mostra la stessa attività a  
dosi di 4.0mg/ml

Le frazioni **4** e **5.2** (contengono *ologomeri proantocianidinici*) mostrano tale attività a  
solo 0.25mg/ml.



# VACCINIUM MYRTILLUS

From: *J. Agricultural and Food Chemistry*, 2004; 52: 6433-6442

Antiproliferation and Antiadhesion Compounds from Wild Blueberry

*J. Agric. Food Chem.*, Vol. 52, No. 21, 2004 6437

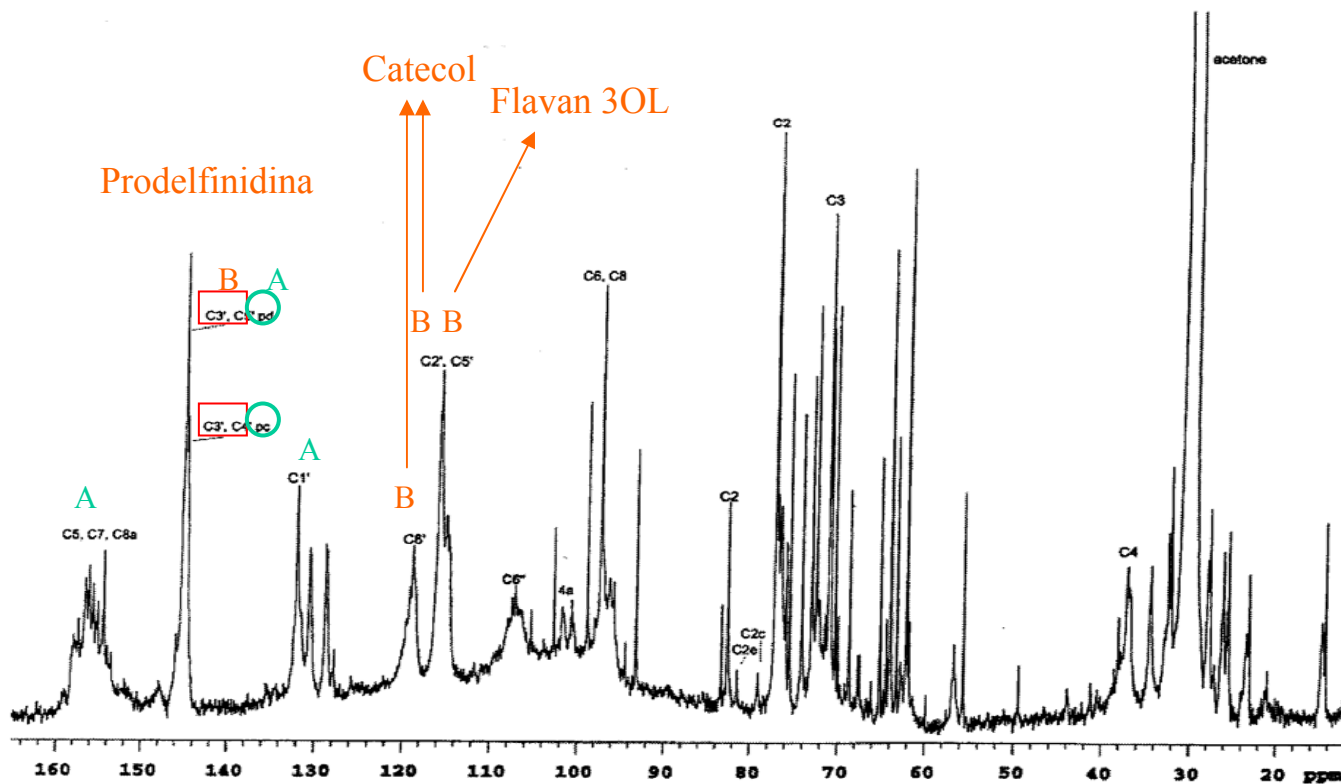


Figure 3.  $^{13}\text{C}$  NMR spectra of wild blueberry fruit fraction 4.

ipo A

ipo B

# VACCINIUM MYRTILLUS

From: *J. Agricultural and Food Chemistry*, 2004; 52: 6433-6442

6438 *J. Agric. Food Chem.*, Vol. 52, No. 21, 2004

Schmidt et al.

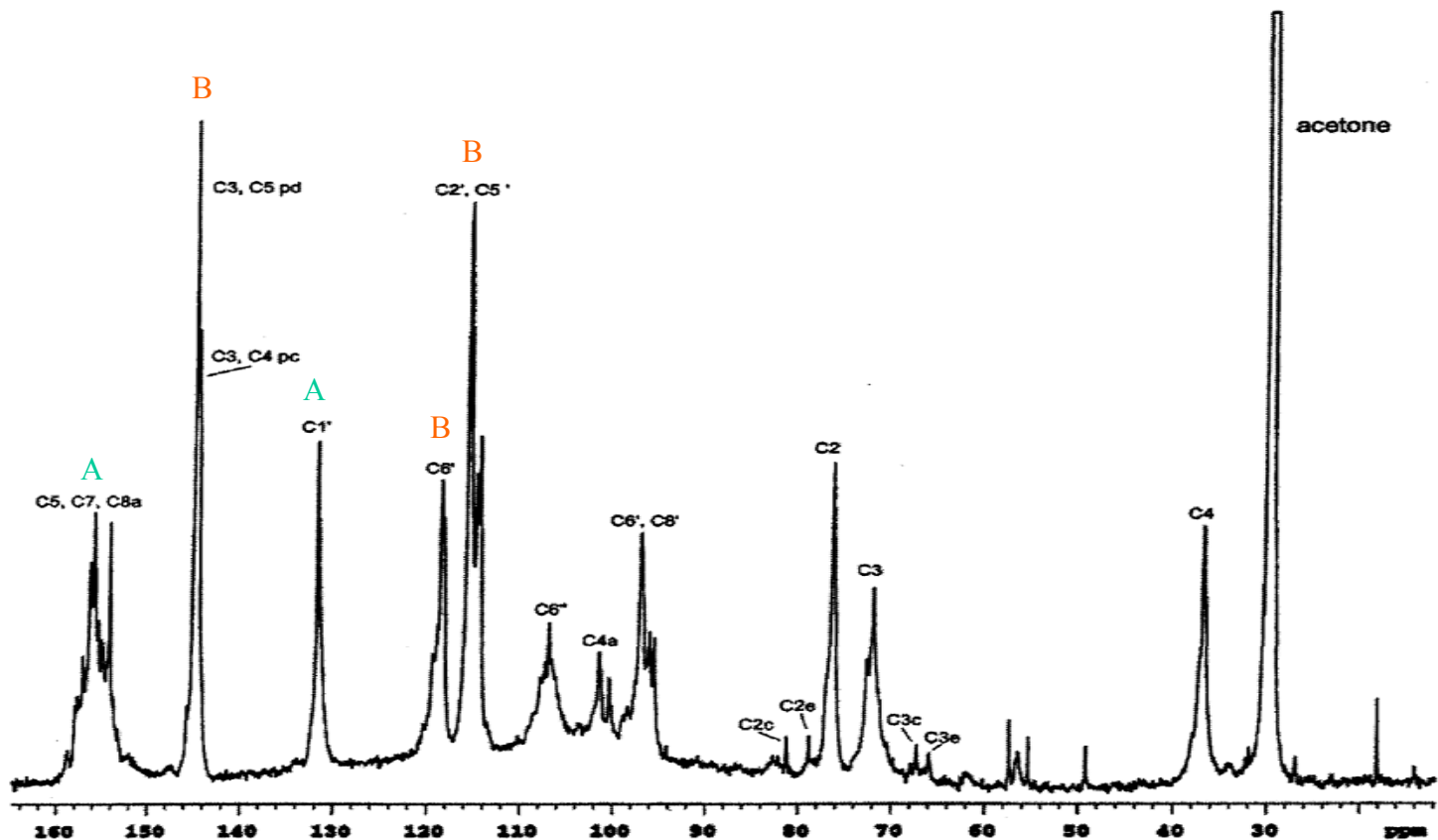


Figure 4.  $^{13}\text{C}$  NMR spectra of wild blueberry fruit fraction 5.2.

ipo A

ipo B

# VACCINIUM MYRTILLUS

From: *J. Agricultural and Food Chemistry*, 2004; 52: 6433-6442

In base agli esami effettuati con l'HPLC/MS è stata confermata l'osservazione che sia nella frazione F4 che in quella F5.2 (figure delle due slides precedenti) il contenuto primario del frutto del Blueberry è di oligomeri proantocianidinici (alto peso molecolare). Questi ultimi probabilmente sono i responsabili dell'attività antiadesiva e antiproliferativa del composto poiché risulta praticamente impossibile purificare e separare totalmente le diverse molecole del fitocomplesso.

Ciò che realmente si dimostra  
efficace nelle sostanze vegetali è  
sempre il

**FITOCOMPLESSO**

# VACCINIUM MYRTILLUS

Sono stati messi a confronto le Proantocianidine dei due tipi di Mirtillo, **rosso** e **nero**: nel Mirtillo **nero**, sono stati identificati dei Monomeri (Catechine ed Epicatechine di tipo B), in quello **rosso**, invece, quelli di tipo B ed A.

Sembra appurato che le Proantocianidine siano capaci di prevenire la adesione dei Coli sulla mucosa vescicale, agendo sulle Fimbrie di questi ultimi.

Il tipo di legame determina la bioattività: legami di basso P.M. hanno attività media, mentre quelli ad alto P.M. sono molto potenti nell'attività antiadesiva dei batteri.

La spettrometria su strato sottile ha evidenziato alto segnale per i gruppi di tipo B, e scarso per quelli di tipo A.

# VACCINIUM MYRTILLUS

## *Conclusioni*

La spettrometria di massa delle frazioni F4 ed F5.2 del Wild Blueberry è composta da una serie di tetrameri od octameri proantocianidinici. ad alto peso molecolare.

Le frazioni testate del Blueberry sono simili in composizione a quelle dell'American Cranberry.

I ponti di tipoA sono presenti solo in piccola percentuale e possono giocare un ruolo importante nella capacità delle proantocianidine di interagire con l'E. Coli, responsabile delle infezioni del tratto urinario.

Quest'ultima considerazione dimostrerebbe perché le proantocianidine del Cranberry abbiano una più alta attività antiadesiva rispetto a quelle del Blueberry.

# VACCINIUM MYRTILLUS

## *Dati preclinici di sicurezza*

### *Tossicità acuta*

valori LD<sub>50</sub> intraperitoneali e endovenosi di un estratto del frutto di mirtillo ricco di antocianine contenente circa il 70% di antocianine, sono stati rispettivamente di 4, 11 g/kg e 0,84 g/kg nel topo e 2,35 g/kg e 0,24 g/kg nel ratto [50].

### *Tossicità cronica*

Il trattamento dei ratti per 90 giorni con lo stesso estratto a una dose giornaliera corrispondente a circa cinque volte la dose clinica somministrata agli esseri umani (es. 600 mg/die) non ha prodotto alcun effetto tossico [50].

### *Mutagenicità e carcinogenicità*

Nessun dato disponibile

# VACCINIUM MYRTILLUS

## Posologia

<b>VACCINIUM MYRTILLUS : dose bambini</b>				
<b>adulto: 340 mg/die suddivisi in 2 dosi *</b>				
<b>Regola di Clark (peso)</b>				
<b>età (anni)</b>	<b>peso medio (Kg)</b>	<b>dose giornaliera secondo la regola di Clark</b>	<b>mg/kg/die</b>	<b>antocianine</b>
adulto	68	<b>340</b>	5,00	85,0
4	16	80	5,00	20,0
6	20	100	5,00	25,0
8	25	125	5,00	31,3
10	30	150	5,00	37,5
12	38	190	5,00	47,5

**Estratto INDENA: 36% antocianosidi equivalenti al 25% di antocianine**

**Regola di Clark:**

**dose bambino → dose adulto/70xpeso bambino**



# VACCINIUM MYRTILLUS

***Durata del trattamento:*** nessuna limitazione.

***Controindicazioni:*** Attualmente nessuna nota per il Vaccinium Myrtillus. Per quanto concerne il Cranberry è stato riportato un caso di piastrinopenia autoimmune.

***Interazione con altri farmaci:*** Attualmente nessuna nota per il Vaccinium Myrtillus. Per quanto concerne il Cranberry sono state riportate alcune segnalazioni (12) inerenti l'interazione tra Warfarin e succo di Cranberry con aumento dell'indice INR e/o episodi di sanguinamento. Il Warfarin viene metabolizzato dal Citocromo P450 (CYP2C9). Il succo di Cranberry contiene flavonoidi che inibiscono gli enzimi CYP.

***Gravidanza ed allattamento:*** anche se le Antocianine sono ben tollerate in gravidanza e non hanno mai prodotto effetti collaterali né alla madre, né al feto, è bene comunque astenersi dalla loro somministrazione.

***Effetti indesiderati:*** dolori addominali.



# Ricorda!



*Chiedi sempre consiglio al tuo  
pediatra di fiducia prima di  
assumere non solo i medicinali ma  
anche i prodotti naturali.*

*Anche quelli apparentemente  
semplici ed innocui contengono  
principi attivi e quindi possono  
avere anche effetti collaterali!!!*

***Dott. Maurizio Sberna***

***Responsabile Ambulatorio Medicina Naturale Pediatrica***

***ASL - VT3 - Viterbo***