

MONOGRAFIA VACCINIUM MACROCARPON

NOME BOTANICO: *Vaccinium macrocarpon* Ait (fig.1).

NOME COMUNE: mirtillo rosso americano, cranberry.

FAMIGLIA: Ericaceae

HABITAT: piccolo arbusto spontaneo nel Nord America, dalla Carolina al Canada.

PARTE USATA: bacche globose rosse (frutti) che vengono consumate come tali e come succo.

COMPOSIZIONE CHIMICA

I principali composti del mirtillo rosso americano sono i flavonoidi, le antocianine (3-O-galattoside e 3-O-arabinoside di cianidina e peodinina), le proantocianidine (caratteristiche le proantocianidine di tipo A) e le catechine; sono presenti anche carboidrati (in particolare il fruttosio), acidi organici (acido malico, ossalico, citrico, benzoico), tannini e vitamina C.

PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

L'attività antibatterica e antisettica del mirtillo rosso americano è stata attribuita per molto tempo alla sua capacità di acidificare le urine ed al fatto che ad un pH urinario acido l'*Escherichia coli* (fig.2) e altri batteri avessero difficoltà a svilupparsi.

Studi farmacologici sperimentali più recenti hanno, invece, evidenziato che **il succo di mirtillo rosso americano è in grado di inibire l'adesione alle cellule epiteliali della parete vescicale dell'*Escherichia coli* fimbriato di tipo I (attività che potrebbe essere attribuita al fruttosio) e dell'*Escherichia coli* fimbriato di tipo P (azione ascrivibile probabilmente alle proantocianidine).**

Infatti la patogenicità di questi batteri è legata proprio alla presenza delle fimbrie, strutture simili a flagelli, ma più corti e rigidi, che permettono ai batteri di aderire alle mucose dell'ambiente in cui si trovano, in questo caso all'epitelio della parete vescicale (le fimbrie, infatti, producono adesine che si legano a specifici recettori presenti sulle cellule epiteliali della parete vescicale).

Inoltre il mirtillo rosso è ricco di composti fenolici monomerici e polimerici che proteggono le cellule dai danni dei radicali liberi e, quindi, dal danno ossidativo a carico di lipidi e proteine.

Le antocianine contribuiscono all'attività antiossidante della droga inibendo la formazione di aldeidi e carbonile.

- Attività antimicrobica

Già nel 1984 Sobota AE (35), aveva studiato l'inibizione dell'aderenza batterica da parte del succo di cranberry per un suo potenziale impiego nel trattamento delle affezioni delle vie urinarie.

Nello studio è stato dimostrato che il succo possiede una potente azione inibitoria dell'aderenza batterica alle superfici cellulari. Sono stati testati 77 ceppi di *Escherichia coli* e il succo di cranberry ha inibito l'aderenza di più del 75% dei batteri in oltre il 60% dei differenti ceppi. Il succo è stato somministrato a topi e a soggetti umani. Le urine di topi hanno dimostrato un'inibizione dell'aderenza batterica alle cellule epiteliali di circa l'80%, mentre in 15 dei 22 soggetti umani si è evidenziata nelle urine una significativa azione inibente sull'adesività batterica.

Le proantocianidine di tipo A₂ sembrano essere le maggiori responsabili dell'attività antisettica. Howell et al. (16) in uno studio hanno confrontato in vitro l'attività antiadesiva del mirtillo rosso versus *Escherichia coli* fimbriato di tipo B uropatogeno studiando la proantocianidina A che si è dimostrata attiva nell'inibire l'adesione.

Ahuja et al., nel 1998, avevano dimostrato che il succo di mirtillo americano inibisce in maniera irreversibile l'*Escherichia coli* fimbriato di tipo P. Evidenze al microscopio elettronico avevano fatto supporre che il succo



Fig. 1 *Vaccinium macrocarpon*



Fig. 2 *Escherichia coli*

agisse sulla parete cellulare prevenendo un'adesione efficace sulle subunità fimbriali o come controllo genetico che previene l'espressione delle normali subunità fimbriali o con entrambi i meccanismi.

La ricerca più recente ha dimostrato che, oltre a *Escherichia coli*, il cranberry può ridurre significativamente l'aderenza di altri comuni patogeni del tratto urinario, compreso *Proteus mirabilis*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter* e *Pseudomonas aeruginosa* (Raz et al., 2004, Jepson et al., 2004)

Zafri et al. (32) hanno ritrovato due differenti inibitori dell'adesività batterica, uno dializzabile e uno non dializzabile. Gli autori hanno anche ipotizzato che il succo di mirtillo rosso possa funzionare in realtà sia nell'intestino, fonte di molto uropatogeni, sia nella vescica, o in entrambi i siti, prevenendo così l'adesione alla mucosa e la colonizzazione dei ceppi di *Escherichia coli* con una lectina mannosa specifica e Gd-Gd specifica.

In uno studio del 2000 svolto da parte di un gruppo di ricercatori (36), si sono presi in esame gli effetti di questa sostanza sull'adesione di *Helicobacter pylori* alla mucosa gastrica e nei confronti degli eritrociti. Sono stati impiegati tre ceppi di *Helicobacter pylori* che si legano alla mucosa gastrica e agglutinano gli eritrociti umani tramite un meccanismo acido sialico-specifico. I risultati dello studio hanno mostrato che questo processo è inibito dal costituente ad alto peso molecolare derivato dal succo del mirtillo rosso americano.

Il succo di mirtillo rosso e alcuni suoi costituenti ad alto peso molecolare si sono dimostrati in grado di inibire anche l'adesione di virus dell'influenza A e B (30).

- Attività antiossidante e antitumorale

L'azione antiossidante del mirtillo americano, studiata sull'attività in vitro della xantina ossidasi, è risultata essere molto potente (7).

Una conferma della potente attività antiossidante e dell'attività *radical scavenger* della quercitina e cianidina è invece venuta da un recente studio che ha dimostrato come anche gli acidi fenolici, come l'acido caffeico, mostrano di possedere un'importante azione antiossidante (34).

E' stato studiato l'effetto di numerosi estratti di mirtillo sull'espressione del VEGF dei HaCaT cheratinociti umani. Gli estratti di mirtillo nero e mirtillo rosso hanno dimostrato di possedere il più elevato potere antiossidante ed entrambi hanno inibito l'espressione del VEGF dei cheratinociti umani indotta da H₂O₂ o dal TNF- α , effetto non osservato con altri antiossidanti quali α -tocoferolo mentre era comune ad altri flavonoidi puri (23).

In un recente studio (11) è stata anche descritta un'attività di inibizione della crescita delle cellule tumorali, da cui un ipotetico ruolo nella prevenzione del cancro, e l'inibizione di otto linee cellulari tumorali di diversa origine, da parte di un estratto acquoso dal materiale residuo dopo spremitura del succo (Fraction 6).

Analogia efficacia di inibizione di cellule tumorali è stata osservata in uno studio che paragonava l'attività antitumorale di un estratto totale di mirtillo rosso con quella di frazioni contenenti i suoi vari costituenti in differenti percentuali. La frazione contenente solo i costituenti polifenolici si è dimostrata significativamente più attiva nel bloccare l'attività replicativa di linee cellulari tumorali di diversa origine sia rispetto all'estratto totale sia rispetto alle altre singole frazioni.

Seeram et al. (25) hanno osservato una maggiore attività della frazione polifenolica versus estratto totale, ipotizzando l'esistenza di una sinergia o di un'interazione antiproliferativa tra le frazioni antocianidiche, proantocianidiche e dei glicosidi flavonolici.

STUDI CLINICI

Attività antibatterica

Un recentissimo studio (8) in doppio cieco, randomizzato, controllato con placebo e *crossover* su 20 volontari sani, ha valutato, in vitro, l'efficacia del mirtillo rosso nel ridurre l'adesività dei batteri nelle urine di volontari sani. Ciascun soggetto, oltre alla dieta normale, ha assunto a cena una dose di 750 ml di una bevanda composta o da 250 ml di placebo + 500 ml d'acqua minerale, o da 750 ml di placebo, o da 250 ml di mirtillo rosso + 500 ml di acqua minerale o infine da 750 ml di succo di mirtillo rosso. Ciascun volontario ha seguito tutti e quattro i regimi 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 mirtillo rosso. Sei ceppi di *Escherichia coli* (tutti fimbriati di tipo 1 isolati in precedenza da pazienti con infezione sintomatica delle vie urinarie) sono stati coltivati nei campioni di urine e valutati per la loro

capacità di aderire ad una linea cellulare vescicale T24. Non è stata riscontrata differenza di pH tra le urine dopo consumo di mirtillo rosso o placebo, mentre è stata rilevata una significativa riduzione, dose dipendente, dell'adesività batterica dopo assunzione di mirtillo americano.

Una recente revisione sistematica della letteratura (17; tab.1) ha concluso che esistono evidenze certe da studi clinici controllati, che il succo di mirtillo rosso possa essere efficace nel ridurre il numero delle IVU sintomatiche nel sesso femminile dopo 12 mesi di trattamento. La revisione è stata condotta su tutti gli studi randomizzati e su *trial* clinici controllati, valutando la qualità dei lavori secondo i criteri indicati dalla Cochrane. Sette *trial* hanno risposto ai criteri di inclusione, quattro con *crossover* e tre con gruppi paralleli; in due studi di buona qualità metodologica i prodotti a base di mirtillo hanno dimostrato di poter ridurre in maniera significativa le incidenze delle IVU in un periodo di 12 mesi in donne in confronto al placebo. Uno studio somministrava 7,5 g di concentrato di mirtillo rosso in 50 ml al giorno, l'altro usava un concentrato 1:30 in 250 ml di succo o in compresse. Tra succo e forma in compresse non si sono rilevate differenze significative. La conclusione degli autori della revisione è che, in presenza di una certa evidenza, risultante da due RCT di buona qualità, il mirtillo americano può ridurre nelle donne il numero di IVU sintomatiche in un periodo di 12 mesi.

Tab.1 Revisione sistematica relativa all'efficacia clinica del mirtillo americano nella prevenzione delle infezioni del tratto urinario	
Articoli selezionati	7 studi randomizzati con placebo (4 a gruppi incrociati, 3 a gruppi paralleli)
Soggetti	Soggetti suscettibili di infezioni urinarie
Qualità degli studi	Generalmente buona
Trattamento	Generalmente succo di mirtillo (500-750 ml/die)
Conclusione	Il mirtillo americano è in grado di diminuire l'incidenza delle infezioni urinarie per un periodo di 12 mesi
Effetti collaterali	Presenti in tutti gli studi (frequenti i <i>dropout</i>)
<i>Jepson e coll. (2004) Cochrane Database Syst Rev 2:CD001321</i>	

In precedenza altri RCT avevano confermato l'efficacia del succo e delle compresse di mirtillo rosso, rispetto al placebo: uno era stato condotto in donne sessualmente attive (età 21-72 anni) e aveva ridotto il numero di donne che ha avuto almeno una IVU nell'arco dei 12 mesi (27), un altro in donne con IVU ricorrenti da *Escherichia coli* (19), un altro ancora (3) aveva arruolato 153 donne anziane (età media 78,5 anni), randomizzate per ricevere 300 ml/die di succo commerciale di mirtillo americano o un placebo non distinguibile dal succo. Al termine dello studio gli autori avevano osservato che l'uso del mirtillo rosso aveva ridotto in maniera significativa la frequenza di batteriuria e piuria.

Uno studio pilota molto recente (2007) ha tentato di valutare il possibile utilizzo di un estratto concentrato di mirtillo rosso americano, nella prevenzione delle infezioni ricorrenti del tratto urinario nelle donne. Sono state incluse 12 donne tra i 25 e i 70 anni con una storia di infezioni ricorrenti (minimo 6 IVU nell'anno precedente) alle quali vennero somministrate, per 12 settimane, due capsule al giorno contenenti ognuna 200 mg di un estratto concentrato di mirtillo americano standardizzato al 30% in composti fenolici.

24 ore prima dell'inizio della terapia vennero svolte analisi delle urine a tutte le donne, e tali analisi vennero ripetute una volta al mese dopo quattro mesi di terapia. Il follow up venne condotto dopo circa 2 anni dalla fine della terapia.

Tutte le donne portarono a termine lo studio, durante il quale nessuna ebbe manifestazioni di infezioni del tratto urinario, né di effetti collaterali. Dopo 2 anni, 8 delle 12 donne che parteciparono allo studio continuarono ad assumere l'estratto in questione, e nessuna di loro ebbe più episodi di infezioni urinarie (38).

Attività anti-*Helicobacter pylori*

Un recente *trial* clinico randomizzato ha dimostrato che una piccola percentuale di pazienti affetti da infezione da *Helicobacter pylori* può giovare del trattamento con succo di mirtillo rosso (33), attività già segnalata dallo studio di Shmueli et al. (25) in cui il mirtillo rosso era stato associato al metronidazolo e da Chatterjee et al. (6) i quali avevano rilevato come l'estratto di mirtillo rosso migliorasse anche la

suscettibilità di *Helicobacter pylori* alla claritromicina , elemento importante se si considera che il batterio può sviluppare resistenza contro questo farmaco ed è quindi molto utile poter disporre di sostanze che ne aumentino l'efficacia.

EFFETTI COLLATERALI

Pur essendo una droga sicura, evidenze cliniche suggeriscono che il mirtillo americano potrebbe non essere ben tollerato se dato per lunghi periodi di tempo. Infatti gli studi clinici sono caratterizzati dalla presenza di effetti collaterali e da pazienti che si ritiravano dallo studio per scarsa *compliance* dovuta all'assunzione giornaliera del succo.

Il succo, inoltre, assunto in grosse quantità, può provocare diarrea.

Poiché viene assunto anche come alimento, si ritiene che possa essere sicuro anche in gravidanza.

In uno studio del 2001, effettuato su 5 volontari sani, è stato dimostrato che un estratto di mirtillo americano, somministrato sotto forma di compresse per 7 giorni, alla dose giornaliera di 900 mg, può aumentare i livelli urinari di ossalato. Quest'effetto è dovuto alla presenza, nelle preparazioni di mirtillo, di elevate quantità di ossalato di calcio (37). E' stato riportato anche un caso di colica renale (causato dalla formazione di calcoli di ossalato di calcio) associato all'assunzione di mirtillo americano. Pertanto i soggetti predisposti all'urolitiasi dovrebbero evitare l'utilizzo di mirtillo.

BIBLIOGRAFIA DISPONIBILE SU RICHIESTA