

ORIGINAL ARTICLE

Valutazione degli effetti di un integratore naturale a base di cranberry, Noxamicina® e D-mannosio nelle infezioni urinarie recidivanti in donne in perimenopausa

Vincenzo DE LEO *, Valentina CAPPELLI, Maria G. MASSARO,
Claudia TOSTI, Giuseppe MORGANTE

Department of Molecular and Developmental Medicine, University of Siena, Siena, Italy

*Corresponding author: Vincenzo De Leo, Department of Molecular and Developmental Medicine, University of Siena, Le Scotte Polyclinic, Viale Bracci, 53100 Siena, Italy. E-mail: vincenzo.deleo@unisi.it

ABSTRACT

EVALUATION OF THE EFFECTS OF A NATURAL DIETARY SUPPLEMENT WITH CRANBERRY, NOXAMICINA® AND D-MANNOSE IN RECURRENT URINARY INFECTIONS IN PERIMENOPAUSAL WOMEN

BACKGROUND: The female genital apparatus, the urinary tract and the perineal supporting tissues share a common embryological origin, whose differentiation depends on the action of estrogens. In adult women, the progressive decline of the ovarian function, with the ensuing estrogen deprivation, reduces tissue tropism causing urogenital atrophy, which makes these organs much more susceptible to traumatism and urinary infections. The disorders associated with changes in the urogenital tract of peri- and postmenopausal women have significant clinical relevance, both on account of their chronicity and high frequency of occurrence and on account of their having major repercussions on the quality of life of the women, who often have to call their doctor seeking relief for their symptoms. In general, these patients report having a significant number of episodes of cystitis per year. With a view to verifying whether the use of a new dietary supplement (Kistinox® Forte sachets) containing cranberry (*Vaccinium macrocarpon*), Noxamicina® (propolis extract) and D-mannose can be of use in the treatment of cystitis, with or without bacteriuria, through the elimination of urinary symptoms, a multicenter clinical study was conducted on 150 women aged 40 to 50 suffering from recurrent episodes of cystitis as attested by at least one positive urine culture during the six months preceding their recruitment.

METHODS: The subjects were randomly assigned to two groups: Group A: 100 women were given Kistinox® Forte, 1 sachet per day during the first 10 days of the month, for 3 months; Group B: 50 women did not receive any treatment to serve as a control group.

RESULTS: The results of the present study show a complete remission of urinary symptoms in 92 women; a slight decrease in urinary symptoms was observed in 5 subjects, whereas 3 women who stopped the treatment after the first cycle were considered drop-outs.

CONCLUSIONS: This multicenter clinical study revealed the excellent efficacy and tolerability of Kistinox® Forte sachets in the treatment and prevention of urinary disorders in peri- and postmenopausal women. The posology of a sachet a day during the first 10 days of the month for 3 months was well tolerated by the patients, who did not report any disorder arising from the product.

(Cite this article as: De Leo V, Cappelli V, Massaro MG, Tosti C, Morgante G. Valutazione degli effetti di un integratore naturale a base di cranberry, Noxamicina® e D-mannosio nelle infezioni urinarie recidivanti in donne in perimenopausa. Minerva Ginecol 2017;69:336-41. DOI: 10.23736/S0026-4784.17.04074-6)

Key words: Postmenopause - Cystitis - Dysuria - *Vaccinium macrocarpon* - Mannose.

Il progressivo esaurimento della funzione ovarica, con conseguente riduzione della quota estrogenica plasmatica, è caratteristico del periodo perimenopausale. L'apparato genitale femminile, le vie urinarie e i tessuti di sostegno perineale hanno una comune origine

embriologica dal seno urogenitale e questo spiega come entrambi siano sensibili all'azione degli steroidi sessuali. Conseguentemente, la privazione estrogenica riduce la tonicità tissutale e determina atrofia urogenitale che rende tali organi più suscettibili ai traumatismi e alle infezioni da parte di microrganismi potenzialmente patogeni ¹.

I disturbi del tratto urogenitale in postmenopausa hanno notevole rilievo clinico, sia per la cronicità e frequenza con cui si manifestano, sia per le importanti ripercussioni sulla qualità di vita della donna che è spesso costretta a rivolgersi al medico curante per alleviarne la sintomatologia ².

Nello specifico, a livello dell'apparato urinario, gli effetti locali della carenza di estrogeni si traducono in atrofia delle pareti vaginali con conseguente secchezza, predisposizione a vaginiti, dispareunia e prurito, atrofia della mucosa vescico-uretrale con sintomi quali disuria, pollachiuria e incontinenza urinaria. Inoltre, l'atrofia e l'assottigliamento della fascia pelvica porta ad un quadro clinico di prolasso e incontinenza urinaria più o meno marcata ^{2, 3}. La brevità dell'uretra femminile, che misura circa 3-4 cm, e la vicinanza tra vagina e retto, costituiscono i fattori di maggior rischio e spiegano la maggiore incidenza nella donna rispetto all'uomo delle infezioni delle vie urinarie ³.

Molte donne, in questo periodo della loro vita, possono presentare una cistite sintomatica, anche senza una componente batterica rilevante (urinocoltura negativa). A seguito di almeno tre urinocolture negative, effettuate ad intervalli di alcuni giorni, la patologia viene classificata come "cistite abatterica". In questi casi, non sempre l'uso dell'antibioticoterapia è giustificato, mentre potrebbe risultare più utile un prodotto in grado di contribuire ad alleviare la sintomatologia supportando lo stato fisiologico naturale delle mucose, attraverso il ripristino di una normale flora batterica e di un pH acido ^{4, 5}.

L'alterazione della flora lattobacillare vaginale può far venire meno il primo vero strumento di difesa nei confronti dei batteri provenienti dall'esterno. Infatti, una delle fun-

zioni più importanti svolta dalla flora vaginale è quella di mantenere un pH acido (da 3,8 a 4,3), condizione avversa ai batteri patogeni, anche di provenienza intestinale.

Quando l'episodio di cistite si ripresenta con una frequenza di 3 o più episodi nello stesso anno, si parla di cistite recidivante o ricorrente. Questa costituisce uno dei disturbi più fastidiosi lamentati dalle donne e spesso ne limita l'attività lavorativa. La ricorrenza può consistere in reinfezioni o in recidive in base alla durata dell'intervallo di tempo intercorsa dall'infezione precedente:

— la reinfezione è, nelle donne, più frequente della recidiva, e nella maggior parte dei casi si manifesta settimane o mesi dopo l'infezione precedente;

— la recidiva, invece, si manifesta poco dopo la sospensione della terapia (entro alcuni giorni e, comunque, sempre entro un mese).

La distinzione tra recidiva e reinfezione ha ovvie ricadute in termini di terapia.

L'attività sessuale, i dispositivi intrauterini e la stipsi sono fattori variabili che possono essere rimossi per evitare che divengano fattori predisponenti.

Quando si tratta di cistite ricorrente batterica, la frequenza di isolamento dell'agente eziologico e il suo carattere mono-microbico superano il 99% dei casi. *Escherichia coli* si rivela di fatto l'unico agente eziologico nelle cistiti ricorrenti con apparato urinario normale e, in questi casi, una terapia antibiotica mirata porta alla risoluzione del singolo episodio infettivo ⁵⁻⁹.

Nei casi di cistiti ricorrenti in assenza di carica batterica all'urinocoltura, tra i vari prodotti naturali in commercio, trova razionale l'uso di una nuova associazione tra cranberry (*Vaccinium macrocarpon*), Noxamicina® e D-mannosio (Kistinox® Forte bustine, Laborest, Milano, Italia).

La particolare azione sinergica dei tre componenti naturali esercita un'attività antibatterica e antiinfiammatoria a livello dell'epitelio vescicale, regolando l'acidità delle urine e rendendo antiadesiva la superficie delle mucose delle vie urinarie.

Allo scopo di verificare se l'utilizzo di que-

TABELLA I. — *Caratteristiche cliniche dei soggetti dello studio.*

	Gruppo A (N.=100)	Gruppo B (N.=50)
Età (anni)	47,3±4,1	47,9±4
IMC (kg/m ²)	26,5±5,8	27,1±4,3
FSH (mUI/ml)	18,5 ±3	19,2±2,8
E2 (pg/ml)	<40	<40
Fumatrici (%)	12	13

I dati sono presentati come valori medi e deviazioni standard.

FSH: ormone follicolo-stimolante; IMC: Indice di Massa Corporea; E2: beta estradiolo.

sto prodotto a base di cranberry, Noxamicina[®] e D-mannosio possa essere utile nel trattamento della cistite, con o senza batteriuria, attraverso l'eliminazione dei sintomi urinari, è stato predisposto uno studio clinico multicentrico su 150 donne, di età compresa tra 40 e 50 anni, con episodi ricorrenti di cistite documentata da almeno una urinocoltura positiva nei sei mesi precedenti l'arruolamento. In particolare, le donne oggetto dello studio riferivano di aver avuto nel corso dell'anno circa 8-10 episodi di cistite. Durante il periodo di osservazione, le donne sono state invitate a riportare su un diario il numero di eventuali episodi di cistite, valutando questi ultimi sulla base del numero di minzioni, degli episodi di urgenza minzionale ed dell'intensità del dolore alla minzione.

Materiali e metodi

È stato condotto uno studio clinico multicentrico su 150 donne di età compresa tra 40 e 50 anni, che avevano mostrato episodi ricorrenti di cistite documentata da almeno un'urinocoltura positiva nei sei mesi precedenti l'arruolamento. Le donne dovevano rientrare, inoltre, in una condizione di peri menopausa caratterizzata da un alterato ciclo mestruale, con alti livelli di FSH e livelli significativamente ridotti di estradiolo.

Sono stati esclusi i soggetti affetti da patologie croniche, neoplasie, patologie endocrine, calcolosi urinaria o in trattamento con farmaci che potessero creare interazioni con la terapia proposta. Le donne reclutate per lo studio riferivano di aver avuto nel corso dell'anno almeno 8-10 episodi di cistite.

TABELLA II. — *Andamento della sintomatologia clinica prima e dopo trattamento.*

	Gruppo A		Gruppo B	
	Prima della terapia	Dopo 3 mesi	Prima della terapia	Dopo 3 mesi
N. episodi	8,5±1	2,5±2	8,7±0,8	5,2±1,5
Disuria	9,0±1,2	2±0,5	8,3±1,6	6±0,3
Stranguria	8,4±1	2,1±0,5	8,7±1,5	7±2
Pollachiuria	8,6±0,7	1,8±0,2	9±1,4	6,2±1,8

Tutte le donne partecipanti allo studio sono state sottoposte ad urinocoltura e ad esame delle urine completo (analisi chimico fisica ed esame microscopico del sedimento) sia prima dell'inserimento nel protocollo, che dopo tre mesi. Durante lo studio, le donne sono state invitate a riportare su un diario il numero di episodi di cistite valutando questi ultimi sulla base del numero di minzioni e degli episodi di urgenza minzionale, nonché sull'intensità del dolore alla minzione.

I soggetti sono stati randomizzati in due gruppi (Tabella I):

— Gruppo A: 100 donne trattate con Kistinox[®] Forte, 1 bustina al di per i primi 10 giorni del mese per 3 mesi;

— Gruppo B: 50 donne non trattate.

Analisi statistica

L'analisi statistica è stata effettuata utilizzando il test *t* per campioni appaiati con lo scopo di determinare eventuali differenze tra i valori basali prima e durante il trattamento. Per il confronto tra gruppi è stata invece utilizzata l'analisi della varianza (ANOVA). In entrambi i test sono stati considerati significativi valori di $P < 0,05$.

Risultati

Le caratteristiche cliniche generali delle donne esaminate sono riportate in Tabella I.

Tutte le donne hanno ben accettato il trattamento. In particolare, le pazienti del Gruppo A (trattamento con Kistinox[®] Forte) non hanno lamentato effetti collaterali legati al prodotto e tutte hanno apprezzato il formato del prodotto (bustine da sciogliere in un bicchiere d'acqua) e ne hanno ritenuto gradevole il gusto.

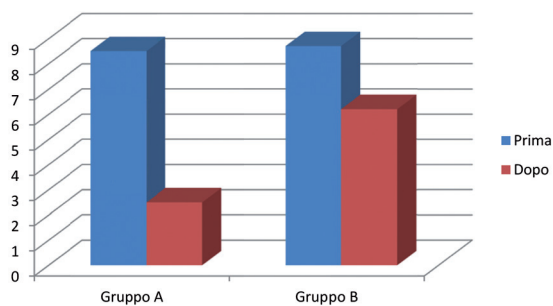


Figura 1. — Valutazione del numero degli episodi di cistite nel gruppo di donne prima della terapia con Kistinox® Forte e dopo 3 mesi rispetto al gruppo non trattato.

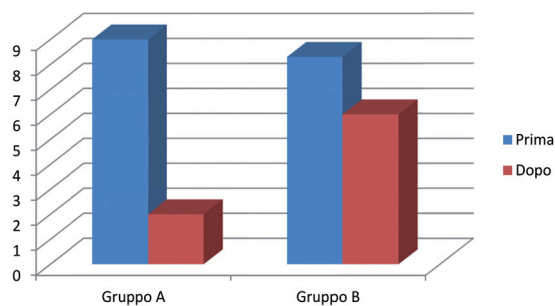


Figura 2. — Valutazione della disuria nel gruppo di donne prima della terapia con Kistinox® Forte e dopo 3 mesi rispetto al gruppo non trattato.

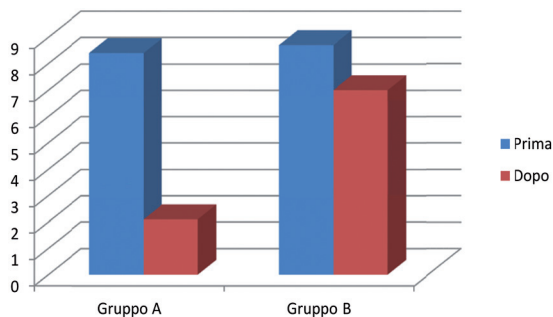


Figura 3. — Valutazione della stranguria nel gruppo di donne trattato con Kistinox® Forte prima della terapia e dopo 3 mesi rispetto al gruppo non trattato.

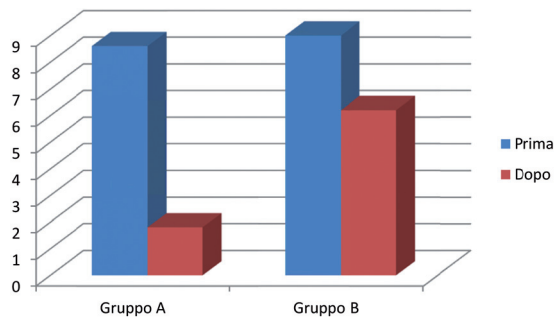


Figura 4. — Valutazione della pollachiuria nel gruppo di donne prima della terapia con Kistinox® Forte e dopo 3 mesi rispetto al gruppo non trattato.

I risultati, ottenuti sulla base della scheda soggettiva di valutazione della sintomatologia compilata dalle pazienti, hanno messo in evidenza una significativa riduzione della sintomatologia urinaria nel Gruppo A tra l'inizio e la fine del trattamento, mentre le pazienti non sottoposte al trattamento (Gruppo B) hanno continuato a presentare recidive di cistite e conseguentemente ad avvertire la stessa sintomatologia (Figura 1).

In particolare, del gruppo delle 100 donne trattate con Kistinox® Forte (Gruppo A), 92 hanno riscontrato un miglioramento significativo dei sintomi già dopo il primo mese di terapia mentre al termine della terapia (dopo tre mesi), il numero di episodi di cistiti segnalate era significativamente ridotto. Solo 5 donne hanno riferito, a termine del trattamento, un miglioramento modesto, che non è risultato significativo. Infine, 3 donne hanno interrotto il trattamento dopo il primo ciclo, e sono state pertanto considerate drop-out (Figura 1).

Per quanto riguarda la sintomatologia, le 92

donne che hanno avuto maggior beneficio, hanno dichiarato una riduzione significativa ($P < 0,05$) dei sintomi in termini di disuria (Figura 2), stranguria (Figura 3) e pollachiuria (Figura 4).

Nelle pazienti del Gruppo A, il miglioramento della sintomatologia è stato molto rapido e questo effetto potrebbe essere attribuito alla sinergica azione tra i vari componenti di Kistinox® Forte.

L'assunzione di Kistinox® Forte bustine, nella somministrazione di 1 bustina al giorno per i primi 10 giorni del mese per tre mesi, nelle donne con cistite ricorrente, è stata quindi in grado di migliorare i sintomi associati alla patologia rispetto al gruppo di donne non trattate.

Discussione

I risultati del presente studio dimostrano l'efficacia dell'integratore a base di cranberry, Noxamicina® e D-mannosio (Kistinox® Forte bustine) nella terapia delle cistiti ricorrenti nelle donne in perimenopausa.

L'associazione tra cranberry, con proprietà antimicrobiche e antibatteriche, Noxamicina[®] e D-mannosio, ad azione antiadesiva sui patogeni enterici, ha permesso un controllo della crescita di microrganismi patogeni ed opportunisti, in particolare delle specie di nota resistenza come *E. coli*, contribuendo a prevenire le infezioni delle vie urinarie.

Il prodotto, a base di estratti naturali, ha mostrato un'ottima *compliance* nella quasi totalità delle donne sottoposte allo studio. L'efficacia del prodotto è dimostrata dalla netta riduzione della sintomatologia locale (disuria, stranguria e pollachiuria) e nella significativa riduzione nel numero di episodi di cistite nelle donne trattate con l'integratore.

Nelle pazienti trattate con Kistinox[®] Forte, il miglioramento della sintomatologia è stato molto rapido e questo effetto potrebbe essere attribuito all'azione sinergica dei vari componenti del prodotto.

L'eventuale presenza di batteriuria non giustifica di per sé l'insorgenza dei sintomi urinari, ma può contribuire all'insorgenza del problema, in particolare in caso di alterato equilibrio della flora microbica a livello vaginale in conseguenza di un trauma locale, come quello del rapporto sessuale, o in presenza di una vaginite, con conseguente innalzamento del pH. In questi casi si ricorre spesso all'uso di terapie antibiotiche nel tentativo di risolvere il problema in tempi rapidi, sebbene questo tipo di trattamento favorisca le recidive e possa causare antibiotico resistenza. Inoltre la terapia antibiotica può alterare lo stato del microbiota intestinale e vaginale, per l'azione distruttiva sulla flora microbica saprofita che contribuisce al mantenimento del pH acido¹⁰. Questo tipo di terapia può aumentare il numero di attacchi di cistite e ridurne il tempo di latenza, in quanto il peggioramento del pH vaginale favorisce il proliferare di altri batteri, non presenti al momento dell'antibiogramma¹¹.

Conclusioni

Da questo studio clinico multicentrico, si può affermare che la terapia con un prodotto non farmacologico come Kistinox[®] Forte bu-

stine rappresenta un valido trattamento delle cistiti acute senza batteriuria nelle donne in perimenopausa.

L'azione sinergica tra cranberry, Noxamicina[®] e D-mannosio è in grado di contrastare in maniera efficace i vari agenti patogeni, esercitando un'azione specifica a livello dell'epitelio vescicale impedendo l'adesione e la proliferazione dei patogeni responsabili dell'insorgenza della cistite^{12, 13}.

Kistinox[®] Forte favorisce l'eliminazione dei batteri attraverso le urine e inibisce l'attività di *Escherichia coli* ed altri patogeni svolgendo un'azione antimicrobica ad ampio spettro. Esso possiede un'azione antinfiammatoria e disinfettante, riduce la sintomatologia, migliorando la funzionalità delle cellule dell'apparato uro-epiteliale e della mucosa vescicale proteggendole da disfunzioni degenerative croniche.

L'efficacia di questo integratore offre ai medici un prodotto con un'ottima tollerabilità e ben accettato dalle donne affette da cistite ricorrente abatterica che si rivolgono allo specialista ginecologo o al medico di base per risolvere i loro problemi di cistite. Risulta essere, inoltre, un ottimo ausilio in caso di soggetti precedentemente trattati con terapie antibiotiche in cui il problema della ricomparsa dei sintomi da cistite non era stato debellato.

Riassunto

OBIETTIVO: L'apparato genitale femminile, le vie urinarie e i tessuti di sostegno perineale hanno un'origine embriologica comune, la cui differenziazione dipende dall'azione degli estrogeni. In età adulta, il progressivo esaurimento della funzione ovarica, con conseguente privazione estrogenica, riduce il trofismo dei tessuti e determina atrofia urovaginale, che rende tali organi molto più suscettibili a traumi e ad infezioni urinarie. I disturbi riconducibili alle modificazioni del tratto urogenitale in peri e post menopausa hanno notevole rilievo clinico, sia per la cronicità e l'elevata frequenza con cui si manifestano, sia per le importanti ripercussioni sulla qualità di vita della donna, la quale è spesso costretta a rivolgersi al medico curante per alleviarne la sintomatologia. In generale, questo tipo di popolazione femminile riferisce un numero rilevante di episodi di cistite nel corso dell'anno. Allo scopo di verificare se l'utilizzo di un nuovo integratore (Kistinox[®] Forte bustine, Laborest, Milano, Italia) a base di cranberry (*Vaccinium macrocarpon*), Noxamicina[®] (estratto di propoli) e D-mannosio possa essere utile nella cura della cistite con o

senza batteriuria, attraverso l'eliminazione dei sintomi urinari, è stato eseguito un studio clinico multicentrico su 150 donne di età compresa tra 40 e 50 anni con episodi ricorrenti di cistite documentata da almeno una urocoltura positiva nei sei mesi precedenti l'arruolamento.

METODI: I soggetti sono stati suddivisi secondo una tabella di numeri casuali, in due gruppi: Gruppo A: 100 donne trattate con Kistinox® Forte, 1 bustina al dì per i primi 10 giorni del mese, per 3 mesi; Gruppo B: 50 donne come gruppo di controllo, senza trattamento.

RISULTATI: I risultati dello studio hanno dimostrato la completa remissione della sintomatologia urinaria in 92 donne; in 5 si è registrato un lieve miglioramento dei disturbi urinari, mentre 3 di loro hanno interrotto il trattamento dopo il primo ciclo e pertanto sono state considerate *drop-out*.

CONCLUSIONI: Il presente studio clinico multicentrico ha evidenziato l'ottima efficacia e tollerabilità dell'uso di Kistinox® Forte bustine nel trattamento e nella prevenzione dei disturbi urinari delle donne in peri e post menopausa. Lo schema di utilizzo dei primi 10 giorni al mese per 3 mesi è risultato ben accettato da parte delle pazienti, che non hanno riferito alcun disturbo legato al prodotto.

References

1. Robinson D, Cardozo L. Estrogens and the lower urinary tract. *Neurourol Urodyn* 2011;30:754-7.
2. Rozenberg S, Pastijn A, Gevers R, Murillo D. Estrogen therapy in older patients with recurrent urinary tract in-

- fections: a review. *Int J Fertil Womens Med* 2004;49:71-4.
3. Torpy JM, Schwartz LA, Golub RM. JAMA patient page. Urinary tract infection. *JAMA* 2012;307:1877.
4. Lowe NK, Ryan-Wenger NA. Uncomplicated UTIs in women. *Nurse Pract* 2012;37:41-8.
5. Shaifali I, Gupta U, Mahmood SE, Ahmed J. Antibiotic susceptibility patterns of urinary pathogens in female outpatients. *N Am J Med Sci* 2012;4:163-9.
6. Ejrnæs K. Bacterial characteristics of importance for recurrent urinary tract infections caused by *Escherichia coli*. *Dan Med Bull* 2011;58:B4187.
7. Håversen LA, Engberg I, Baltzer L, Dolphin G, Hanson LA, Mattsby-Baltzer I. Human lactoferrin and peptides derived from a surface-exposed helical region reduce experimental *Escherichia coli* urinary tract infection in mice. *Infect Immun* 2000;68:5816-23.
8. Zárate G, Nader-Macias ME. Influence of probiotic vaginal lactobacilli on in vitro adhesion of urogenital pathogens to vaginal epithelial cells. *Lett Appl Microbiol* 2006;43:174-80.
9. Minardi D, d'Anzeo G, Cantoro D, Conti A, Muzzonigro G. Urinary tract infections in women: etiology and treatment options. *Int J Gen Med* 2011;4:333-43.
10. Wuorela M, Kouri T, Laato M, Lipponen P, Sammalkorpi K, Uhari M, *et al.* [Update on current care guidelines: urinary tract infections]. *Duodecim* 2011;127:2334-5. [Article in Finnish]
11. Chung A, Arianayagam M, Rashid P. Bacterial cystitis in women. *Aust Fam Physician* 2010;39:295-8.
12. Arnold JJ, Hehn LE, Klein DA. Common Question about recurrent urinary tract infections in women. *Am Fam Physician* 2016 93:560-9.
13. Howell A, Souza D, Roller M, Fromentin E. Comparison of the anti-adhesion activity of three different cranberry extracts on uropathogenic P-fimbriated *Escherichia coli*: a randomized, double blind, placebo controlled, ex-vivo, acute study. *Nat Prod Commun* 2015;10:1215-8.

Conflicts of interest.—The authors certify that there is no conflict of interest with any financial organization regarding the material discussed in the manuscript.

Manuscript accepted: April 17, 2017. - Manuscript received: April 11, 2017.