

## ***D-mannosio: un ausilio promettente per le infezioni delle vie urinarie acute nelle donne. Uno studio pilota***

L. DOMENICI, M. MONTI, C. BRACCHI, M. GIORGINI, V. COLAGIOVANNI, L. MUZII, P. BENEDETTI PANICI

Dipartimento di scienze ginecologico-ostetriche e urologiche, Università Sapienza di Roma; Roma, Italia

**Abstract.** – **OBIETTIVO:** Le infezioni delle vie urinarie rappresentano ancora un problema significativo per le donne e ingenerano costi elevati per il sistema sanitario. Il D-mannosio è uno zucchero semplice, che sembra in grado di ostacolare l'adesione di batteri all'urotelio. Il presente studio era mirato a stabilire se il D-mannosio da solo sia efficace nel trattamento acuto delle infezioni dell'apparato urinario, nonché la sua potenziale utilità nella gestione delle recidive.

**PAZIENTI E METODI:** Si tratta di uno studio pilota, svoltosi tra aprile 2014 e luglio 2015 presso il Dipartimento di scienze ginecologico-ostetriche e urologiche dell'Università "Sapienza" di Roma. Un composto di D-mannosio è stato somministrato due volte al giorno per 3 giorni e poi una volta al giorno per 10 giorni. I cambiamenti nella sintomatologia delle pazienti, gli effetti terapeutici e i cambiamenti nella qualità della vita (QoL) sono stati valutati clinicamente e con un questionario appositamente convalidato (UTISA). Dopo il trattamento descritto, le pazienti sono state randomizzate a ricevere o meno una profilassi nei successivi 6 mesi. **RISULTATI:** I punteggi UTISA medi registrati dopo la fine del trattamento, rispetto ai punteggi baseline hanno mostrato un miglioramento significativo della maggior parte dei sintomi ( $p < 0,05$ ). Sembra che il D-mannosio abbia avuto un effetto positivo significativo sulla risoluzione delle IVU e sul

miglioramento della QoL ( $p = 0.0001$ ). Come agente profilattico somministrato per 6 mesi, ha mostrato risultati promettenti (4,5% vs. 33,3% di recidive rispettivamente nelle pazienti trattate e non trattate).

**CONCLUSIONI:** I risultati di questo studio suggeriscono che il D-mannosio può essere un aiuto efficace nella gestione della cistite acuta, nonché un agente profilattico di successo in una popolazione selezionata; tuttavia, ulteriori studi saranno certamente necessari per confermare i risultati del nostro studio pilota.

*Parole chiave:*

*D-mannosio, infezioni delle vie urinarie, cistite.*

### ***Introduzione***

Le infezioni delle vie urinarie (IVU) sono estremamente comuni nelle donne, si stima che circa l'11% delle donne con età > 18 anni abbia almeno un episodio di IVU ogni anno<sup>1</sup>.

Tuttavia questi dati sono sottostimati, poiché circa il 50% delle IVU non viene sottoposto ad attenzione medica. Oltre i 65 anni di età, l'incidenza delle IVU tende ad aumentare a causa di problemi funzionali e anatomici<sup>1,2</sup>.

Casi isolati di IVU sono generalmente ben tollerati dalle pazienti, ma in diverse occasioni le IVU recidivanti (definite come 2 infezioni in 6 mesi o 3 o più infezioni in 1 anno) hanno un impatto negativo sulla qualità della vita di queste donne. Le infezioni recidivanti si verificano nel 35-53% circa delle donne che sono state trattate entro un anno<sup>2</sup>.

Un ampio studio ha dimostrato che la profilassi antibiotica a lungo termine (da 6 a 12 mesi) ha ridotto significativamente le recidive cliniche a confronto con il placebo<sup>3</sup>. Ciononostante, la durata ottimale della profilassi, la pianificazione e le dosi adeguate sono ancora oggetto di dibattito.

Altri studi confermano che le recidive di IVU tornano a livelli iniziali quando viene interrotta la profilassi: fino al 60% delle donne sono colpite da recidiva entro 3 mesi<sup>4-6</sup>.

Considerando i possibili effetti collaterali di una terapia anti-microbica a lungo termine e gli elevati tassi di recidiva all'interruzione della terapia antibiotica, sono stati introdotti e studiati metodi profilattici alternativi come probiotici, succhi di cranberry (mirtillo rosso) e D-mannosio.

Il D-mannosio è uno zucchero semplice, un monosaccaride estratto dal larice, strettamente imparentato con il glucosio. Il D-mannosio viene assorbito rapidamente e in circa 30 minuti raggiunge gli organi periferici, quindi viene escreto dalle vie urinarie<sup>6,7</sup>. Non potendo essere trasformato in glicogeno, non viene immagazzinato nel corpo<sup>8</sup>. Un uso prolungato di D-mannosio, in concentrazioni fino al 20%, non ha mostrato alcun effetto collaterale sul metabolismo umano<sup>9</sup>.

Il processo di adesione batterica sulla superficie cellulare è un fattore cruciale per l'insorgenza della maggior parte delle infezioni. Questo accade perché le lectine specifiche sulla parete batterica sono in grado di legarsi alle molecole come D-mannosio e L-fucosio distribuite sulla superficie delle cellule umane.

Alcuni meccanismi di virulenza sono stati descritti su diversi sierotipi patogeni di *Escherichia coli* (noto come UPEC, *Escherichia coli* uropatogeno), *Salmonella* spp., *Proteus mirabilis* e altri batteri coinvolti nelle IVU<sup>10,11</sup>.

La parete della vescica è rivestita con varie proteine mannosilate, come la proteina di Tamm-Horsfall (THP), che interferiscono direttamente con l'adesione dei batteri sulla mucosa. La THP

si può fissare all'*e. coli* con un legame specifico, che può essere inibito dal D-mannosio esogeno<sup>12</sup>. Questa evidenza suggerisce che il D-mannosio potrebbe essere importante nel trattamento delle IVU mediate dal legame specifico del mannosio, determinate in particolare da *e. coli*, che evidenziavano un fattore di virulenza esclusivo denominato FimH, responsabile in primo luogo delle IVU. Inibendo l'adesione dei batteri all'urotelio, il D-mannosio imita la funzione di barriera uroteliale. Legandosi al D-mannosio libero nell'urina anziché alle proteine della superficie delle cellule vescicali, i batteri vengono intrappolati nel flusso urinario e di conseguenza eliminati dalle vie urinarie.

Gli studi *in vivo* e *in vitro* hanno dimostrato la capacità delle molecole tipo mannosio di ridurre la carica batterica di 2 volte nelle vie urinarie e oltre 4 volte nello spazio intravescicale<sup>12-14</sup>.

Una solida spiegazione scientifica sembra sostenere l'efficacia del D-mannosio nell'inibire l'adesione batterica responsabile delle IVU aumentando la clearance dei batteri nelle urine, riducendo pertanto il rischio di infezione<sup>11,14</sup>. Alcuni autori mostrano un'ottima tollerabilità e sicurezza del D-mannosio, anche durante una somministrazione a lungo termine<sup>9-15</sup>.

Lo scopo del nostro studio è di valutare l'efficacia del D-mannosio da solo per trattare e risolvere le infezioni urinarie acute.

### **Pazienti e metodi:**

Si tratta di uno studio pilota sull'efficacia e sulla sicurezza del D-mannosio per la cistite semplice acuta e per prevenire le recidive. Abbiamo arruolato le pazienti tra aprile 2014 e luglio 2015 nel dipartimento di ostetricia e ginecologia dell'Università "Sapienza" di Roma. Sono state invitate a partecipare donne che hanno avuto cistite acuta e/o storia di IVU recidivanti. Tutte le pazienti hanno rilasciato consenso informato. Lo studio è stato approvato dal Comitato di revisione istituzionale.

Il questionario UTISA (valutazione dei sintomi di infezione delle vie urinarie) convalidato è stato somministrato a tutte le pazienti partecipanti<sup>15</sup>. Si tratta di uno strumento a 14 voci che interroga sulla gravità dei sette sintomi chiave collegati alle IVU (tabella I). Il questionario è stato sviluppato sulla base dei risultati di una serie di analisi complete per identificare i sintomi chiave associati alle IVU.

I criteri di inclusione nello studio erano: donne di età compresa tra 18 e 65 anni con i sintomi della cistite acuta (disuria, frequenza, urgenza, dolore sovrapubico, nicturia ed ematuria) o asintomatici con diagnosi di IVU (definito come  $10^3$  o più unità formanti colonie – CFU – in 1 ml di urina da mitto intermedio). Le pazienti sono state escluse in caso di storia di anomalie delle vie urinarie, sintomi acuti da più di 1 settimana prima della prima visita, se era in corso una gravidanza, allattamento al seno o tentativo di concepimento, se avevano sintomi di infezione delle vie urinarie superiori e sintomi di IVU infiammatorie sistemiche (febbre superiore a  $38^{\circ}$  C, conteggio di globuli bianchi oltre 12.000), se stavano assumendo terapia ormonale, sofferenti di cistite interstiziale o diabete, uso del catetere di auto-cateterizzazione intermittente o se precedentemente avevano ricevuto profilassi antibiotica, pazienti non in grado di compilare il questionario.

Mannocist<sup>®</sup> (Laboratori Farmaceutici Krymi, Roma, Italia) è un farmaco solubile composto di D-mannosio (1,5 g), bicarbonato di sodio, sorbitolo e biossido di silicio.

Il D-mannosio (Mannocist<sup>®</sup> - Roma, Italia) è stato somministrato due volte al giorno per 3 giorni e poi una volta al giorno per 10 giorni. I cambiamenti nei sintomi delle pazienti, gli effetti terapeutici e i cambiamenti nella qualità della vita sono stati valutati utilizzando il punteggio UTISA (Sintomi di infezione delle vie urinarie).

**Tabella I.**  
Caratteristiche delle  
pazienti.

Età (anni) media $\pm$ SD	46,7 $\pm$ 5,7
BMI (kg/mq), media $\pm$ SD	22,5 $\pm$ 4,1
alto livello di istruzione, n (%)	34 (79,0%)
Istruzione secondaria e terziaria	30 (69,7%)
Sessualmente attive, n (%)	22 (51,2%)
Post-menopausa, n (%)	9 (20,9%)
Uso di contraccettivi, n (%)	
Episodio di cistite negli ultimi 6 mesi, media $\pm$ SD	2,3 $\pm$ 1,7
Batteri isolati in cistite acuta, n (%)	35 (81,4%)
<i>E. coli</i>	6 (13,9%)
Altro	2 (4,6%)

**Tabella II.** La classificazione della gravità della lesione del tessuto polmonare durante il processo di malattia.

Prevalenza di sintomi moderati-severi (Punteggio UTISA 2-3)	Pazienti, n=43 (%)
Disuria	27 (70,7%)
Aumento della frequenza	30 (73,2%)
Urgenza	26 (63,4%)
Tenesmo	10 (23,2%)
Dolore sovrapubico	18 (41,8%)
Mal di schiena	14 (32,5%)
Ematuria	5 (12,2%)
Nicturia	22 (51,2%)

L'endpoint primario era valutare la cura del sintomo secondo le sottocategorie di gravità UTISA (disuria, frequenza, urgenza, dolore sovrapubico, ematuria massiccia), sulla base del miglioramento dalla baseline. Ogni elemento è stato classificato secondo una scala correlata alla gravità tra cui "nessuno", "lieve", "moderato" e "grave". Il punteggio variava da 0 a 3. Il successo o il fallimento del trattamento sono stati valutati in base al questionario standard di UTISA durante la visita di follow-up dopo 15 giorni. È stato altresì studiato l'impatto di questi sintomi e del loro miglioramento/peggioramento sulla qualità della vita. Inoltre è stata effettuata una urino-cultura alla fine della terapia, solo per confermare l'assenza di batteriuria.

Sulla base delle risposte alla domanda, "dall'ultima volta in cui ha compilato il questionario, ha registrato modifiche nei sintomi di infezione delle vie urinarie?", le pazienti sono state classificate nel gruppo di trattamento riuscito (anno risposto "situazione migliorata") o nel gruppo di trattamento non riuscito (hanno risposto "situazione pressoché invariata" o "peggiolata"). Clinicamente, le pazienti nel gruppo di trattamento non riuscito sono state indirizzate alla somministrazione di antibiotici e quindi

valutate nuovamente. Nel corso del trattamento non sono stati registrati effetti collaterali.

Dopo aver completato il trattamento, le pazienti sono state randomizzate anche consecutivamente per ricevere o meno una profilassi con D-mannosio per 6 mesi (una volta al giorno per una settimana ogni mese).

Durante il periodo di studio, le pazienti sono state incoraggiate a contattare un team dedicato del dipartimento in caso di dubbi. Alle pazienti è stato vietato il ricorso ad agenti antibiotici sistemici in qualsiasi momento durante il periodo del trial.

### *Analisi statistica*

Tutti i valori sono presentati come media  $\pm$  deviazione standard (SD). Test *t* appaiati e indipendenti, nonché test chi quadrato di Pearson sono stati utilizzati per determinare la significatività delle differenze prima e dopo il trattamento. Un valore  $p < 0.05$  è stato considerato statisticamente significativo.

### *Risultati*

Quarantatré pazienti delle 45 inizialmente arruolate hanno completato il trattamento secondo le istruzioni fornite (due di loro sono state escluse per uso di antibiotici per altre infezioni insorte nel periodo di studio). Il follow-up medio è stato di 11,8 mesi (range tra 8,2 e 14 mesi). Due di queste 43 pazienti non hanno avuto alcuna risoluzione dei sintomi e avevano bisogno di ricorrere alla terapia antibiotica per risolvere l'infezione.

Il questionario UTISA è stato somministrato e compilato da tutte le pazienti.

Le caratteristiche delle pazienti sono state riportate nella tabella

II. Tutte le pazienti incluse nello studio erano sintomatiche e 88,4% (n = 38) aveva le colture dell'urina positive. Alla nostra prima valutazione clinica, la maggior parte delle donne presentava disuria moderata (Punteggio 2) o grave (Punteggio 3)

(n = 29; 70,7%). È stato registrato un aumento della frequenza nel 73,2% (n = 30) e dell'urgenza nel 63,4% (n = 26) delle pazienti.

**Tabella III.** Gravità dei sintomi delle IVU associati alla baseline (tempo zero) e alla visita di follow-up a 15 giorni.

Sintomi	Tempo zero (media punteggio ± SD)	Dopo 15 giorni (media punteggio ± SD)	Valore p
Disuria	1,60 ± 1,00	0,31 ± 0,47	0,0001
Minzione frequente	2,16 ± 1,52	0,60 ± 0,63	0,0001
Urgenza	1,73 ± 0,92	0,23 ± 0,43	0,0001
Tenesmo	1,16 ± 0,95	0,15 ± 0,36	0,0001
Dolore sovrapubico	1,47 ± 0,95	0,15 ± 0,36	0,0001
Mal di schiena	0,89 ± 1,18	0,57 ± 0,85	0,152
Ematuria	0,34 ± 0,90	0,10 ± 0,45	0,121
Nicturia	1,68 ± 1,35	0,55 ± 0,64	0,008

**Tabella IV.** Impatto della gravità dei sintomi sulla qualità della vita: confronto tra valutazione prima e dopo il completamento del trattamento.

Sintomi	Impatto sulla QoL Al tempo zero (media punteggio $\pm$ SD)	Impatto sulla QoL dopo 15 giorni (media punteggio $\pm$ SD)	Valore p
Disuria	1,50 $\pm$ 1,00	0,57 $\pm$ 0,75	0,0001
Minzione frequente	2,26 $\pm$ 0,82	0,23 $\pm$ 0,48	0,0001
Urgenza	2,23 $\pm$ 1,05	0,31 $\pm$ 0,47	0,0001
Tenesmo	1,07 $\pm$ 1,04	0,28 $\pm$ 0,69	0,0001
Dolore sovrapubico	1,57 $\pm$ 1,13	0,18 $\pm$ 0,56	0,0001
Mal di schiena	1,02 $\pm$ 1,38	0,97 $\pm$ 1,34	0,865

\* Rispetto al gruppo sperimentale BLM nello stesso periodo di tempo,  $p < 0,05$ ; # confronto gruppo NHUMSCs e APHUMSCs nello stesso periodo di tempo,  $p < 0,050,05$

Ematuria è stata segnalata in 5 donne (12,2%) e per 2 di loro sono stati necessari gli antibiotici.

I punteggi medi registrati dopo la fine del trattamento, rispetto ai punteggi baseline UTISA, hanno mostrato un miglioramento significativo della maggior parte dei sintomi (Tabella III). Nessuna differenza statistica è stata registrata riguardo al mal di schiena, probabilmente perché rappresenta uno dei sintomi meno specifici di IVU ( $p = 0,152$ ). Anche l'ematuria non ha mostrato variazioni statisticamente significative nei punteggi; Riteniamo che l'ematuria sia più spesso associata alle infezioni gravi. Infatti, come osservato nel nostro studio, per due delle pazienti con ematuria è stata necessaria terapia antibiotica.

Per quanto riguarda la valutazione della qualità della vita, i sintomi legati alle IVU sembrano avere un effetto dannoso sulla vita delle donne (tabella IV).

Dopo 15 giorni, le colture eseguite hanno dato risultato negativo nel 90,7% delle pazienti ( $n = 39$ ). Rispetto ai risultati baseline delle colture, il D-mannosio sembrava aver avuto un effetto positivo significativo sulla risoluzione delle IVU ( $p = 0,0001$ ).

Un mese dopo la diagnosi le pazienti sono state consecutivamente randomizzate in due gruppi: alcune donne hanno ricevuto profilassi ( $n = 22$ ) e altre sono rimaste senza trattamento ( $n = 21$ ).

Di quelle trattate con D-mannosio una settimana al mese a mesi alterni, 1 (4,5%) ha avuto una recidiva entro 6 mesi (tabella V). Nonostante ciò, in 7

donne (33,3%) del gruppo non sottoposto a trattamento sono state osservate delle recidive ( $p = 0,05$ ). Il tempo medio di insorgenza di IVU era 43 giorni ( $SD \pm 4,1$ ) nel gruppo sottoposto a profilassi e 28 ( $SD \pm 5,4$ ) nell'altro ( $p = 0,0001$ ). Il trattamento non ha presentato alcun effetto collaterale anche in una pianificazione a lungo termine.

## Discussione

La cistite semplice acuta è una condizione frequente che, nella maggior parte dei casi, può essere correttamente diagnosticata e trattata<sup>1-3</sup>. La gestione della cistite semplice acuta è in continua evoluzione a causa della crescente resistenza alle selezioni dei confini antimicrobici per la terapia orale<sup>5,6</sup>. Lo scopo di questo studio era la valutazione dell'efficacia del D-mannosio (Manno-cist® – Roma, Italia) da solo per risolvere e prevenire le IVU nelle donne.

Il D-mannosio è ampiamente accessibile per la prevenzione delle IVU, e il meccanismo ipotetico di azione è l'adesione batterica sulle cellule uroepiteliali<sup>8</sup>.

In letteratura sono pochi gli studi, ancorché promettenti, sull'uso di composti a base di D-mannosio come prima scelta nel trattamento della cistite<sup>17-19</sup>.

Ad esempio, nel suo studio su 33 soggetti, Vicariotto<sup>17</sup> ha riferito che i tipici sintomi fastidiosi di cistite, in particolare disuria,

**Tabella V.** Recidive di IVU in pazienti sottoposte a profilassi vs. pazienti non trattate.

Sintomi	Gruppo D-mannosio (n = 22) (n = 21)	Gruppo non trattato	Valore p
Cistite acuta ricorrente durante la profilassi, n (%)	1 (4,5%)	7 (33,3%)	0,05
Tempo mediano dall'inizio della terapia profilattica all'insorgenza del sintomo di cistite, giorni (media $\pm$ SD)	43 $\pm$ 4,1	28 $\pm$ 5,4	0,0001

SD: deviazione standard.

minzione frequente, urgenza e dolore sovrapubico sono stati migliorati significativamente utilizzando il D-mannosio e un composto a base di estratto di cranberry (mirtillo rosso).

Nel nostro studio, il D-mannosio si ha dimostrato effetti significativi sul controllo dei sintomi specifici, come ad esempio disuria, pollachiuria, urgenza, dolore sovrapubico, tenesmo e nicturia (tabella IV). Per quanto riguarda mal di schiena ed ematuria ( $p = 0.121$ ) non sono state osservate differenze statisticamente significative ( $p = 0,152$ ). Questo è probabilmente legato al fatto che il mal di schiena non è mai associato solo a cistite e l'ematuria è una caratteristica delle infezioni urinarie più gravi. Anche in altri studi<sup>17,19</sup> non sono state registrate differenze significative nella prevalenza e nella gravità dell'ematuria.

Come confermato dal nostro studio, i sintomi legati alle IVU influenzano profondamente la vita delle donne; per questo motivo, la risoluzione dei sintomi deve essere considerata una pietra miliare nella gestione e nel trattamento delle IVU.

Tuttavia, non è stata registrata alcun differenza in termini di miglioramento della QoL dopo il trattamento nei sintomi quali ematuria, mal di schiena e nicturia ( $p = 0,178$ ,  $p = 0.865$  e  $p = 0.823$ , rispettivamente). Data la loro mancanza di specificità, questi sintomi indicano la presenza di altre malattie.

Evitare le recidive è un altro fondamento della linea di condotta medica sulle IVU. Il tasso complessivo di recidive di IVU è stato 4,5% nel gruppo trattato con D-mannosio, inferiore al tasso di recidiva nelle pazienti non sottoposte a profilassi (33,3%). In altri studi, il tasso di recidiva è stato solitamente dal 15 al 53% in un periodo di 6/12 mesi<sup>2,20,21</sup>.

Il trial attuale aveva alcune limitazioni. In primo luogo, faceva riferimento ad un campione di piccole dimensioni. In secondo luogo, non è possibile escludere dalla misurazione degli effetti soggettivi sulla QoL durante la profilassi un effetto placebo.

D'altra parte, i punti di forza di questo studio comprendevano la dimostrazione dell'efficacia e della sicurezza del D-mannosio nella gestione delle IVU e del suo possibile ruolo nell'evitare le recidive. Inoltre, con l'introduzione dell'uso di questo singolo agente per il trattamento della cistite acuta semplice, potrebbe essere evitata la duplicazione degli agenti patogeni multiresistenti. Ulteriori studi saranno necessari

per sostenere e convalidare questi risultati preliminari.

## **Conclusioni**

Confermando il nostro endpoint principale, il D-mannosio (Mannocist® – Roma, Italia) sembra disporre di buona efficacia ed essere ben tollerato in donne pre e post menopausa con precedenti di IVU.

Inoltre, il D-mannosio ha dimostrato la propria efficacia nel ridurre l'incidenza di IVU in un periodo di 6-mesi e, di conseguenza, nell'aumentare la QoL. Data tale evidenza, la sua somministrazione potrebbe risultare utile nella prevenzione delle IVU nella popolazione di donne selezionate.

Un trial clinico randomizzato sarà necessario per convalidare e confermare i risultati di questo studio, considerando in particolare il nostro campione di piccole dimensioni. I nostri risultati iniziali illustrano che il D-mannosio potrebbe essere efficace per il trattamento delle IVU e la prevenzione in pazienti selezionate con cistite acuta semplice.

---

## **Conflitto d'interesse**

Gli autori dichiarano di non avere alcun conflitto di interessi.

## Bibliografia

- 1) 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.
- 2) IKAHEIMO R, SIITONEN A, HEISKANEN T, KARKKAINEN U, KUOSMANEN P, LIPPONEN P, MAKELA 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; 22: 91-99.
- 3) ALBERT X, HUERTAS I, PEREIRO II, SANFELIX J, GOSALBES V, PERROTA C. Antibiotics for preventing recurrent urinary tract infection in non-pregnant women. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; 3: CD001209.
- 4) NICKEL JC. Practical management of recurrent urinary tract infections in premenopausal women. *Rev Urol* 2005; 7:11-17.
- 5) GUPTA K, STAMM WE. Pathogenesis and management of recurrent urinary tract infections in women. *World J Urol* 1999; 17: 415-420.
- 6) ALTON G, HASLIK M, NIEHEUS R, FANA F, FREEZE HH. Direct manipulation of mannose for mammalian glycoprotein biosynthesis. *Glycobiology* 2001; 8: 285-295.
- 8) SHARON N. Carbohydrates as future anti-adhesion drugs for infectious diseases *Biochim Biophys Acta* 2006; 1760: 527-537.
- 9) DAVIS JA, FREEZE HH. Studies of mannose metabolism and effects of long-term mannose ingestion in the mouse. *Biochim Biophys Acta* 2001; 1528:116-126.
- 10) ROSEN DA, PINKNER JS, WALKER JN, ELAM JS, JONES JM, HULTGREN SJ. Molecular variations in *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* FimH affect function and pathogenesis in the urinary tract. *Infect Immun* 2008; 76: 3346-3356.
- 11) ZUNINO P, SOSA V, SCHALAPP G, ALLEN AG, PRESTON A, MASKELL DJ. Mannose-resistant *Proteus* like and *P. mirabilis* fimbriae have specific and additive roles in *P. mirabilis* urinary tract infections. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2007; 51: 125-133.
- 12) PAK J, PU Y, ZHANG ZT, HASTY DL, WU XR. Tamm-Horsfall protein binds to type 1 fimbriated *Escherichia coli* and prevents *E. coli* form binding to uroplakin Ia and Ib receptors. *J Biol Chem* 2001; 276: 9924-9930.
- 13) KLEIN T, ABGOTTSPON D, WITWERT M, RABBANI S, HEROLD J, JIANG X, KLEEB S, LUTHI C, SCHARENBERG M, BEZENCON J, GULBER E, PANG L, SMIESKO M, CUTTING B, SCHWARDT O, ERNST B. FimH antagonists for the oral treatment of urinary tract infections: from design and synthesis to in vitro and in vivo evaluation. *J Med Chem* 2010; 53: 8627-8641.
- 14) LOPEZ AI, KUMAR A, PLANAS MR, LI Y, NGUYEN TV, poly (amidoamine) dendrimers and a mannose derivative for prolonged interference against pathogen colonization. *Biomaterials* 2011; 32: 4336-4346.
- 15) KIM J, AHN Y, PARK KM, LEE DW, KIM K. Glycopolymers: dopolyrotaxanes: carbohydrate wheels threaded on a polymer string and their inhibition of bacterial adhesion. *Chemistry* 2010; 16: 12168-12173.
- 16) HAN Z, PINKNER JS, FORD B, OBERMANN R, NOLAN W, WILDMAN SA, HOBBS D, ELLENBERGER T, CUSUMANO CK, HYLTYGREN SJ, JAETKA JW. Structure-based drug design and optimization of mannoside bacterial FimH antagonists. *J Med Chem* 2010; 53: 4779-4792. CLAYSON D, WILD D, DOLL H, KEATING K, GONDEK K. Validation of a patient-administered questionnaire to measure the severity and bothersomeness of lower urinary tract symptoms in uncomplicated urinary tract infection (UTI): the UTI Symptom Assessment questionnaire. *BJU Int* 2005; 96: 350-359.
- 17) VICARIOTTO F. Effectiveness of an association of a cranberry dry extract, D-mannose, and the two microorganisms *Lactobacillus plantarum* LP01 and *Lactobacillus paracasei* LPC09 in women affected by cystitis: a pilot study. *J Clin Gastroenterol* 2014; 48: S96-101.
- 18) PANCHEV P, SLAVOV CH, MLADENOV D, GEORGIEV M, YANEV K, PASKALEV E, SIMEONOV P, GERASSI R, BOGOV B, SALTIROV I. A multicenter comparative observation on the effectiveness and the rapidness of the effect of Cystostop Rapid versus antibiotic therapy in patients with uncomplicated cystitis. *Akush Ginekolog* 2012; 51: 49-55.
- 19) 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* 2014; 32: 79-84.
- 20) KONTIOKARI T, SUNDQVIST K, NUUTINEN M, POKKA T, KOSKELA M, UHARI M. Randomised trial of cranberry-lingonberry juice and *Lactobacillus GG* drink for the prevention of urinary tract infections in women. *Br Med J* 2001; 322: 1571.
- 21) BARBOSA-CESNIK C, BROWN MB, BUXTON M, ZHANG L, DEBUSSCHER J, FOXMAN B. Cranberry juice fails to prevent recurrent urinary tract infection: results from a randomized placebo-controlled trial. *Clin Infect Dis* 2011; 52: 23-30.