



Foto di Kristen Fowler

Vaccinium macrocarpon

Il mirtillo rosso

**(*Vaccinium macrocarpon*):
potenziale impiego per il trattamento delle infezioni recidivanti del tratto urinario.**

* **Lamberto Monti**

Introduzione

Il termine inglese “Cranberries” viene usato per indicare il gruppo di piccoli arbusti sempreverdi che costituiscono il sottogenere *Oxycoccus* del genere *Vaccinium*, famiglia delle Ericaceae, e che crescono sui terreni acidi delle regioni fredde dell'emisfero settentrionale del pianeta. Vengono associate a questo sottogenere quattro specie: *V. erythocarpon*, *V. macrocarpon*, *V. microcarpon* e *V. oxycoccus*. Si tratta di piante prostrate con esili rami non completamente legnosi che recano piccole foglie coriacee e che possono raggiungere i 2 metri di lunghezza. I fiori, bianchi con sfumature rosa scuro, possiedono petali ben separati e alquanto rivoltati all'indietro; lo stigma e gli stami sono esposti e sporgenti. Il frutto è una bacca più grossa dei fiori, che inizialmente è bianca per poi divenire di colore rosso vivo quando matura.

I frutti sono eduli e hanno un sapore asprigno che può mascherare il gusto dolce. I frutti dei cranberries entravano nella dieta dei nativi del continente Nordamericano e venivano impiegati anche come coloranti e, in medicina, per curare le ferite. Divenute popolari anche presso i colonizzatori Europei, le piante sono oggi oggetto di coltivazione in vari Paesi, ma soprattutto in alcuni stati degli USA dove i frutti vengono utilizzati dall'industria alimentare per la produzione di bevande, salse e confetture di largo consumo. I frutti dei cranberries contengono numerosi flavonoidi, vitamine e sali minerali, ma in particolare

costituiscono una ricca fonte di flavonoidi condensati noti come “proantocianidine” (oppure pro-cianidine, proantocianidine oligomeriche (OPC), pignogenolo, leucocianidina).

I flavonoidi identificati come costituenti le unità monometriche delle proantocianidine sono sette, tra i più comuni dei quali figurano la catechina, l'epicatechina, la gallocatechina e l'epigallocatechina.

Indipendentemente dalla specifica struttura – dimera, trimera od oligomerica – queste sostanze, che vengono prodotte anche da numerose altre piante, come per esempio la comune vite (*Vitis vinifera* L., Vitaceae), sono note per le loro proprietà antiossidanti e viene loro attribuita la capacità di bloccare qualche fattore di rischio di contrarre malattie come quelle cardiovascolari e tumorali.

Per questi motivi, prodotti contenenti fonti concentrate di proantocianidine vengono commercializzati fino dagli anni 1980 come benefici per la salute. Da qualche decennio a questa parte, l'interesse è venuto convergendo verso le proantocianidine di una delle specie di cranberry, *Vaccinium macrocarpon* Aiton (chiamato “Large cranberry”, “American cranberry” o “Bearberry”; si distingue dalle altre specie appartenenti al sottogenere *Oxycoccus* per le foglie più grandi), essendo stato osservato, prima attraverso l'esperienza empirica e successivamente per mezzo di indagini condotte secondo i criteri della scienza sperimentale moderna, che il consumo dei frutti di questa pianta e poi dei loro estratti limitavano le ricadute nei soggetti con infezioni recidivanti delle vie urinarie, soprattutto se sostenute da *Escherichia coli*. Poiché que-

ste infezioni sono la causa di elevati tassi di morbilità nella popolazione ed emergendo la possibilità che le proantocianidine di *V. macrocarpon* possano essere utili per controllare le infezioni ricorrenti delle vie urinarie di eziologie differenti, sono in notevole aumento le conoscenze sulle loro proprietà biologiche e terapeutiche.

Caratteristiche chimiche e biologiche delle proantocianidine prodotte da *Vaccinium macrocarpon*

Esistono due tipi di proantocianidine, A e B, che differiscono per il legame che unisce le unità monometriche. Il tipo B è il più diffuso in natura, ma quello prodotto da *V. macrocarpon* è di tipo A. (vedere figura 1).

Le proantocianidine contenute nei frutti della pianta non possiedono attività antibatterica, ma interferiscono nei meccanismi impiegati da *E. coli* e da altri batteri per aderire alle cellule dell'epitelio e colonizzare i tessuti delle vie urinarie. Questo batterio Gram-negativo aderisce alla membrana delle cellule epiteliali utilizzando proteine chiamate adesine localizzate all'estremità distale di sottili filamenti, chiamati pili o fimbrie, che emergono dalla sua parete; esistono fimbrie di tipo I mannosio-sensibili, che si legano a glicoproteine contenenti mannosio, e fimbrie di tipo P mannosio-resistenti, che si legano ad un disaccaride del galattosio, α -D-Gal(1,4)- β -D-Gal, presente sulla superficie delle cellule epiteliali.

S. Ahuja e collaboratori (1) della Tulane University in USA avevano dimostrato nel 1998 con un esperimento in vitro che il succo

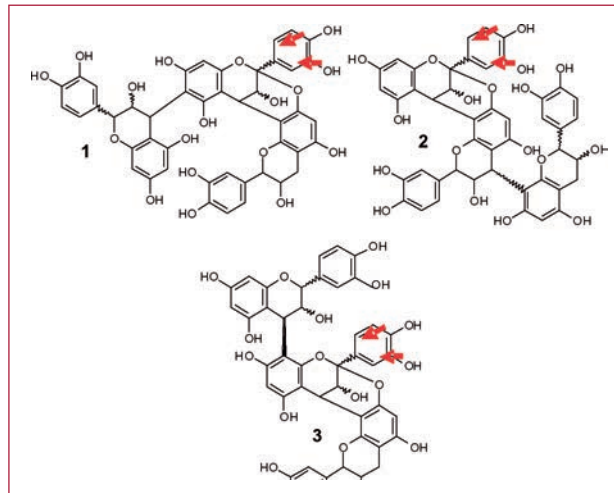


Figura 1: Proantocianidine di *Vaccinium macrocarpon*: 1) epicatechina-(4,β6)-epicatechina-(4,β8,2,β0-7)-epicatechina; 2) epicatechina-(4,β8,2,β0-7)-epicatechina-(4,β8)-epicatechina; 3) epicatechina-(4,β8)-epicatechina-(4,β8,2,β0-7)-epicatechina (indicate dalle frecce i legami di tipo A).

Integratori & Cosmetici
Erboristici e Naturali

DAN SHEN

QUALITÀ-FLESSIBILITÀ-SERVIZIO

Cliente-Azienda, un rapporto agile
e diretto.... un catalogo vasto e completo

Prodotti di Erboristeria, Integratori, Fitocosmesi, Accessori

- per ottimizzare gli acquisti
- per “distinguersi”, grazie al nostro servizio di personalizzazione prodotti.
- Speciale SPA, beauty farms, hotels benessere

www.danshen.it

RICHIEDETE IL NOSTRO CATALOGO PRODOTTI

Dan Shen s.a.s. 20027 RESCALDINA (MI)
Via Fratelli Rosselli, 29
Tel: 0331 46 53 22 Fax: 0331 46 53 21
E-mail: vendite@danshen.it



Foto di Kristen Fowler

del frutto di *V. macrocarpon* impedisce l'agglutinazione tra le cellule di ceppi di *E. coli* P-fimbriati prevenendo in modo irreversibile l'espressione delle fimbrie. Più recentemente, un analogo esperimento è stato effettuato per verificare direttamente sul sistema urogenitale l'effetto antiaderente dimostrato dalle proantocianidine di *V. macrocarpon* utilizzando un nuovo modello sperimentale basato su cellule di vescica e su cellule vaginali coltivate in vitro (2).

Per questo esperimento sono stati impiegati un estratto secco polverizzato del frutto disponibile in commercio in capsule e standardizzato a 9 mg di proantocianidine per grammo, un estratto arricchito in proantocianidine ottenuto per frazionamento in colonna, isolati di *E. coli* del ceppo uropatogenico IA2 che esprime fimbrie del tipo P e colture primarie di cellule epiteliali della vescica (BECs) e vaginali (VECs) prelevate a pazienti chirurgici consenzienti. I prodotti di *V. macrocarpon* sono stati aggiunti al mezzo di coltura a concentrazioni crescenti e l'adesione di *E. coli* alle cellule è stata saggiata prima e dopo l'aggiunta.

L'estratto in polvere ha diminuito l'adesione di *E. coli* alle cellule vaginali da 18,6 a 1,8 batteri per cellula ($p < 0,001$), mentre alla concentrazione di proantocianidine di 50 $\mu\text{g}/\text{ml}$ l'adesione alle cellule della vescica è diminuita da 6,9 a 1,6 batteri per cellula ($p < 0,001$). Il rapporto tra le concentrazioni di proantocianidine e il numero di batteri aderenti alle cellule sperimentate è risultato lineare tra 5 e 75 $\mu\text{g}/\text{ml}$. I risultati di questo studio forniscono evidenza meccanicistica e plausibilità biologica al ruolo dei prodotti di *V. macrocarpon* nella prevenzione delle infezioni del tratto urinario.



Il frutto immerso nell'acqua

Coltivazione e raccolta del mirtillo rosso nel New Jersey



Uno studio di tipo diverso (3) ha dimostrato per la prima volta che le proantocianidine di *V. macrocarpon* in particolare, ma anche quelle prodotte da altre specie vegetali (per es., *Camellia sinensis* e *Vitis vinifera*), sono capaci di legarsi neutralizzandoli ai lipopolisaccaridi (LPS) di molte specie batteriche in una maniera apparentemente analoga a quella dimostrata per l'antibatterico polimixina B. I dati ottenuti hanno evidenziato che il riconoscimento degli LPS da parte delle proantocianidine è largamente mediato da interazioni con la frazione lipidica dei primi dimostrando la capacità delle seconde di inibire le interazioni tra le proantocianidine con le cellule di mammiferi che esprimono i recettori degli LPS (TLR4/MD2 e CD14), una interazione che media anche l'inibizione dell'attivazione del fattore NF- κ B indotta dagli stessi LPS.

Utilizzando un approccio termodinamico, è stato anche possibile dimostrare che l'inibizione della capacità di *E. coli* di aderire alle cellule del tratto urogenitale provocata dalle proantocianidine di *V. macrocarpon* è accompagnata dalla modificazione delle caratteristiche chimicofisiche della parete del batterio (4).

La dimostrazione è stata prodotta calcolando i cambiamenti dell'energia libera di adesione secondo Gibbs (DeltaG(adh)) tramite la misura degli angoli di contatto tra un ceppo del batterio P-fimbriato e un ceppo non P-fimbriato e le cellule menzionate esposte ad un succo dei frutti della pianta. I dati ottenuti hanno permesso di appurare che nel caso del ceppo non P-fimbriato DeltaG(adh) è negativa e che tra le frazioni disaccaridiche Gal-Gal dei recettori della superficie delle cellule del tratto urogenitale e le fimbrie espresse dal batterio si formano specifici

forti legami favorevoli all'adesione; il ceppo P-fimbriato è invece risultato sensibile a *V. macrocarpon*, con DeltaG(adh) positiva e deboli legami non specifici.

Studi clinici per valutare l'efficacia e la sicurezza dei preparati di *Vaccinium macrocarpon* per la prevenzione delle infezioni del tratto urinario

Alcuni preparati di *V. macrocarpon* sono stati l'oggetto di studi che hanno avuto l'obiettivo di verificare la loro efficacia e sicurezza in pazienti sensibili a infezioni ricorrenti del tratto urinario. Una rassegna sistematica della letteratura clinica pubblicata fino al 2008 è stata effettuata eseguendo una ricerca bibliografica sulle principali banche dati di soggetto biomedico e contattando le imprese che commercializzano prodotti della pianta ed effettuano attività di ricerca (5). Sono stati selezionati per l'analisi 10 studi controllati o quasi controllati (1049 pazienti in totale), 5 dei quali crossover e 5 per gruppi paralleli. In 7 studi è risultato sperimentato il succo dei frutti di *V. macrocarpon* in confronto con un placebo costituito da acqua o da altri generi di succhi di frutta, mentre in 3 sono stati sperimentati estratti in compresse contro materiali inerti come placebo (in uno studio sono stati valutati sia il succo che le compresse).

I dati raccolti dagli studi analizzati hanno in complesso dimostrato che i preparati di *V. macrocarpon* sperimentati hanno ridotto in maniera significativa rispetto ai controlli l'incidenza delle infezioni delle vie urinarie nel corso di 12 mesi di trattamento. I preparati in questione sono risultati più efficaci nelle femmine non anziane

che nei maschi e femmine di età avanzata o portatori di cateteri. Tutti i pazienti hanno sofferto di effetti collaterali e svariati hanno dovuto abbandonare gli studi. Questa rassegna sistematica degli studi clinici effettuati con preparati della pianta in oggetto ha tuttavia evidenziato che non sono ancora definibili il tipo di preparato e le dosi correlati con il più elevato livello di efficacia.

Un successivo studio pubblicato nel 2009 ha confrontato in donne anziane con infezioni ricorrenti delle vie urinarie l'efficacia e la sicurezza di un estratto in capsule dei frutti di *V. macrocarpon* con quelle dell'antibiotico trimetoprim (6). Sono state arruolate per questo scopo 137 donne di età uguale o superiore a 45 anni con una storia di almeno 2 episodi infettivi (cistiti) trattati con antibiotici nell'anno precedente. Le pazienti sono state randomizzate per ricevere per 6 mesi 500 mg/die dell'estratto (n = 69) o 100 mg/die di trimetoprim (n = 68). Come end-point primario sono stati posti il numero della pazienti di ciascun gruppo che ha subito una ricaduta dopo l'avvio del trattamento e il tempo intercorso (dopo la ricomparsa dell'infezione, le pazienti dovevano abbandonare lo studio).

I dati raccolti hanno dimostrato l'assenza di una differenza statisticamente significativa tra i due trattamenti. Le pazienti che hanno subito una ricaduta sono state 39 su un totale di 137 (28%), 25 nel gruppo *V. macrocarpon* e 14 nel gruppo trimetoprim. Il tempo medio trascorso dall'inizio del trattamento alla prima infezione è stato di 84,5 giorni nel gruppo *V. macrocarpon* e 91 giorni nel gruppo trimetoprim. Si sono verificati 17 abbandoni dello studio per reazioni avverse (12%), 6 nel gruppo *V.*

macrocarpon (9%) e 11 nel gruppo trimetoprim (16%). In entrambi i gruppi le reazioni avverse sono state prevalentemente di carattere gastrointestinale (4 casi ciascuno), ma il trimetoprim è stato responsabile anche di una certa incidenza di rash cutanei e irritazioni pruriginose (3 casi).

Questo studio clinico è stato il primo che ha confrontato in doppio cieco e per gruppi paralleli l'efficacia di un estratto di *V. macrocarpon* nei confronti di un antibiotico nella profilassi delle infezioni ricorrenti delle vie urinarie. I risultati ottenuti inducono a considerare che la profilassi con l'antibiotico gode di un modesto vantaggio su quella basata sul prodotto naturale, peraltro controbilanciato da una maggiore incidenza di reazioni avverse; inoltre, in favore di *V. macrocarpon* pesa la mancanza di rischi di resistenze e di superinfezioni batteriche.

Una popolazione ad alto rischio di infezioni polimicrobiali ricorrenti delle vie urinarie, con una incidenza media stimata in 1,8 episodi per anno, è quella costituita dai pazienti con vescica neurogenica dipendente da una lesione subita nel midollo spinale. Notevoli progressi sono stati compiuti nel controllo di questa condizione, ma il problema delle infezioni ricorrenti non risulta a tutt'oggi efficacemente risolvibile con la profilassi antibiotica.

Di conseguenza, è stato condotto uno studio clinico randomizzato, in doppio cieco e con disegno crossover per verificare l'eventuale beneficio derivante dalla profilassi effettuata con *V. macrocarpon* (7).

Cinquantasette pazienti con lesioni alla spina dorsale e vescica neurogenica (1,2 infezioni in media nell'anno precedente) sono stati randomizzati per rice-

vere 500 mg/die di un estratto fluido in compresse dei frutti di *V. macrocarpon* oppure un placebo per 6 mesi; al termine di questo periodo, i trattamenti sono stati alternati senza washout e proseguiti per ulteriori 6 mesi. Hanno completato lo studio 47 pazienti, che hanno denunciato una riduzione dell'incidenza delle infezioni e della sintomatologia (specie gli spasmi alla vescica) durante i 6 mesi di trattamento con l'estratto (6 pazienti hanno avuto 7 episodi infettivi) rispetto ai 6 mesi di trattamento con il placebo (6 pazienti con 21 episodi). La frequenza delle infezioni è risultata ridotta da 1 per anno in corrispondenza del trat-

tamento con il placebo a 0,3 per anno in corrispondenza del trattamento con l'estratto. Hanno maggiormente beneficiato del trattamento con l'estratto i pazienti con un grado di filtrazione glomerulare superiore a 75 ml/min.

I risultati di questo studio suggeriscono che l'estratto di *V. macrocarpon* dovrebbe essere preso in considerazione per la profilassi delle infezioni del tratto urinario in pazienti con lesioni al midollo spinale affetti da vescica neurogenica.

Tra le complicazioni più frequenti conseguenti ai trattamenti radioterapici cui sono sottoposti i pazienti con cancro prostatico

 **LABORATORI**
biokyma
Coltiva Raccoglie Trasforma Piante Officinali

Dalla qualità Biokyma
Erbe e prodotti di qualità



LABORATORI BIOKYMA srl - Loc. Mocaia, 44b - 52031 Anghiari (AR)
Tel +39 575 749989 - Fax +39 575 749996 - www.biokyma.com - info@biokyma.com



vi sono le infezioni batteriche delle vie urinarie, le quali determinano una complessa sintomatologia che compromette gravemente la qualità della vita. Anche in un caso come questo, è stata valutata l'efficacia di un estratto dei frutti di *V. macrocarpon* al fine di verificarne l'impiegabilità nella prevenzione degli effetti collaterali di tipo infettivo (8).

Per questo scopo, sono stati selezionati 203 pazienti con adenocarcinoma prostatico, i quali sono stati preparati mediante cateterizzazione e opacizzazione della vescica. Parte di questi pazienti (n = 88) è stata trattata con una capsula/die di un prodotto commerciale contenente 200 mg di un estratto di *V. macrocarpon* standardizzato al 30% di proantocianidine, mentre i restanti pazienti (n = 115) non hanno ricevuto alcun trattamento e sono serviti come gruppo di controllo.

Ai pazienti sono stati quindi somministrati 2,3 Gy di terapia radiante al giorno e per 6-7 giorni, diretta sulla loggia prostatica (e sulla pelvi in caso di rischio linfonodale); il trattamento farmacologico è stato somministrato per tutto il ciclo di radioterapia. Tra i pazienti trattati con l'estratto si sono avuti 8 casi di infezione urinaria (9,1%), contro 19 tra i non trattati (16,5%); 4 dei pazienti non trattati hanno avuto ricadute dell'infezione (circa il 45% di riduzione dell'incidenza delle infezioni causata dal trattamento attivo). La differenza tra i due gruppi è risultata statisticamente significativa. Non sono stati segnalati effetti collaterali imputabili all'estratto (gastralgie si sono verificate in un solo paziente affetto da gastrite cronica). I pazienti trattati con l'estratto hanno beneficiato di una riduzione della sintomatologia urinaria, specie disuria, nicturia e

urgenza dello stimolo.

I risultati di questo studio preliminare indicano che i preparati di *V. macrocarpon* possono essere utili per il controllo delle infezioni delle vie urinarie contratte anche in situazioni non fisiologiche, come le mucositi vescicali acute provocate dalla radioterapia in pazienti con cancro prostatico, limitando inoltre la lesività delle radiazioni a carico della vescica.

La contaminazione batterica delle protesi invasive, come i cateteri urinari e i pacemakers cardiaci, sono la causa di un ampio spettro di patologie nosocomiali. Secondo le stime effettuate in USA dal National Nosocomial Infection Surveillance system, le infezioni batteriche delle vie urinarie associate all'uso dei cateteri vescicali e per urostomia rappresentano un terzo di tutte le infezioni ospedaliere. Due terzi di queste infezioni progredisce da contaminazioni extraluminari, che spesso occorrono durante le operazioni di inserzione, o da parte di batteri perineali che si diffondono attraverso il film mucoso contiguo con la superficie esterna dei cateteri. Questo genere di infezioni delle vie urinarie è causato per la maggior parte da *Escherichia coli* ed *Enterococcus faecalis* (assieme, circa il 40% delle infezioni urinarie). La colonizzazione dei cateteri urinari da parte dei batteri uropatogenici provoca la formazione di un biofilm sulla superficie dei cateteri stessi dal quale l'infezione poi procede verso i tessuti del tratto urinario. La profilassi antibiotica correntemente praticata è spesso inefficace nell'impedire la formazione del biofilm e in più potenza lo sviluppo di ceppi batterici multiresistenti.

Le infezioni associate ai cateteri prendono avvio dall'adesione dei batteri ai biomateriali con cui questi strumenti sono costruiti. E'

stato dimostrato che le forze fisico-chimiche predominanti che controllano le interazioni tra i batteri e le superfici solide sono i legami di Lifshitz-van der Waals e i doppi strati elettrici. La teoria di Derjaguin-Landau-Verwey-Overbeek (DLVO) fornisce le basi per interpretare queste interazioni. La comprensione dei fenomeni di interazione e adesione dei batteri alle cellule dei mammiferi è altrettanto importante.

Nonostante le proantocianidine di *V. macrocarpon* interferiscano prevalentemente nei meccanismi di adesione dei batteri con le cellule eucariotiche, esiste l'evidenza che queste sostanze preven- gono l'adesione batterica anche a materiali inerti come il vetro e il silicone, una resina, quest'ultima, molto impiegata per la fabbricazione dei cateteri urinari; il meccanismo con il quale questo effetto viene esercitato è rimasto tuttavia ignoto. In un recente studio è stato indagato ricorrendo ad un modello basato su una camera a flusso a piastre parallele se queste proantocianidine sono in grado di prevenire l'adesione di vari batteri gram-positivi e gram-negativi anche ad altri biomateriali comunemente impiegati nei cateteri urinari come il cloruro di polivinile e il politetrafluoroetilene (9).

I risultati ottenuti hanno dimostrato l'efficacia di questi tannini ad elevato peso molecolare nel prevenire l'adesione batterica ai materiali sperimentati indipendentemente da meccanismi biologici. I dati sperimentali hanno suggerito che l'effetto sia mediato da meccanismi fisici di interferenza sterica.

Conclusioni

L'adesione dei batteri ai recettori della superficie delle cellule

eucariotiche coinvolge un notevole numero di biomolecole e macromolecole. *Escherichia coli*, per esempio, aderisce alle cellule uropiteliali per dare avvio alle infezioni delle vie urinarie mediante le fimbrie di tipo 1 e P che si legano a recettori con molecole di mannosio nella loro struttura o il polisaccaride α -D-Gal(1,4)- β -D-Gal rispettivamente. Numerosi studi farmacologici hanno dimostrato che l'adesione dei batteri uropatogenici alle cellule epiteliali del tratto urinario viene prevenuta in presenza dei prodotti ricavati dai frutti della pianta *Vaccinium macrocarpon* e ciò mediante la perdita dell'espressione fimbriale e cambiamenti conformazionali provocati nelle macromolecole delle superfici cellulari.

L'attività antiadesiva di questi prodotti viene attribuita alla presenza di proantocianidine, nelle quali, unico caso in natura, i flavonoidi monomeri sono congiunti tramite legami di tipo A. Alcuni studi clinici hanno dimostrato che effettivamente i prodotti di *V. macrocarpon* possono ridurre l'incidenza delle infezioni delle vie urinarie contratte in condizioni fisiologiche e non fisiologiche con notevoli vantaggi rispetto alle correnti terapie antibiotiche.

I dati che evidenziano le proprietà dei prodotti di *V. macrocarpon* provengono da studi scoordinati e talvolta criticabili per la qualità; per esempio, non sempre vengono specificati con chiarezza il tipo di preparazione sperimentato e i dosaggi somministrati, mentre assai raramente viene indicato il titolo delle preparazioni in proantocianidine. Ciononostante, la potenzialità di questi prodotti per la profilassi delle infezioni delle vie urinarie nei soggetti a rischio sembra suf-

ficientemente evidenziata.

Le autorità sanitarie e regolatorie dovrebbero abbandonare la diffidenza dimostrata nei confronti della fitoterapia incentivando e collaborando allo sviluppo coordinato e razionale dei prodotti vegetali che, come quelli di *V. macrocarpon*, promettono di poter svolgere un ruolo positivo in patologie di importante significato sociale.

* **SOCIETÀ ITALIANA DI FITOTERAPIA**

Bibliografia

1. S. Ahuja, B. Kaack, J. Roberts "Loss of fimbrial adhesion with the addition of *Vaccinium macrocarpon* to the growth medium of P-fimbriated *Escherichia coli*", *J. Urol.*, 1998, 159, 559-62
2. K. Gupta, M.Y. Chou, A. Howell et Al., "Cranberry products inhibit adherence of P-fimbriated *Escherichia coli* to primary cultured bladder and vaginal cells", *J. Urol.*, 2007, 177, 2357-60
3. J.B. Delehanty, B.J. Johnson, T.E. Hickey et Al., "Binding and neutralization of lipopolysaccharides by plant proanthocyanidins", *J. Nat. Prod.*, 2007, 70, 1718-24
4. Y. Liu, A.M. Gallardo-Moreno, P.A. Pinzon-Arango et Al., "Cranberry changes the physicochemical surface properties of *E. coli* and adhesion with urogenital cells", *Colloids Surf. B. Biointerfaces*, 2008, 65, 35-42
5. R.G. Jepson, J.C. Craig "Cranberries for preventing urinary tract infections", *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2008, CD001321
6. M.E.T. McMurdo, I. Argo, G. Phillips et Al., "Cranberry or trimethoprim for the prevention of recurrent urinary tract infections? A randomized controlled trial in older women", *J. Antimicrob. Chemother.*, 2009, 63, 389-95
7. M.J. Hess, P.E. Hess, M.R. Sullivant et Al., "Evaluation of cranberry tablets for the prevention of urinary tract infections in spinal cord injured patients with neurogenic bladder", *Spinal Cord*, 2008, 46, 622-6
8. A. Bonetta, F. Di Pierro "Riduzione delle infezioni vescicali con estratto di *Vaccinium macrocarpon* durante radioterapia per adenocarcinoma prostatico: risultati preliminari", XV Congresso Nazionale di Fitoterapia, Tivoli Terme (Roma), 29-31 maggio 2009, abstract CL7 9. I.A. Eyedelnant, N. Tufenkji "Cranberry derived proanthocyanidins reduce bacterial adhesion to selected

