

D-mannosio: profilo farmacologico e indicazioni d'uso

A. Graziottin*, P.P. Zanelloni, G. D'Errico**

* Direttore, Centro di Ginecologia e Sessuologia Medica, H. San Raffaele Resnati, Milano
Presidente, Fondazione Graziottin per la cura del dolore nella donna Onlus
www.fondazionegraziottin.org

± Dipartimento di Scienze Biomediche, Biotecnologiche e Traslazionali, Unità di Microbiologia e Virologia, Università degli Studi di Parma

** Divisione di Ostetricia e Ginecologia Ospedale Civile Di Vigevano (Pavia)

Introduzione

Le infezioni ricorrenti del tratto urinario (Urinary Tract Infection, UTI) sono tra le infezioni batteriche più comuni, specialmente tra le donne. Si stima infatti che circa l'11% delle donne di età superiore ai 18 anni presenti almeno un fenomeno di UTI (Foxman e Brown 2003) durante l'anno. In particolare, le infezioni ricorrenti alle vie urinarie si verificano nei 12 mesi successivi nel 35-53% dei casi in donne precedentemente trattate con antibiotici, e la spesa generale per il loro trattamento, escludendo la spesa sulle prescrizioni ambulatoriali, ammonta mediamente a 2.470 milioni di dollari all'anno negli Stati Uniti (Ikäheimo et al 1996). La cronicizzazione e la recidività delle infezioni all'apparato urinario rappresenta a lungo termine l'aspetto più invalidante per la donna, ma è spesso anche causa di frustrazione per il medico, la cui competenza terapeutica sembra essere tenuta in scacco da patologie troppo spesso considerate banali.

Il trattamento delle UTI ricorrenti, oltre che essere caratterizzato da un costo elevato sia per la donna, sia per la sanità pubblica, in termini di spese sanitarie, consulenze mediche, esami, farmaci, lo è anche in termini di danno alla salute e alla vita personale e di coppia (Graziottin et al 2014).

Aspetti chiave delle infezioni urinarie nella donna

Le UTI ricorrenti sono il più delle volte sostenute da batteri, in particolare da ceppi di anaerobi facoltativi che derivano dalla flora batterica intestinale e che causano infiammazione della mucosa vescicale e vaginale. Questa forma di infiammazione è dovuta principalmente all'azione di batteri come *Escherichia coli*, e in casi minori da *Proteus*, *Klebsiella*, ma anche da virus e funghi. È una patologia tipica, ma non esclusiva, del genere femminile, e ciò è dovuto a una questione anatomica, poiché l'uretra delle donne, più corta rispetto a quella degli uomini, favorisce la risalita di batteri fino alla vescica. L'elevata diffusione nella donna rende questo tipo di infezione in assoluto tra le più diffuse, seconda solo alle infiammazioni respiratorie. Fenomeni di cistite, anche sporadici, scaturiscono spesso dal circolo vizioso instauratosi a seguito di terapie antibiotiche ripetute e fallimentari, ma possono comparire anche in seguito ad una gravidanza, o con l'aumentare dell'età, poiché è noto che la loro incidenza aumenta in seguito al calo estrogenico che si manifesta durante la menopausa e che rende la vescica più suscettibile agli insulti batterici (Foxman 2014).

Tra i fattori predisponenti sono inoltre da evidenziare:

- una cattiva o eccessiva igiene intima;
- l'uso del diaframma o di assorbenti interni;
- la predisposizione genetica;
- il diabete di tipo I e II;
- la stitichezza;
- malformazioni dell'apparato urinario;
- l'affaticamento fisico e mentale, che può causare un abbassamento delle difese immunitarie.

I fattori precipitanti i più importanti sono:

- i rapporti sessuali, soprattutto in condizioni ipoestrogeniche e/o in presenza di ipertono del muscolo elevatore;
- i bruschi raffreddamenti, specie in presenza di fattori predisponenti e/o di infezione subclinica con presenza di comunità batteriche intracellulari (IBC) (Graziottin et al 2014).

Strategie di prevenzione della cistite recidivante

Per diminuire l'insorgenza dei fenomeni di UTI ricorrenti attualmente vengono adottate due principali strategie: la terapia antibiotica a lungo termine o post-coitale (Nickel 2005). Sempre più evidenze sperimentali dimostrano tuttavia che il tasso di infezione ritorna ai livelli iniziali quando il trattamento antibiotico viene interrotto, con il 60% dei pazienti che tende a ripresentare una recidiva entro i 3 mesi successivi (Mazzulli 2002). Inoltre, la terapia antibiotica ripetuta, oltre alla possibilità di causare reazioni avverse, e ad avere costi elevati, incrementa i fenomeni di resistenza batterica, indebolisce il sistema immunitario, distrugge la flora microbica gram positiva intestinale e vaginale e favorisce l'insorgenza di cistiti e vaginiti molto spesso trattate con nuove terapie antibiotiche o antimicotiche, senza una definitiva risoluzione. Inoltre, l'infiammazione persistente vulvare, vaginale o vescicale può dare origine ad un dolore neurologico persistente e amplificato anche in assenza di batteriuria (Graziottin et al 2014).

Il 90% della flora microbica presente in vagina durante l'età fertile, in condizioni fisiologiche, è in simbiosi mutualistica con l'ospite, ed è rappresentata da lattobacilli che possono organizzarsi in biofilm fisiologici e caratterizzare l'aspetto sano e di difesa dell'ecosistema vaginale. Il restante 10% è costituito da batteri saprofiti che trovano nell'ambiente vaginale le condizioni ottimali sia di temperatura sia di umidità per la loro crescita. Lo squilibrio di questa flora microbica residente può rappresentare il substrato idoneo per l'instaurarsi di infezioni ricorrenti uro-ginecologiche che spesso costituiscono un serio problema medico, in quanto, attualmente, non esistono terapie efficaci. Inoltre, la recente dimostrazione che tutte le infezioni uro-ginecologiche possono essere sostenute da biofilm patogeni (Box 1 e 2) sia intracellulari, in vescica, sia extracellulari, in vagina, spiega l'elevata cronicizzazione delle infezioni uro-ginecologiche antibiotico resistenti, l'assente o incompleta risposta agli effettori della risposta im-

mune, e giustifica l'assenza periodica o occasionale di batteriuria in donne che tuttavia lamentano una sintomatologia caratteristica della cistite (Graziottin et al 2014).

Pertanto, dal punto di vista farmacologico, l'utilizzo di agenti profilattici alternativi, non dannosi per l'organismo umano e in grado di limitare l'adesività batterica all'urotelio, come il D-mannosio, o di ripristinare una corretta eubiosi vaginale, come i lattobacilli, potrebbe rappresentare una valida alternativa terapeutica, da affiancare ad altre misure personalizzate a seconda dei fattori predisponenti e/o precipitanti nella singola donna (Graziottin et al 2014).

Il D-mannosio come alternativa preventiva e terapeutica di mantenimento

La migliore terapia antibiotica attualmente a nostra disposizione è solamente in grado di risolvere un episodio acuto di cistite, ma risulta quasi completamente inefficace nella prevenzione delle infezioni uro-ginecologiche recidivanti e nel mantenimento di un buono stato di salute dell'apparato uro-genitale. Per questo motivo l'attenzione dei clinici e dei microbiologi è attualmente rivolta alla ricerca di alternative alla terapia antibiotica, che spesso nelle infezioni uro-ginecologiche recidivanti non solo risulta inefficace, ma può stimolare lo sviluppo di ceppi batterici antibiotico-resistenti o causare elevata disbiosi intestinale e vaginale (Harry e Mobley 2012). Recentemente, il D-mannosio è stato proposto come rimedio naturale contro la cistite, poiché alternativo alla terapia antibiotica e privo di effetti collaterali.

Struttura del D-mannosio e meccanismi d'azione

Il **D-mannosio** è un **monosaccaride a basso peso molecolare** che solitamente si estrae dal **legno del larice** o **della betulla**, ma che rientra frequentemente nella composizione di molti polimeri vegetali.

Una volta ingerito viene scarsamente assorbito dalle cellule del nostro organismo, e in gran parte è **eliminato non metabolizzato** attraverso le feci e le urine.

Nel metabolismo umano il D-mannosio è normalmente presente e svolge un ruolo importante, soprattutto nella **glicosilazione di alcune proteine e lipidi** presenti sulla superficie cellulare (Panneerselvam et al 1997).

Il meccanismo d'azione alla base della sua attività anti-infettiva è rappresentato **dall'inibizione competitiva dell'adesione batterica**, in particolare di E. coli, alle cellule uroteliali. Si stima infatti che E. coli sia il principale agente eziologico responsabile dell'85% delle infezioni uro-ginecologiche ambulatoriali e del 50% di quelle ospedaliere (Mittal et al 2014). Questo microrganismo è caratterizzato sulla sua superficie da appendici filamentose, denominate fimbrie, alla cui estremità sono presenti delle adesine con elevata affinità per i residui glucidici delle glicoproteine di

superficie delle cellule. Queste strutture conferiscono ai batteri la capacità di aderire alle cellule epiteliali e di colonizzare i tessuti.

L'utilizzo delle **sostanze antiadesive** rappresenta un'efficace strategia che permette di **interferire con il primo stadio del processo infettivo determinato dal legame del fattore di virulenza FimH** con gli oligosaccaridi presenti sulla superficie delle cellule dell'epitelio vescicale e vaginale (Sharon 2006). L'elevata **affinità che il D-mannosio presenta per le adesine FimH localizzate sulla punta delle fimbrie enteriche di tipo 1** è nota già da diversi anni. La colonizzazione batterica della parete vescicale prevede infatti un iniziale legame di FimH ai recettori glicosilati delle cellule uroteliali. Poiché il D-mannosio ha una struttura molto simile al sito di legame dei recettori glicoproteici cellulari, esso agisce come **inibitore competitivo dell'adesione batterica** quando presente in concentrazione sufficiente nelle urine (Michaels et al 1983).

In base alla capacità del D-mannosio di interferire con l'adesione microbica, si distinguono **due tipi principali di pili**, quelli **mannosio-sensibili** (o di tipo I) e quelli **mannosio-resistenti** (o di tipo P). Le fimbrie mannosio sensibili sono presenti sulla superficie di molti ceppi di E. coli uro-patogeni responsabili di infezioni urinarie, come appunto la cistite (Ofek et al 2003). **I pili di tipo 1 di E. coli sono espressi in più del 90% dei ceppi, sono indispensabili per l'adesione alle cellule vescicali e vaginali**, per la formazione di Intra-Cellular Bacterial Communities (IBCs) e per la differenziazione in persister cells, cellule a bassa attività metabolica, sensibili agli antibiotici, ma difficilmente raggiungibili dal sistema immunitario e dagli antibiotici stessi poiché racchiuse negli strati più profondi del biofilm batterico (Lewis 2010).

L'elevata affinità del D-mannosio per le adesine di E. coli in vivo è stata dimostrata anche nei confronti di molti altri batteri dotati di fimbrie come Pseudomonas aeruginosa in vitro. Di conseguenza, l'utilizzo del D-mannosio rappresenta sempre di più una strategia vincente in interventi sia di profilassi sia di cura delle infezioni alle vie urinarie, poiché impedisce l'impianto del microrganismo a livello dell'epitelio vescicale e vaginale, prima tappa – rispettivamente – di sindrome della vescica dolorosa, fino alla cistite interstiziale, e di vaginiti aerobiche con formazione di biofilm, o addirittura ne facilita il distacco meccanico (Sharon 2006).

In sintesi, il D-mannosio agisce:

- impedendo l'impianto di E. coli sui recettori delle cellule vescicali e dell'epitelio vaginale;
- facilitando il distacco e la conseguente eliminazione di E. coli con il normale flusso urinario;
- contribuendo alla ristrutturazione delle mucose danneggiate, garantendo così una maggiore protezione da successivi insulti batterici (Alton 1998).

D-mannosio: studi clinici

Le prime evidenze sperimentali in vivo circa l'efficacia del D-mannosio e D-glucosio sulle infezioni causate da E. coli con adesine mannosio-sensibili risalgono al 1983 e sono state ottenute in ratti maschi adulti Sprague-Dawley sottoposti a inoculi cellulari e lavaggi vescicali con D-mannosio. Inoculi di 105, 107 o 108 cellule di E. coli in 0,1 ml di soluzione fisiologica e soluzioni al 5 % o 10 % di D-mannosio o D-glucosio sono stati iniettati per via endovescicale e un campione di urine è stato prelevato e analizzato ai giorni 1, 3, 5, 7 e 9 successivi al trattamento. I livelli di batteriuria nei giorni 1 e 5 erano significativamente inferiori nei ratti inoculati con 105 cellule di E. coli e trattati con una soluzione al 10 % di D-mannosio rispetto ai controlli, e la percentuale di ratti con batteriuria <100 batteri/ml risultava più alta nei giorni 1 e 3. La batteriuria era significativamente più bassa nei giorni 5 e 7, anche nei ratti inoculati con 107 batteri e trattati con 10 % di D-mannosio rispetto ai controlli. I risultati ottenuti indicarono per la prima volta che D-mannosio e D-glucosio instillati per via endovescicale potevano ridurre significativamente la batteriuria entro 1 giorno e che la loro efficacia dipendeva dalla concentrazione dell'inoculo batterico e di zuccheri (Michaels et al 1983).

La strategia di interferire con il fattore di virulenza FimH, responsabile dell'adesione di E. coli alle cellule dell'urotelio, somministrando solo D-mannosio o derivati, ed evitando così la selezione di ceppi resistenti, è stata esplorata anche in altri studi utilizzando modelli murini, che hanno mostrato effetti paragonabili alla terapia antibiotica standard, effettuata con ciprofloxacina (Jiang et al 2012).

Inoltre, si è visto che nelle urine di molte donne affette da cistiti, è scarsa o assente la glicoproteina di Tamm Horsfall, una proteina ricca in D-mannosio, prodotta dal rene e rilasciata nelle urine. Essa ha funzione di recettore solubile, poiché si lega alle lectine mannosio sensibili di E. coli, impedendo loro l'adesione alla parete vescicale e facilitandone l'eliminazione con il flusso urinario. Alcuni studi hanno dimostrato che topi sprovvisti di questa proteina risultavano molto più suscettibili alle infezioni all'apparato urinario, causate da microrganismi con lectine di tipo 1, rispetto a topi che possedevano quantità normali di questa proteina nelle urine (Pak et al 2001).

Studi clinici sono stati effettuati recentemente per verificare se il D-mannosio in polvere, assunto quotidianamente come profilassi, fosse efficace nel prevenire UTI ricorrenti. Durante il periodo di assunzione di 6 mesi, la frequenza di UTI recidive è risultata notevolmente diminuita nelle pazienti che avevano assunto D-mannosio in polvere rispetto a quelle trattate con nitrofurantoina (Kranjcec et al 2013).

Studi effettuati successivamente hanno dimostrato una differenza significativa nella frequenza di UTI recidive durante le 24 settimane in cui le pazienti assumevano 1 grammo di D-mannosio e 250 mg di sodio bicar-

bonato, due volte al giorno, rispetto a quelle sottoposte a una terapia antibiotica mirata e ripetuta nel tempo (Porru et al 2014). Questi studi aggiungono ulteriori evidenze sperimentali a suffragio del D-mannosio come valida e promettente alternativa per il trattamento e la prevenzione di UTI acute e ricorrenti.

Conclusioni

Cistiti e vaginiti recidivanti costituiscono un problema di crescente rilevanza per la donna, la coppia e il medico. Il D-mannosio può entrare a pieno titolo nelle strategie di prevenzione e cura perché maneggevole, innocuo ed efficace. Il medico valuterà nella singola paziente se e quando integrare il D-mannosio con interventi fisioterapici volti a rilassare un pavimento pelvico ipertonico (biofeed-back elettromiografico, fisioterapia hands-on, massaggio e stretching del segmento posteriore del muscolo elevatore), quando aggiungere estrogeni vaginali (in caso di ipoestrogenismo, per esempio, in puerperio) e/o altre misure complementari per uscire dalla spirale della recidività e restituire alla donna la piena salute vescicale, vaginale e sessuale.

Box 1. I biofilm e le infezioni recidivanti

- I biofilm rappresentano comunità strutturate di cellule batteriche spesso di specie diverse, anche di natura fungina, racchiuse in una matrice polimerica autoprodotta e adesa a una superficie inerte o vivente.
- I biofilm batterici, sia a sviluppo sopramucoso, sia su supporto inerte, hanno un'importante rilevanza nella patogenesi di infezioni croniche e da impianti biomedici, a carattere recidivante.
- L'involucro polisaccaridico, secreto dai microrganismi patogeni, garantisce loro un'elevata protezione dalla penetrazione dei farmaci antibiotici e dagli effettori della risposta immune.
- All'interno dello strato più profondo del biofilm batterico sono presenti talvolta le *persistor cells*, cellule batteriche quiescenti a bassa attività metabolica, meccanicamente protette e meno vulnerabili ai farmaci, generatesi per carenza di ossigeno e di nutrienti, ma pronte a ripristinare la carica batterica preesistente, al termine della terapia antibiotica.

Box 2. Biofilm intra ed extracellulari e infezioni recidivanti in uroginecologia

- I biofilm patogeni presentano due principali localizzazioni: extracellulare ed intracellulare.
- I **biofilm extracellulari** sono posti alla superficie delle cellule che rivestono la parete della vagina e aggettano quindi verso la cavità.
- I biofilm **intracellulari**, posti all'interno delle cellule uroteliali, sono spesso caratterizzati da un ceppo di *Escherichia coli* uro patogeno (Uro Pathogenic E. coli, UPEC), responsabile del 75-85% delle cistiti recidivanti e caratteristico della vescica.
- In particolare, i **biofilm intracellulari** possono causare infiammazione cronica della parete vescicale fino a causare una "**sindrome della vescica dolorosa**" che può evolvere fino alla "**cistite interstiziale**".

- L'infiammazione cronica persistente caratterizza tutto il periodo di tempo che intercorre dall'adesione da parte delle cellule batteriche di *E. coli* UPEC all'urotelio vescicale, fino alla cistite interstiziale conclamata.
- La presenza dei biofilm batterici e fungini, e delle persister cells, spiega la difficoltà nel trattamento delle UTI ricorrenti con le comuni terapie antibiotiche.
- **Aggregati mono o polimicrobici** che si distaccano dal **biofilm maturo** fungono da **inoculo persistente** e promuovono nuovi siti di colonizzazione generando infezioni polimicrobiche spesso antibiotico resistenti a crescita sessile tendenti alla cronicizzazione.
- **Questi fattori concomitanti contribuiscono a recidività e comorbidità**, per esempio tra cistiti recidivanti, dispareunia introitale e vestibolite vulvare con vestibulodinia provocata.

Bibliografia

Alton G, Hasilik M, Niehues R, Panneerselvam K, Etchison JR, Fana F and Freeze HH. Direct utilization of mannose for mammalian glycoprotein biosynthesis. *Glycobiol* 1998; 8 (3): 285–295.

Foxman B, Brown P. Epidemiology of urinary tract infections: transmission and risk factors, incidence, and costs. *Infect Dis Clin North Am* 2003; 17:227–241.

Foxman B. Urinary Tract Infection Syndromes: Occurrence, Recurrence, Bacteriology, Risk Factors, and Disease Burden. *Infectious Disease Clinics of North America* 2014; 28 (1):1–13

Graziottin A, Zanello PP, D'Errico G. Cistiti e vaginiti recidivanti: ruolo dei biofilm e delle persister cells. Dalla fisiopatologia a nuove strategie terapeutiche. *Minerva Ginecologica* (in press)

Harry L and Mobley T. Bacterial stress responses as determinants of antimicrobial resistance. *J Antimicrob Chemother* 2012; 67:2069-20.

Ikäheimo R1, Siitonen A, Heiskanen T, Kärkkäinen U, Kuosmanen P, Lipponen P, Mäkelä PH. Recurrence of urinary tract infection in a primary care setting: analysis of a 1-year follow-up of 179 women. *Clin Infect Dis*. 1996 Jan;22(1):91-9.

Jiang X, Abgottspon D, Kleeb S, Rabbani S, Scharenberg M, Wittwer M, Haug M, Schwardt O, Ernst B. Antiadhesion therapy for urinary tract infections--a balanced PK/PD profile proved to be key for success. *J Med Chem* 2012; 55(10):4700-13.

Kranjec B, Papeš D, Altarac S. D-mannose powder for prophylaxis of recurrent urinary tract infections in women: a randomized clinical trial. *World J Urol* 2013; 32(1):79-84.

Lewis K. Persister cells. *Annu Rev Microbiol* 2010; 64, 357-372.

Mazzulli T. Resistance trends in urinary tract pathogens and impact on management. *J Urol* 2002; 168: 1720–1722.

Michaels EK, Chmiel JS, Plotkin BJ, Schaeffer AJ. Effect of D-mannose and D-glucose on *Escherichia coli* bacteriuria in rats. *Urol Res* 1983; 11: 97–102.

Mittal S, Sharma M, Chaudhary U. Study of virulence factors of uropathogenic *Escherichia coli* and its antibiotic susceptibility pattern. *Indian J Pathol Microbiol* 2014; 57(1):61-4.

Nickel JC. Practical management of recurrent urinary tract infections in premenopausal women. *Rev Urol* 2005; 7:11–17.

Ofek I, Hasty DL, Doyle RJ. *Bacterial Adhesion to Animal Cells and Tissues*, ASM Press, Washington, 2003.

Pak J, Pu Y, Zhang ZT, Hasty DL, Wu XR. Tamm-Horsfall protein binds to type 1 fimbriated *Escherichia coli* and prevents *E. coli* from binding to uroplakin Ia and Ib receptors. *J Biol Chem* 2001; 276(13):9924-30.

Panneerselvam K, Etchison JR, and Freeze HH. Human Fibroblasts Prefer Mannose over Glucose as a Source of Mannose for N-Glycosylation. *J Biol Chem* 1997; 272 (37) 23123–23129.

Porru D, Parmigiani A, Tinelli C, Barletta D, Choussos D, Di Franco C, Bobbi V, Bassi S, Miller O, Gardella B, Nappi RE, Spinillo A and Rovereto B. Oral D-mannose in recurrent urinary tract infections in women: A pilot study. *J Clin Urol* 2014; 20 (10) 1–6.

Sharon N. Carbohydrates as future anti-adhesion drugs for infectious diseases. *Biochim Biophys Acta* 2006; 1760(4):527-37.

Alessandra Graziottin

**APPROFONDIMENTI DI FARMACOLOGIA
IN GINECOLOGIA-OSTETRICIA
E SESSUOLOGIA MEDICA**



**Fondazione Alessandra Graziottin
per la cura del dolore nella donna Onlus**
www.fondazionegraziottin.org
Milano, Giugno 2014

INDICE

Acido folico e procreazione: il punto	pag. 03
Ferro (NaFe ³⁺ -EDTA), Lattoferrina, Vitamina C e Vitamina B12: sinergie farmacologiche	pag. 11
Myo-inositolo e chiro-inositolo: farmacologia e implicazioni cliniche	pag. 21
DHA ed L-Carnitina in gravidanza e post-partum	pag. 29
Ruolo dell'integrazione con DHA in gravidanza nelle donne vegetariane	pag. 39
D-mannosio: profilo farmacologico e indicazioni d'uso	pag. 45
Ruolo dei lattobacilli nella prevenzione e cura della patologia infettiva genitale	pag. 53
Il compartimento microbiologico urogenitale femminile con focus sul <i>Lactobacillus paracasei</i> subsp. <i>paracasei</i> F19	pag. 57
La fitoterapia nell'igiene intima femminile: farmacologia e clinica, con focus su gravidanza e puerperio	pag. 69
Il ruolo dell'abbigliamento intimo in fibroina di seta medicata nelle patologie vulvari	pag. 77
Quando lui ha un problema sessuale in gravidanza e/o puerperio. Il ruolo dei farmaci per l'eiaculazione precoce e il deficit di erezione	pag. 83
Dapoxetina: farmacologia e clinica nella terapia dell'eiaculazione precoce	pag. 87
Avanafil: profilo farmacologico e clinico	pag. 95
Vardenafil orodispersibile 10 mg: profilo farmacologico e clinico	pag. 101