

UNIVERSITA DEGLI STUDI DI TORINO

Facoltà di medicina e chirurgia

Corso di laurea in infermieristica

TESI DI LAUREA

L'alimentazione come fattore preventivo delle
infezioni del tratto urinario

Relatore

Dott. Giovanni Casetta

Candidato

Stefano Pini

Anno Accademico 2010/2011

Indice

Introduzione	- 3 -
Infezioni urinarie	- 4 -
Epidemiologia	- 5 -
Eziologia e patogenesi	- 7 -
Cranberry	- 10 -
Probiotici	- 17 -
Acido ascorbico	- 21 -
Alimenti acidificanti	- 26 -
Idratazione	- 31 -
Uva ursina	- 34 -
Alimenti da evitare	- 37 -
Conclusioni	- 39 -
Bibliografia	- 45 -

Introduzione

Normalmente la via urinaria è sterile e molto resistente alla colonizzazione batterica. Tuttavia, l'infezione del tratto urinario (UTI) è la più comune infezione batterica in tutti i gruppi di età e alcune caratteristiche delle popolazioni aumentano il rischio di infezione come: infanzia, gravidanza, anzianità, lesioni al midollo spinale, cateterizzazione vescicale, diabete, SLA, immunosoppressione (1).

Più della metà di tutte le donne esperienza almeno una infezione del tratto urinario (UTI) durante la vita (2). La ragione è da ricercarsi nella brevità dell'uretra femminile e nella vicinanza degli orifici genitali e anali, che si traduce in una maggiore possibilità di contaminazione da parte di germi di origine intestinale e in taluni casi si può sviluppare una forma ricorrente.

Il sesso femminile, l'età avanzata e la presenza di malattie gravi concomitanti sono associati a un maggior rischio di infezione. Insieme a questi fattori di rischio, che rientrano tra le condizioni inalterabili del paziente, ci sono altri fattori che invece possono essere modificati.

L' infezione del tratto urinario (UTI) è di solito un'infezione ascendente causata da batteri derivanti da feci e poiché la composizione batterica delle feci dipende dalla dieta, è probabile che il rischio di IVU cambi con il variare della dieta.

E 'stato dimostrato in uno studio che il consumo frequente di frutti di bosco freschi o succhi di frutta e derivati del latte fermentato contenenti batteri probiotici riduce il rischio di recidiva IVU. (3)

L'obiettivo di questo elaborato è quello di individuare quali siano gli alimenti efficaci per la prevenzione delle infezioni delle vie urinarie (UTI), sulla base della revisione di letteratura attraverso l'utilizzo di banche dati scientifiche nazionali e internazionali, andando a indagare anche su alimenti poco noti ma ampiamente utilizzati sulla base di credenze e usi, sgomberando il campo da abitudini e credenze non supportate da riscontri scientifici.

Infezioni urinarie

Il termine infezioni delle vie urinarie (UTI) indica la presenza di un agente infettante, generalmente di tipo batterico, nel tratto urinario che normalmente è sterile. L'infezione può coinvolgere siti specifici quali il rene, la vescica, la prostata, l'uretra, o limitarsi alle urine.

La diagnosi delle IVU si basa sulla sintomatologia, sui segni clinici, e sui risultati di semplici analisi di laboratorio. Fondamentali sono l'esame delle urine e l'urinocultura con antibiogramma.

In caso di sospetta infezione delle alte vie, occorre effettuare anche un esame del sangue per valutare la funzionalità renale, l'eventuale aumento dei globuli bianchi, la velocità di sedimentazione e la PCR. In presenza di uretrite può anche essere necessario un tampone uretrale. La terapia si basa sull'impiego di antibiotici mirati sulla base dell'antibiogramma.

La batteriuria o conta batterica dai campioni di urina è considerata positiva per un valore superiore a 10^5 per mL, deve essere comunque interpretato in relazione al quadro clinico. Al di sotto di questo valore si parla di colonizzazione.

L'UTI può essere sintomatica o non sintomatica. La forma sintomatica presenta segni clinici all'apparato urogenitale in associazione con una significativa batteriuria. È stato dimostrato che anche in tutti i casi di UTI asintomatiche vi è evidenza di una risposta locale di batteriuria (4) quindi utilizzare il termine colonizzazione per descrivere le UTI asintomatiche è inappropriato.

Epidemiologia

Le infezioni del tratto urinario (UTI) sono comuni con una stima di incidenza annuale globale di almeno 250 milioni (5) e rappresentano un importante capitolo nella medicina, collocandosi tra le più frequenti cause di morbilità, di visita ambulatoriale e di costi sanitari (al 3° posto dopo infezioni delle vie respiratorie).

L'impatto finanziario, dovuto all'elevata incidenza delle IVU in Italia, risulta essere importante: da uno studio effettuato con 120 urologi risulta che il 40% del loro tempo di lavoro in un anno è dedicato esclusivamente a visite per infezioni urinarie. Vanno inoltre considerati tutti i costi dovuti alle prescrizioni, si stima che in Italia le infezioni urinarie trattate con terapia antibiotica siano circa 6,5 milioni all'anno, alle spese per visite domiciliari, alle ospedalizzazioni per comparsa di complicazioni e cronicizzazione e tutti quei costi non strettamente legati al sistema sanitario, ad esempio i giorni di malattia.(6) Le infezioni urinarie rientrano tra le più comuni forme infettive di origine batterica che interessano l'uomo. Da ciò si deduce l'elevata frequenza con cui viene richiesta consulenza specialistica, nefrologica o urologica, o addirittura il ricovero ospedaliero. Esse interessano entrambi i sessi e tutte le fasce di età, sebbene con diversa incidenza.

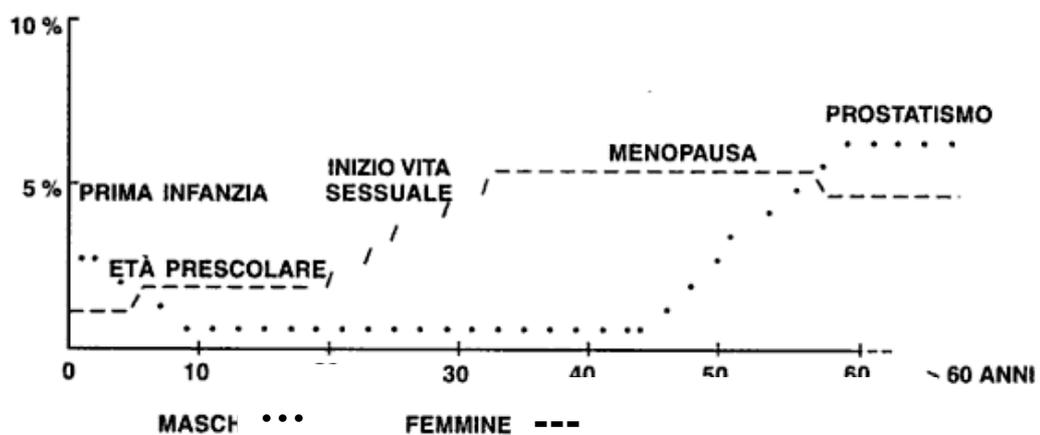
Le infezioni delle basse vie urinarie non complicate, prevalentemente cistiti, rappresentano l'80% di tutte le IVU, il 40 -50% delle donne ne subiscono un episodio durante la loro vita e il 20% dopo un primo episodio acuto presenterà infezioni ricorrenti caratterizzate da tre o più episodi ogni anno.

Tra i 20 e i 50 anni, le IVU sono circa 50 volte più frequenti nelle donne in relazione all'attività sessuale, che facilita l'ingresso di germi attraverso il

breve tragitto dell'uretra femminile . L'incidenza aumenta negli uomini e nelle donne >50 anni: il rapporto uomo-donna diminuisce come risultato dell'aumentata frequenza dei problemi ostruttivi dovuti a patologie prostatiche che interferiscono con lo svuotamento vescicale determinando stasi. (7)

Ma anche nei bambini di entrambi i sessi le infezioni delle vie urinarie (IVU) sono frequenti, a causa delle difese immunitarie ancora incomplete. Nei primi tre mesi di vita il rapporto maschio-femmina è di 3:1, ancora superiore nei nati pre-termine mentre la circoncisione riduce la frequenza. Nel bambino le infezioni sintomatiche si manifestano frequentemente con un quadro clinico aspecifico (ritardo di crescita, febbre).

Circa il 40% di tutte le infezioni nosocomiali riguarda le vie urinarie e, di queste, l' 80% si verifica nei portatori di catetere vescicale. I pazienti con catetere vescicale sviluppano batteriuria con incidenza che va dal 3% al 10% per ogni giorno di permanenza in situ del catetere; pertanto dopo un mese di cateterizzazione la quasi totalità dei pazienti presenta batteriuria.



Incidenza delle UTI

Eziologia e patogenesi

I batteri aerobi gram negativi (Tab. 1) provocano la maggior parte delle IVU. Sono poche le IVU contratte per via ematica, ma circa il 95% si verifica quando i batteri risalgono dall'orifizio vaginale, già colonizzato, dall'uretra alla vescica e nel caso di pielonefrite, fino all'uretere e poi fino al rene.

L'Escherichia coli è il batterio più frequentemente isolato nelle donne delle infezioni acquisite in comunità, con incidenze che oscillano dal 75% al 90% (8, 9). In ambiente ospedaliero nei pazienti ricoverati, l'E. coli è responsabile di circa il 50% dei casi.

Negli uomini il più frequente risulta essere Proteus Mirabilis(10, 11) e nei bambini Enterobacter. Altri organismi isolati sono Klebsiella pneumoniae, Citrobacter, Serratia,

Batteri	
Gram-	Escherichia coli Proteus Klebsiella Enterobacter Pseudomonas Serratia Anaerobi
Gram+	Enterococchi Staphylococcus saprophyticus Staphylococcus aureus
Organismi insoliti	
Parassiti	Echinococcus Schistosoma haematobium o mansoni
Protozoi	Trichomonas
Miceti	Candida Blastomyces Coccidioides immitis
Organismi acido resistenti	Mycobacterium tuberculosis

Tab. 1

Providencia stuartii, *Morganella morganii* e *Pseudomonas aeruginosa*.

Tra i batteri Gram-positivi si riscontrano con una certa frequenza anche l'*Enterococcus* e lo *Staphylococcus* (*saprophyticus*, *aureus*).

Le infezioni polimicrobiche rappresentano il 10-25% di tutti i casi sia negli uomini che nelle donne. (8, 10).

La batteriuria è più frequente nei pazienti anziani di sesso maschile per la presenza di patologie minzionali e di un significativo residuo vescicale di urina; nella donna per uno scarso riempimento vescicale dovuto a prolasso uterino, per la formazione di cistocele e per la contaminazione del perineo per la presenza di incontinenza fecale, in entrambi i sessi per patologie neuromuscolari e un aumento di manovre invasive e di cateterizzazione vescicale. I pazienti diabetici e mielolesi con vescica neurogena, o che hanno subito una cateterizzazione, hanno un aumento dell'incidenza e gravità delle infezioni. Poiché la gravidanza può provocare stasi urinaria da ostruzione funzionale e anatomica degli ureteri e della vescica, l'IVU durante la gravidanza deve essere considerata come complicata.

Nelle infezioni urinarie ricorrenti, che si verificano primariamente in presenza di anomalie morfologico-funzionali del tratto escretore, l'incidenza dei patogeni coinvolti cambia, e assumono netta prevalenza il *Proteus*, la *Klebsiella*, l'*Enterobacter* e lo *Pseudomonas*.

L'incidenza di batteriemie nosocomiali attribuite a IVU è di circa 73/100000.

L'ambiente ospedaliero diviene un fattore dominante nel determinare l'eziologia delle infezioni urinarie nosocomiali. L'incidenza di patogeni come il *Proteus*, la *Klebsiella*, l'*Enterobacter*, la *Serratia* e lo *Pseudomonas*, così come gli *Staphylococcus aureus* e *epidermidis*, l'*Enterococcus faecalis* subisce un netto incremento, mentre l'*E. coli* viene ridimensionato sino a incidere per meno del 50% dei casi studiati.

I patogeni tradizionalmente associate con IVU stanno cambiando molte delle loro caratteristiche, soprattutto a causa della resistenza antimicrobica. L'eziologia delle IVU è influenzata anche da fattori dell'ospite che complicano UVI, come l'età, il diabete, lesioni del midollo spinale, o cateterizzazione. Di conseguenza, le UVI hanno un'eziologia più diversificata rispetto a quelle non complicate, e gli organismi che raramente sono causa di malattia in pazienti sani possono causare malattie importanti negli ospiti con patologie anatomiche, metaboliche o immunologiche (12).

Cranberry

Normalmente quando si parla di mirtillo si intende il *Vaccinium myrtillus*, comunemente chiamato mirtillo nero; esistono però altre specie appartenenti allo stesso genere *Vaccinium* tra cui il frutto che andremo a trattare: il *Vaccinium Macrocarpon*, in inglese Cranberry, da non confondere con il mirtillo rosso (*Vaccinium vitis-idaea*) anch'esso con proprietà terapeutiche.

Il Cranberry è un piccolo arbusto di origine nordamericana con caratteristiche botaniche molto simili al *V.*

myrtillus, cresce bene negli ambienti paludosi e viene coltivato su vaste aree di territorio a scopo alimentare.



Nel 1923, molto prima della scoperta degli antibiotici, alcuni medici americani prescrivevano già il cranberry per diminuire la ricorrenza delle infezioni urinarie, tra cui la cistite. (13) Si pensava allora che gli effetti fossero dovuti ad una acidificazione dell'urina provocata dagli acidi organici contenuti nel succo della pianta, questa ipotesi fu rifiutata alla fine degli anni '50, ma si sarebbe dovuto attendere il 1984 perchè gli effetti della pianta trovassero una spiegazione scientifica. Infatti è stato dimostrato e confermato successivamente che le proantocianidine (14, 15) contenute nel succo di cranberry sono un potente inibitore di adesione batterica. Quindi il mirtillo inibisce l'adesione del batterio patogeno *E. coli* alle cellule epiteliali dell'apparato urinario circa dell'80% riducendo così lo

sviluppo di UTI. (16, 17)

Il succo di mirtillo è anche in grado di ridurre l'aderenza cellulare da parte di batteri resistenti all'antibiotico trimetoprim-sulfametossazolo (18).

Autore	Cranberry giornaliero	UTI cranberry	UTI placebo	popolazione
Avorn 1994 ⁽¹⁹⁾	300ml	4%	7%	153 donne anziane
Kontiokari 2001 ⁽²⁰⁾	50ml succo cranberry	16%	36%	150 donne con UTI ricorrenti
Stothers 2002 ⁽²¹⁾	250ml * 3 1 capsula di succo concentrato	20% 18%	32%	150 donne con UTI ricorrenti
Barbosa-Cesnik 2011 ⁽²²⁾	250ml *2	20%	14%	319 donne con UTI acuta
McMurdo 2005 ⁽²³⁾	300ml	4%	7%	376 anziani
Waites 2004 ⁽²⁴⁾	2g di succo concentrato in capsule	38%	36%	48 vescica neurologica
McMurdo 2009 ⁽²⁵⁾	500mg estratto di cranberry in capsule	18%	10% con antibiotico trimethoprim	137 con UTI recente
Beerepoort 2011 ⁽²⁶⁾	500mg *2 estratto di cranberry in capsule	4%	1,8% con antibiotico trimetoprim-sulfametossazolo	221 donne

Una recente revisione della letteratura da parte di Cochrane (27) ha analizzato dieci studi per valutare l'efficacia dei prodotti a base di cranberry nella prevenzione delle infezioni del tratto urinario nelle popolazioni suscettibili. Sono stati inclusi dieci studi (n = 1049, cinque cross-over, cinque gruppi paralleli) nei quali si sono messi a confronto Cranberry e succo di mirtillo, mirilli freschi rispetto al placebo, compresse di mirilli rispetto al placebo in quattro studi (uno studio ha valutato due succhi di frutta e compresse mentre il succo e l'acqua sono stati valutati in sette studi). I prodotti a base di Cranberry hanno ridotto significativamente l'incidenza di infezioni del tratto urinario a 12 mesi (RR 0,65, IC 95% 0,46-0,90) rispetto al placebo / controllo.

In uno degli studi presi in considerazione dalla revisione, sono state prese in campione 153 donne anziane per un periodo di 6 mesi, un gruppo ha consumato 300ml al giorno di succo di cranberry, all'altro gruppo è stato consegnato un placebo di uguale aspetto e gusto. I campioni di urina presi periodicamente hanno rilevato la presenza batteriuria positiva nel 4% del gruppo trattato rispetto al 7% del gruppo di controllo. (19)

In un altro studio sono stati somministrati 50 ml di succo concentrato di cranberry al giorno per 6 mesi alle donne con UTI recidivante causata da Escherichia coli ed è stato rilevato che si è ridotta la recidiva di UTI sintomatica al 36% nel gruppo con placebo e al 16% nel gruppo trattato con il succo.(20)

In un altro studio sia il succo che le compresse di cranberry hanno mostrato una diminuzione statisticamente significativa del numero di pazienti con almeno un episodio di UTI sintomatica all'anno (al 20% e 18% rispettivamente) rispetto al placebo (al 32%). Inoltre il totale consumo di antibiotici è stato minore nei due gruppi di trattamento rispetto al placebo.(21)

Uno studio clinico controllato ha indagato se il succo di mirtillo fosse efficace nei confronti dei pazienti anziani ospedalizzati. Sono stati arruolati

376 pazienti, che hanno ricevuto 300 mg/die di succo di cranberry o un placebo per 3 mesi. Al termine della sperimentazione 21 pazienti hanno avuto almeno una infezione delle vie urinarie, di cui 14 nel gruppo placebo e 7 del gruppo trattato, con un minor numero in questo gruppo di infezioni causate dal batterio *Escherichia coli*. (23)

Uno studio clinico controllato ha paragonato l'effetto di un estratto di cranberry a quello del trimetoprim a basso dosaggio nella prevenzione delle infezioni vescicali ricorrenti in donne anziane. Sono state reclutate 137 donne che avevano avuto due o più episodi di infezione urinaria negli ultimi dodici mesi, sono stati loro assegnati da assumere 500 mg/die di estratto di cranberry o 100 mg/die di trimetoprim per 6 mesi. Al termine dello studio, per 25 pazienti del gruppo cranberry è stato necessario un trattamento con un antibiotico contro 14 pazienti del gruppo trimetoprim, con una differenza tra i due gruppi statisticamente poco significativa ($p < 0,084$). Lo studio mostra che un estratto di cranberry ottiene un effetto simile a quello del trimetoprim nella prevenzione delle infezioni ricorrenti vescicali (25).

Un altro studio randomizzato condotto in Olanda ha selezionato 221 donne per ricevere cotrimossazolo o capsule di mirtillo. Questo studio ha provato che gli antibiotici sono stati più efficaci delle capsule di mirtillo, ma sono risultati associati a un aumento della resistenza agli antibiotici. (26) Tuttavia, in un editoriale di accompagnamento, la dose di cranberry utilizzata nello studio è stata criticata per essere troppo bassa. (28)

C'è la convinzione diffusa che il succo di mirtillo possa curare le infezioni delle vie urinarie (IVU), tuttavia non ci sono prove conclusive né in vitro né in studi in vivo per confermare questa ipotesi. (29)

Vi sono evidenze che prodotti a base di cranberry possono prevenire riducendo l'incidenza delle infezioni del tratto urinario nelle donne con IVU ricorrenti, ma non sembrano essere di beneficio a persone che

necessitano di cateterismo urinario. (30) L'efficacia del mirtillo nelle persone anziane, invece, non è ancora stata dimostrata. Inoltre non è ancora molto chiaro quanto possano influire il metodo di somministrazione (succhi di frutta, compresse o capsule) e il dosaggio.

Nel gennaio 2011 è stato pubblicato un articolo (22) in cui si riporta che il trattamento con il cranberry non riduce il rischio di recidiva sintomatica rispetto al placebo.

È stato condotto un doppio trial randomizzato controllato sull'efficacia del cranberry confrontato con placebo sul rischio di ricorrenti IVU condotto su 319 studentesse con un' acuta IVU. I partecipanti sono stati seguiti fino ad una seconda UTI o per 6 mesi.

Nel complesso, il tasso di recidiva è stata del 16,9% e la distribuzione delle recidive è risultata simile tra i gruppi di studio: il gruppo mirtillo presenta un tasso di recidiva leggermente superiore (20,0% vs 14,0%). In conclusione bere 8 oz (250 ml) di succo cranberry due volte al giorno non ha diminuito l'incidenza nei 6 mesi in esame rispetto a bere placebo. Mentre gli autori riconoscono che studi precedenti hanno raggiunto conclusioni più favorevoli per quanto riguarda l'efficacia del succo di mirtillo, affermano che molti di questi studi non sono validi statisticamente. Essi hanno inoltre ipotizzato che la ragione per cui nei due gruppi erano simili tassi di recidiva potesse essere dovuto a: un ingrediente imprevisto che era presente anche nel gruppo placebo, forse acido ascorbico, o aver aumentato in entrambi i gruppi l'idratazione e quindi la frequenza urinaria, riducendo in tal modo la crescita batterica e sintomi lievi.

Le linee guida della American Congress of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) (31) nella terapia profilattica per donne non gravide con semplice cistite, indicano come primo trattamento l'utilizzo di antibiotici mentre riconoscono che cranberry potrebbe ridurre le recidive di IVU

sintomatiche ma ancora non sono stati rilevati parametri per un effetto terapeutico determinante.

Un'altra recente linea guida (32) sul trattamento delle infezioni urinarie ricorrenti ha catalogato l'utilizzo del cranberry come raccomandazione di grado D e livello 1 di evidenza, questo perchè le prove sull'efficacia dei prodotti di mirtillo per prevenire le UTI sono in conflitto e nessuna raccomandazione può essere stipulata a favore o contro il loro uso, pertanto comparare come possibile soluzione contro le recidive ma nel caso il medico decida di scegliere questa strada, è richiesto il consenso informato del paziente.

Nessuna linea guida ha raccomandato il succo di mirtillo come strategia preventiva per UTI ricorrenti ma, aneddoticamente, ai pazienti è spesso consigliato di provare succo di mirtillo per prevenire le UTI.

Il valore protettivo del succo di mirtillo contro i patogeni dell'UTI è sostenuto da un corpus significativo di dati provenienti da studi in vitro mentre gli studi pubblicati esaminando l'uso clinico del succo di mirtillo per la prevenzione delle IVU soffrono di un certo numero di difetti, tra cui piccola dimensione del campione, la mancanza di randomizzazione e un focus sulla popolazione geriatrica (33).

Anche se Barbosa-Cesnik et al (22) concludono che l'uso quotidiano di succo di mirtillo non ha portato a una diminuzione dell'incidenza di IVU ricorrenti in 6 mesi, alcuni autori di altri studi (34) commentano la loro posizione favorevole a una interpretazione più conservatrice, dal momento che lo studio era sottodimensionato per rilevare una differenza tra succo di mirtillo e placebo. Nei metodi, Barbosa-Cesnik et al, affermano che i loro calcoli erano basati su una dimensione del campione anticipato della percentuale di recidiva del 30%. Tuttavia, il tasso effettivo osservato nel braccio placebo è stata solo del 14%. Pertanto, un campione adeguato avrebbe richiesto l'iscrizione di 656 partecipanti.

Un altro fattore da notare è che altre popolazioni di donne possono

beneficiare del cranberry, infatti come afferma la revisione Cochrane (27) è stata osservata una significativa riduzione del numero delle UTI ricorrenti nelle donne con un numero di episodi >3 nell'anno precedente quindi potrebbe essere una strategia di prevenzione efficace solo in popolazioni ad alto rischio di recidiva.

Il costo medio annuale di profilassi è di \$ 624 per le compresse e \$ 1400 per il succo (21), un costo abbastanza elevato ma nel complesso si va a risparmiare sugli antibiotici e sui giorni di assenza dal lavoro per malattia. Tuttavia è una spesa non indifferente e il suo sapore risulta sgradevole a qualcuno, limitando così la sua utilità. Le capsule e le compresse offrono un'alternativa ragionevole, ma la loro composizione varia notevolmente a seconda del produttore e la compliance del paziente può essere scarsa. La decisione di utilizzare succo di mirtillo deve essere lasciata al paziente e al suo medico.

Probiotici

I fermenti lattici o probiotici sono microrganismi batterici vivi che hanno mostrato di avere effetti benefici sulla salute (35). L' integrazione della dieta con i fermenti lattici si è dimostrata in grado di alterare in modo favorevole la flora batterica intestinale (3, 36). I probiotici più comunemente utilizzati sono i Lattobacilli e i Bifidobatteri.

La composizione dei batteri presenti nell'intestino e quindi riscontrabile nelle feci può essere influenzata dalla dieta alimentare e da eventuali terapie con antibiotici.

Poiché le infezioni del tratto urinario sono strettamente correlate alla presenza di germi intestinali patogeni nelle vie urinarie, il rischio di avere infezioni delle vie urinarie potrebbe essere ridimensionata grazie alla somministrazione dei probiotici.

Il *Lactobacillus* costituisce parte integrante dell'ecosistema vaginale nella donna sana e rappresenta il principale meccanismo naturale di difesa contro lo sviluppo di microrganismi patogeni. Ciò si realizza principalmente attraverso la trasformazione, operata dai lattobacilli, del glicogeno delle cellule epiteliali in acido lattico, con abbassamento del pH vaginale a valori compresi tra 3,8 e 4,4, creando un ambiente acido che risulta ottimale per la crescita dei lattobacilli, ma sfavorevole per la crescita di microrganismi patogeni. Altri meccanismi di difesa da parte dei probiotici sono la propria capacità di aderire alle superfici delle cellule, impedendo ai patogeni di aderire e la produzione di sostanze che inibiscono la moltiplicazione degli agenti patogeni.

Uno studio (37) ha esaminato in vitro 15 specie di *Lactobacillus* per determinare la capacità di inibire la crescita e bloccare l'adesione dei batteri uropatogeni. *Lactobacillus crispatus* è la specie che ha dimostrato un'ottima capacità di bloccare l'adesione batterica. Dei batteri patogeni

testati, Klebsiella pneumoniae, Pseudomonas aeruginosa ed Enterococcus erano più suscettibili.

Autore	Probiotici giornaliero	UTI probiotici	UTI placebo	popolazione
Dani 2002 ⁽³⁹⁾	Lactobacillus rhamnosus	3%	6%	585 neonati
Akil 2006 ⁽⁴⁰⁾	Saccharomyces boulardii	6*10 ³ colonie di E.coli	385*10 ³ colonie di E.coli	24 bambini
Lee 2007 ⁽⁴¹⁾	Lactobacillus acidophilus	18%	22% con profilassi antibiotica	120 bambini
Stapleton 2011 ⁽⁴²⁾	Lactobacillus crispatus	15%	27%	96 donne con UTI ricorrenti
Kontiokari 2001 ⁽²⁰⁾	Lactobacillus rhamnosus	39%	36%	150 donne con UTI ricorrenti

Sono stati recentemente pubblicati alcuni studi che hanno dimostrato come i probiotici, somministrati per bocca, dopo aver colonizzato l'intestino sono in grado di raggiungere vivi e vitali le vie urinarie (38).

In un recente studio controllato, il frequente consumo di fermenti lattici contenenti probiotici ha protetto contro le infezioni ricorrenti del tratto urinario (3), le donne che hanno usato i latticini (yogurt, formaggio e latte) più di tre volte la settimana hanno avuto un rischio di infezione comparabile a chi utilizzava i probiotici meno di una volta a settimana. La somministrazione orale di probiotici ha portato benefici anche nella popolazione pediatrica: in uno studio RTC multicentrico (39), su un

campione di 585 neonati, un gruppo è stato trattato con *Lactobacillus rhamnosus*, l'altro con placebo. L'incidenza di infezioni del tratto urinario nel gruppo *Lactobacillus* è stato di 3,4 per cento rispetto al 5,8 per cento nel gruppo placebo, ma apparentemente non risulta essere statisticamente significativo.

I bambini sono particolarmente suscettibili alle infezioni del tratto urinario causato dalla migrazione batterica dal tratto intestinale. In uno studio (40) su bambini e adolescenti (14 maschi, 10 femmine; età 3-16) l'integrazione del probiotico *Saccharomyces boulardii* ha comportato una riduzione significativa di colonie di *E. coli* nelle feci. L'assunzione di *S. boulardii* una volta al giorno per cinque giorni ha comportato una diminuzione da una media di 384.625 colonie (misurate in g / ml di feci) prima del trattamento a una media di 6.283 dopo il trattamento.

Uno studio ha valutato in un anno, l'efficacia del trattamento con *Lactobacillus acidophilus* rispetto all'antibiotico profilassi con cotrimoxazolo (trimetoprim e sulfametossazolo) su una popolazione di 120 bambini con reflusso vescico-ureterale. L'incidenza delle infezioni delle vie urinarie sostanzialmente non differiva tra i trattati con probiotici (18%) rispetto a quelli trattati con antibiotico profilassi (22%). Lo studio ha dimostrato che l'antibiotico era ugualmente efficace del probiotico (41). Nelle giovani donne la somministrazione intravaginale di *Lactobacillus crispatus* per 10 settimane si è dimostrata efficace nel ridurre la ricorrenza delle infezioni delle vie urinarie 15% rispetto a quelle trattate con placebo. In particolare, l'incidenza delle infezioni delle vie urinarie è risultata del 15% nel primo gruppo rispetto al 27% nel secondo (42).

Kontiokari nel suo studio del 2001, ha concluso che l'ingestione orale di *Lactobacillus GG* (*L. rhamnosus*) non è efficace nel prevenire UTI, è stato somministrato 100 ml di succo di *L. GG* una volta al giorno 5 volte alla settimana per 1 anno, gli autori suppongono che l'inefficacia può essere

causata perché non sono stati in grado di indurre la colonizzazione *Lactobacillus* nella zona periuretrale (20).

La sostituzione delle Enterobatteriacee intestinali con Lattobacilli ridurrebbe il rischio di sviluppare le infezioni delle vie urinarie. Tale azione si esplicherebbe attraverso una modifica favorevole del pH genito-urinario, una inibizione della crescita dei germi e una attivazione del sistema immunitario del paziente affetto da infezioni urinarie ricorrenti (43).

Tuttavia, l'efficacia della somministrazione dei Lattobacilli nella riduzione dell'incidenza delle infezioni delle vie urinarie è stata testata in vivo da pochi studi di buona qualità. Ad oggi possiamo dire che i probiotici possono essere ugualmente efficaci degli antibiotici nel ridurre la ricorrenza delle infezioni delle vie urinarie nel medio-lungo termine. Sono necessari nuovi studi controllati e di buona qualità per confermare e valutare ulteriormente i risultati finora disponibili.

Acido ascorbico

La vitamina C viene sintetizzata dalle piante e da molti animali (anfibi, rettili, alcuni uccelli e Mammiferi) a partire dal glucosio. Tra i Mammiferi solo l'uomo, altri primati e la cavia non sono in grado di sintetizzarla per carenza della L-gulono-g-lattone ossidasi.

L'acido ascorbico è ampiamente distribuito in natura e può essere assimilato attraverso l'alimentazione, tuttavia la quantità può variare in funzione del grado di maturazione, delle condizioni di conservazione e trattamento prima del consumo.

Frutta e verdura sono le migliori fonti di vitamina C (vedi Tabella 2) (44).

Agrumi, pomodori e succo di pomodoro e patate sono tra le principali fonti di vitamina C inserite normalmente nella dieta (45). Altre fonti includono peperoni rossi e verdi, kiwi, broccoli, fragole, cavoli di Bruxelles e melone, particolarmente concentrata nel frutto di ciliegia amazzonica, l'acerola, dove sono contenuti 1677.6 mg di vitamina C in

100 g di frutto. (44,46,47). Anche se la vitamina C non è naturalmente

Alimento	Vitamina C (mg/100g)
1) Uva, succo, in cartone	340
2) Guava	243
3) Peperoncini piccanti	229
4) Ribes	200
5) Peperoni, rossi e gialli	166
6) Prezzemolo	162
10) Rughetta o rucola	110
12) Kiwi	85
13) Cavoli di Bruxelles	81
17) Cavolfiore crudo	59
18) Lattuga da taglio	59
19) Broccolo a testa crudo	54
20) Spinaci crudi	54
21) Fragole	54
22) Clementine	54
23) Cavoli di Bruxelles, cotti [bolliti in acqua distillata senza aggiunta di sale]	52
25) Tarassaco o dente di leone	52
26) Cavolfiore, cotto [in forno a microonde senza aggiunta di acqua e di sale]	50
27) Arance	50
28) Limoni	50
34) Pomodori, conserva	43
48) Melone	32
89) Patate crude	15
91) Mirtilli	15

Tab. 2 INRAN

Istituto Nazionale di Ricerca per gli Alimenti e la Nutrizione - Tabelle di composizione degli alimenti

presente nei cereali, viene aggiunta ad alcuni cereali per colazione. La vitamina C è, tra le vitamine, quella che va incontro a maggiore degradazione, può perdersi nel caso in cui questi alimenti vengano tenuti all'aria per molto tempo o dentro contenitori di metallo. La cottura può comportare perdita di vitamina (in taluni casi fino al 75%), perché l'acido ascorbico è solubile in acqua e viene distrutta dal calore (46,48). Tale fenomeno può essere ridotto adottando una cottura nell'acqua o al forno microonde. Fortunatamente molte delle maggiori fonti alimentari di vitamina C, come frutta e verdura, di solito sono consumati crudi. Mangiare cinque porzioni varie di frutta e verdura al giorno può fornire più di 200 mg di vitamina C.

I livelli di assunzione in Italia sono stati stimati in 120 mg nel Sud contro 103 mg nel Nord; gli alimenti che maggiormente contribuiscono all'assunzione di vitamina C e che sono responsabili di questa differenza sono le verdure a frutto ed in particolare i pomodori (45). Nell'anziano la fonte principale di vitamina C è rappresentata dalle arance e dai mandarini, seguiti dai pomodori (49).

L'integrazione di vitamina C sotto forma di acido ascorbico viene spesso raccomandata dai medici e farmacisti per prevenire le UTI (50); l'acido ascorbico rende l'urina acida, creando un ambiente inospitale per i batteri. Foxman e Chi, inoltre, hanno rilevato che la vitamina C, dalle importanti proprietà antiossidanti, è in grado di proteggere il tratto urinario prevenendo le infezioni. (51)

Autore	Acido ascorbico giornaliero	Effetto acido ascorbico	placebo	popolazione
Foxman Chi 1990 ⁽⁵¹⁾	questionario	protettivo	UTI 25%	108 donne
Bannwart 1981 ⁽⁵²⁾	2g * 3	Ph -0,18	/	20 donne
Hetey 1980 ⁽⁵³⁾	1g * 4	PH – 0,58	/	20 mielolesi
Castello 1996 ⁽⁵⁴⁾	500mg * 4	UTI 15% (2 su 13)	UTI 8% (1 su 13)	13 mielolesi
Ochoa-Brust 2007 ⁽⁵⁵⁾	100mg	UTI 13%	UTI 30%	110 donne in gravidanza
Genovese 2010	60mg acido ascorbico e 36mg proantocianidine	Riduzione adesività batterica 50,9%	Riduzione adesività batterica 0,29%	24 donne

In uno studio è stata presa in considerazione l'influenza dell'acido ascorbico (somministrato per via orale) sul pH urinario di 10 volontari sani e 10 pazienti con urina infetta. Durante un periodo di quattro giorni di indagini il pH urinario e la concentrazione di acido ascorbico nelle urine sono stati misurati rispettivamente cinque volte al giorno. Al secondo e terzo giorno per tre volte è stata data una dose di 2 g di acido ascorbico, mentre la dieta era sotto controllo tutti e quattro i giorni. Una correlazione tra la diminuzione del pH e la concentrazione di acido ascorbico è osservata solo se la concentrazione di quest'ultimo è superiore a 200 mg. La riduzione media del pH urinario tra i giorni con alimentazione di acido ascorbico e giorni senza è di -0,16 unità di pH per i volontari e -0,18 unità di pH per i pazienti. Pertanto, la vitamina C non può essere raccomandata per abbassare il pH delle urine alcalino. (52)

Un altro studio considera l'effetto dell'acido ascorbico sul pH nelle urine in pazienti con lesioni del midollo spinale e vescica neurogena. Sono stati somministrati acido ascorbico (1 g quattro volte al giorno) o placebo per cinque giorni in un crossover doppio cieco a 20 pazienti. Il Ph delle urine è stato misurato due giorni prima e durante la somministrazione di placebo o acido ascorbico. La riduzione media del pH urinario con l'acido ascorbico è stato di 0,58, ma questa riduzione non era statisticamente e clinicamente significativa. Solo 7 dei 20 pazienti hanno mostrato un pH urinario medio di 5,5 o meno durante il trattamento con acido ascorbico. Lo studio suggerisce che un dosaggio di acido ascorbico 1 g quattro volte al giorno non deve essere utilizzato per mantenere un pH acido urinario per il controllo delle infezioni delle vie urinarie in pazienti con lesioni al midollo spinale. (53)

Un secondo studio su pazienti mielolesi è stato effettuato qualche anno più tardi ed è stato disegnato per confrontare l'urina con valore basale di pH e il valore del pH delle urine dopo la somministrazione di placebo o acido ascorbico 500 mg / 6 h e non sono stati tenuti in considerazione la dieta e le cure mediche. Non è stata ottenuta nessuna diminuzione significativa del valore del pH nelle urine e nessun beneficio clinico dall'uso di acido ascorbico. (54)

L'assunzione giornaliera di 100 mg di acido ascorbico per tre mesi ha giocato un ruolo importante nella riduzione delle infezioni delle vie urinarie, migliorando il livello di salute delle donne in gravidanza. Lo studio è stato effettuato su 110 donne alla dodicesima settimana di gravidanza ad alto rischio di infezione urinaria e resistenza antibiotica.

La presenza di infezioni urinarie nel gruppo con acido ascorbico è stata 12,7%, significativamente inferiore a quello del gruppo placebo 29,1%. (55)

In un altro trial clinico, l'urina è stata raccolta da gruppi di volontari a seguito del consumo di acqua, acido ascorbico o integratori di cranberry.

Solo l'assunzione di acido ascorbico ha costantemente prodotto urine acide. Questi campioni di urina sono stati impiegati per studiare in laboratorio l'adesione di vari uropatogeni. Le urine dopo la somministrazione di acido ascorbico hanno ridotto l'aderenza di *Escherichia coli* e *Enterococcus faecalis*, ma non *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus epidermidis* e *Candida albicans*. (56)

Il dott. Carlo Genovese dell'università di Catania ha eseguito recentemente uno studio sperimentale crossover doppio cieco su 24 donne; è stata valutata l'attività inibente di un integratore in compresse contenente 120 mg di cranberry e vitamina C (36 mg di proantocianidine e 60 mg di acido ascorbico) sull'adesività di *Escherichia coli*.

Complessivamente, il trattamento con succo di mirtillo ha determinato una riduzione dell'indice di adesività batterica del 50.9%, contro solo lo 0.29% del placebo.

È stato osservato che quando *Escherichia coli* e *Pseudomonas aeruginosa* sono esposti alla combinazione di urina acidificata (pH 5-5,5) e nitriti, l'acido ascorbico aumenta l'effetto antibatterico. Questa azione è legata alla produzione di ossido nitrico e di altri derivati tossici prodotti durante la reazione. (57, 58).

Non ci sono ulteriori dati per supportare l'utilizzo di altre vitamine e oligoelementi per prevenire IVU (3, 59).

Alimenti acidificanti

Gli alimenti che mangiamo possono dare reazione acida, alcalina o neutra: il valore del pH è compreso tra 0 (molto acido) a 14,14 (molto alcalino). L'acqua pura è neutra e ha un pH 7,07; la frutta ha, in genere, un pH acido; l'ambiente dello stomaco è acido e varia da 1 a 1,6 molto acido. L'alcalinità favorisce la proliferazione batterica, mentre l'acidità, nella maggior parte dei casi, la contrasta.

Quando ingeriamo un determinato alimento questo può dare una reazione acida e quindi tendere a sottrarre sali minerali all'organismo; oppure una reazione basica con un'azione mineralizzante bilanciando o neutralizzando gli effetti degli acidi.

Non esiste un rapporto diretto tra un alimento dal sapore acido e la sua reazione nell'organismo. Bisogna distinguere tra alimenti acidi e acidificanti: molti cibi e bevande che risultano acidi alla lettura con il pHmetro, nell'organismo portano invece alla formazione di sali alcalini. Questo si verifica quando nei cibi sono presenti degli acidi deboli, come quelli della frutta (acido citrico, malico, tartarico), che nella digestione vengono ossidati formando acido carbonico, un altro acido debole che si dissocia facilmente, formando dei carbonati (per esempio carbonato di sodio, di potassio, di calcio).

Per esempio, il succo d'arancia può avere un pH 4,5, mentre una spremuta fresca può arrivare anche a pH 3,57. Nonostante tali valori, sono considerati alcalinizzanti.

Molti processi metabolici che ci mantengono in vita, trasformando gli alimenti e l'ossigeno in energia, producono scorie acide. Queste ultime vengono eliminate tramite sistemi di compenso che sono in grado di rimuovere piccoli carichi acidi attraverso i polmoni, il fegato, i reni e la pelle. Una buona funzionalità dei reni permette di eliminare le sostanze acide attraverso le urine, ma bisogna considerare che quando le quantità di scorie superano quelle che il nostro organismo è in grado di eliminare, spesso a causa di un problema patologico (es: ridotta funzionalità renale e

insufficienza respiratoria), insorge l'acidosi metabolica, ovvero un sovraccarico di sostanze acide immagazzinate in alcuni tessuti, in attesa di essere smaltite con un rischio di una successiva sofferenza fisiopatologica. (66,67)

Così, prendendo in considerazione l'effetto della dieta alimentare sul pH delle urine, può risultare in una interpretazione più ampia di quest'analisi dei dati, che ci sia un collegamento tra nutrizione (ad esempio, alimenti funzionali) e la suscettibilità di UTI.

La letteratura più recente in materia di nutrizione clinica si è soffermata in più occasioni sulla valenza alcalinizzante o acidificante dei cibi.

È possibile calcolare il carico potenziale dell'acido renale, chiamato anche PRAL (Potential Renal Acid Load) che consente una previsione appropriata degli effetti della dieta alimentare sull'acidità delle urine. (68)

$$PRAL = 0.49 * \text{protein (g)} + 0.037 * \text{phosphorus (mg)} - 0.021 * \text{potassium (mg)} - 0.026 * \text{magnesium (mg)} - 0.013 * \text{calcium (mg)}$$

Uno studio su larga scala ha infatti evidenziato la correlazione fra il pH urinario ed il PRAL della dieta della settimana precedente, suggerendo l'uso del pH urinario quale metodo di controllo di variazioni nel consumo di frutta e verdura da parte dei pazienti analizzati. (69) Il carico acidificante o alcalinizzante dell'alimentazione agisce tendenzialmente sul lungo periodo.

Il valore del PRAL viene ottenuto con un calcolo sulla composizione chimica di 100g dell'alimento.

Il carico potenziale di acido renale assume segno positivo per i cibi

acidificanti, negativo per quelli alcalinizzanti.

La tabella sul PRAL degli alimenti contiene valori esemplificativi poiché il numero finale è fortemente influenzato dalle proprietà dell'alimento stesso e dai fattori ambientali a cui è stato sottoposto.

Verdure e ortaggi PRAL		Frutta PRAL	
Asparagi	-2,7	Arance	-3,6
Broccoli	-5,1	Mele	-1,9
Carciofi	-7,2	Banane	-6,9
Carote	-4,2	Mirtilli	-6,5
Cavolfiore	-5,6	Succo di limone	-2,5
Cavolini di bruxelles	-8,3	Mandorle	0,8
Finocchi	-7,5	Noci secche	6,7
Funghi	-4,0	Nocciole	-4,9
Indivia	-7,9		
Lattuga	-4,9		
Melanzane	-2,9		
Patate	-10,3		
Peperoni	-3,8		
Pomodori	-5,4		
Zucca gialla	-5,9		
Legumi PRAL		Cereali e derivati PRAL	
Lenticchie	-2,2	Avena	9,3
Ceci	-1,5	Riso brillato	2,7
Fagioli	-12,0	Riso integrale	4,8
		Mais dolce in scatola	-1,5
		Crusca di frumento	8,2
		Pasta	6,5
Carne PRAL		Pesce PRAL	
Tacchino fesa	10,2	Merluzzo surgelato	7,8
Pollo petto	10,5		

Maiale	10,2	
Vitello filetto	9,5	
Latte e latticini PRAL		Alimenti vari PRAL
Latte	0,2	Cioccolato fondente 0,6
Yogourt	0,1	Cacao in polvere -32,7
Mozzarella	16,9	Cioccolato al latte -3,8
Parmigiano	23,2	
<p>I valori definiscono il potenziale di acidosi renale (PRAL) espresso come mEq/100g di alimento. Il carico potenziale di acido renale assume segno positivo per i cibi acidificanti, negativo per quelli alcalinizzanti.</p>		

Si è potuto notare che ciò che influenza la non-proliferazione dei batteri urinari è l'impiego di diete ad elevato residuo acido. Infatti queste sostanze acide abbassano il pH urinario e, di conseguenza, non consentono ai batteri di aderire alle cellule epiteliali e di svilupparsi. Il nostro organismo da solo provvede ad attuare tale difesa: il pH delle urine è più basso al mattino rispetto alla sera, perchè durante il sonno la riduzione della ventilazione polmonare determina acidosi respiratoria. Si registrano inoltre valori di pH urinario più bassi nel digiuno rispetto ai periodi post-prandiali, ma talvolta può non essere sufficiente.

Quindi, allo scopo di prevenire le UTI, è opportuno aumentare gli alimenti a residuo acido e diminuire quelli a residuo alcalino.

L'acidificazione delle urine con particolari alimenti dietetici è già stata consigliata in passato come terapia per ridurre il rischio di IVU.

Gli additivi alimentari, secondo Kalhoff (70) venivano già usati nel periodo precedente agli antibiotici per questo scopo, e in parte utilizzati ancora

oggi, specialmente in pazienti con un elevato rischio di recidiva, includono metionina (71), metenamina (formazione di formaldeide nelle urine acide) (72), vitamina C (73), e succo di cranberry per l'acidificazione delle urine, ma in particolare per la riduzione dell'aderenza batterica alle cellule uroepiteliali (14).

Solo recentemente è stata presentata l'acidificazione delle urine come una "nuova strategia terapeutica" per il trattamento delle UTI causate da batteri denitrificatori.

È stato osservato che quando *Escherichia coli* e *Pseudomonas aeruginosa* sono esposti alla combinazione di urina acidificata (pH 5-5,5) e nitriti, l'acido ascorbico aumenta l'effetto antibatterico. Questa azione è legata alla produzione di ossido nitrico e di altri derivati tossici prodotti durante la reazione. (74, 75).

Kontiokari nell'articolo in risposta a Kalhoff (76) sostiene che gli studi esaminati nella sua revisione non abbiano evidenziato che l'acidificazione delle urine abbia un ruolo importante nella prevenzione delle infezioni delle vie urinarie in confronto al cranberry, inoltre ricorda che l'effetto del mirtillo nella prevenzione delle IVU non è risultata correlata a pH urinario ma alla riduzione dell'aderenza batterica sulle cellule uroepiteliali. (16)

Bisogna, infine, sottolineare che queste raccomandazioni coadiuvano la terapia medica consigliata e non la sostituiscono; l'impiego però può aiutarci a prevenire le UTI.

Idratazione

La crescita batterica nelle vie urinarie di solito è impedita da fattori dell'ospite tra cui l'eradicazione batterica dal tratto urinario e il flusso di muco.

L'eradicazione batterica dal tratto urinario è in parte dipendente dal flusso di urina e della frequenza minzionale. Pertanto, sembra logico ipotizzare un legame tra assunzione di liquidi e il rischio di infezioni del tratto urinario (UTI). Tuttavia, i dati sperimentali e clinici su questo argomento sono contrastanti. (3, 60) Gli studi sperimentali riguardanti gli effetti del consumo di acqua sulla suscettibilità e il corso di infezioni del tratto urinario sono stati prevalentemente eseguiti negli anni '60 e '70. Nonostante le molte questioni aperte, non c'è stata una continua ricerca in questo campo.

Solo pochi studi clinici con risultati contraddittori sono disponibili sull'influenza di assunzione di liquidi rispetto al rischio di IVU. Una spiegazione per l'incoerenza tra i dati potrebbe essere l'incertezza sulla quantità esatta di liquidi da assumere, che è stato registrato per lo più in questionari. (60)

L'idratazione riduce l'azione irritativa causata da urine troppo concentrate e assicura una maggiore e continua eliminazione dei batteri presenti nelle vie escrettrici.

Inoltre, garantisce anche un corretto funzionamento dell'organo imputato al riassorbimento, cioè il colon. Infatti, un intestino regolare difficilmente favorisce la proliferazione dei batteri fecali, spesso responsabili della batteriuria e quindi della cistite. È indicata in questi casi l'introduzione di adeguati apporti di cibi ricchi di fibre.

L'incremento della diuresi comporta un miglioramento del flusso ematico a livello della midollare del rene, con diminuzione dell'osmolarità e il potenziamento delle difese contro i batteri. Nell'intervallo fra le minzioni il continuo rifornimento di nuova urina dagli ureteri assicura la progressiva diluizione della carica batterica comunque giunta in vescica.

È essenziale che le minzioni siano complete senza residuo e non eccessivamente diradate nel tempo poiché il ristagno dell'urina all'interno della vescica è un importante fattore predisponente che permette ai batteri di proliferare più facilmente; anche per questo motivo è importante bere molta acqua nell'arco della giornata, a scopo terapeutico complementare.(61,62)

Una soluzione per prevenire disturbi alle vie urinarie è quella di mantenerle pulite attraverso una corretta e costante idratazione, meglio se con un'acqua altamente diuretica, come quelle "minimamente mineralizzate", con un residuo fisso a 180° inferiore a 50 mg/L.

Bailey in un articolo del 1994 (63) afferma che molte donne con IVU ricorrenti vengono aiutate facendo in modo che abbiano un apporto di liquidi di almeno 2 litri al giorno. Questa è una delle poche indicazioni riguardanti la quantità di liquidi da assumere per aumentare la frequenza urinaria.

Uno dei sintomi della cistite è l'aumento delle minzioni: un meccanismo di difesa per ridurre la carica batterica all'interno della vescica. In caso di infezione già in atto quindi è importante assumere liquidi per permettere all'urina di avere un volume sufficiente per creare lo stimolo urinario e lavare meglio le vie urinarie; quando si parla di prevenzione invece occorre semplicemente assumere la giusta quantità di liquidi giornalmente (1000-1500 ml / die), infatti nei numerosi studi si evidenzia che chi è soggetto a infezioni ricorrenti spesso non assume regolarmente liquidi (<500 ml / die) facilitando così la proliferazione batterica, non ci sono prove scientifiche, ne tanto meno raccomandazioni, che dimostrano che bere 2 litri o più a scopo preventivo contro le recidive sia efficace. (32)

Per chi ha difficoltà a bere acqua, si possono aggiungere tisane o camomille leggere. Non ci sono studi rilevanti che dimostrano l'efficacia delle tisane pertanto il beneficio maggiore è dovuto ad un maggiore introito di liquidi.

Alcuni studi effettuati in vitro hanno dimostrato che il tè verde e il tè nero svolgono un'azione sinergica con alcuni antibiotici nei confronti di *Escherichia coli*. (64,65)

Uva ursina

La pianta di uva ursina è un basso arbusto sempreverde le cui bacche sono molto amate dagli orsi, da cui il nome "Uva ursina". Tuttavia, sono le foglie che vengono usate in medicina.

L'uva ursina ha una lunga storia di utilizzo per le vie urinarie sia in America che in Europa. Fino allo sviluppo di antibiotici sulfamidici, la sua principale componente attiva, l'arbutina, è stata frequentemente prescritta dai medici come trattamento per le infezioni vescicale e renali.

Sembra che l'arbutina contenuta nelle foglie di uva ursina subisca un processo di idrolisi da parte della flora intestinale, tale processo porta alla formazione di un'altra sostanza, l'idrochinone che, dopo il suo assorbimento viene coniugato a livello epatico come glucuronide e solfato per venire poi escreto attraverso i reni.(77) L'idrochinone giunto in vescica agisce poi come antisettico.

C'è molta contraddizione nella letteratura sull'idoneità dell'arbutina per la terapia delle infezioni urinarie: questo è causato da una scarsa conoscenza del meccanismo di azione e, di conseguenza, l'uva ursina viene spesso applicata in modo inefficiente dando risultati diversi. (77)

In uno studio non controllato, sono stati raccolti campioni di urine di volontari sani 3 ore dopo la somministrazione di 0.1 o 1.0g di arbutina, e sono stati comparati a 20 composti antibatterici su 74 ceppi batterici, inclusi *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa* e



631. *Arctostaphylos Uva-ursi* Spr.
Bearberry.

Staphylococcus aureus. Solo l'arbutina di 1g si è mostrata attiva su tutti i ceppi. (78)

Nonostante il decotto di uva ursina mostri una attività battericida relativamente bassa, essa aumenta in maniera significativa la idrofobicità delle specie microbiche testate in vitro, incluso l'E. coli. Potrebbe quindi influenzare le caratteristiche adesive dei batteri. (79)

La Cooperativa Europea scientifico Fitoterapia (ESCOP) è un'organizzazione scientifica con il compito di regolamentare l'utilizzo delle erbe tra i paesi europei. L'ESCOP raccomanda l'uva ursina per "le infezioni non complicate delle vie urinarie come cistiti quando il trattamento antibiotico non è considerato essenziale." (80)

Raccomandazioni europee indicano che il dosaggio di l'uva ursina deve essere regolato per fornire 400 a 800 mg di arbutina al giorno. Purtroppo, l'idrochinone è anche una tossina del fegato, cancerogeno e irritante. (81-84) Per questo motivo, l'uva ursina non è raccomandata per un uso a lungo termine: la pianta non deve essere utilizzata per più di 2 settimane consecutive, e non più di 5 volte l'anno.(80)

Nonostante questa raccomandazione, è stata prodotta poca ricerca sugli effetti dell'uva ursina. (84)

Uno studio ha utilizzato l'uva ursina per la prevenzione delle infezioni della vescica, eseguito in doppio cieco su 57 donne per un anno. (81) Ad un gruppo è stata assegnata una dose standard di uva ursina (in combinazione con la foglia di dente di leone, destinata a promuovere il flusso di urina), mentre il secondo gruppo ha ricevuto il placebo. Nel corso dello studio, nessuna delle donne trattate con uva ursina ha sviluppato una infezione della vescica, mentre 5 delle donne non trattate hanno avuto un'infezione. Tuttavia, la maggior parte degli esperti non crede che il trattamento continuo con uva ursina sia una buona idea e ritiene questo studio contrastante.

Come è stato notato sopra, l'idrochinone è tossico e per questo motivo la

maggior parte degli esperti raccomanda che l'uva ursina non debba essere utilizzata per più di un paio di settimane.

In caso di assunzione di uva ursina a scopi fitoterapici, viene generalmente raccomandato di non assumere sostanze che svolgano un'azione acidificante delle urine in quanto si potrebbe verificare una diminuzione dell'efficacia antimicrobica. D'altra parte, uno studio condotto su alcuni volontari ha mostrato che un processo di alcalinizzazione delle urine non ha portato alcun incremento particolare nell'attività antisettica svolta dall'idrochinone (85). Risulterebbe quindi inutile il consiglio, che spesso viene dato, di assumere bicarbonato di sodio in associazione all'uva ursina allo scopo di creare le condizioni opportune di pH urinario. Tra l'altro, in linea generale, per prevenire le diverse infezioni delle vie urinarie si suggerisce un'acidificazione delle urine e non il contrario.

Alimenti da evitare

Uno studio ha utilizzato vari ioni minerali, già noti per aver la capacità di influenzare l'interazione tra le cellule, per verificare l'influenza di essi sull'aderenza batterica alle cellule uroepiteliali, mentre la maggior parte degli ioni esaminati non ha avuto effetto sull'aderenza, gli ioni di calcio hanno aumentato significativamente l'aderenza batterica. È stato dimostrato in vitro che quando la concentrazione di calcio è superiore ai livelli che si trova normalmente nelle urine, c'è un aumento significativo dell'aderenza batterica..(86) Inoltre si è constatato che se l'alimentazione orale è stata integrata con del calcio in eccesso vi è un aumento della escrezione di calcio nelle urine, un corrispondente aumento dell'aderenza batterica e un potenziale maggiore per le infezioni del tratto urinario, anche se, l'aggiunta di calcio nel latte, non ha evidenziato nessuna associazione tra assunzione di calcio e il rischio di UTI, secondo lo studio Kontiokari. (3)

Lo studio condotto da Katikaneni ha rilevato che la supplementazione di vitamina D aumenta il rischio UTI del 76% nei neonati, con un rischio relativo di 1,76 (1,07-2,91, $p < .05$). Tuttavia, solo la formula lattanti ha mostrato un aumentato rischio di IVU dopo supplementazione di vitamina D.(87)

Favoriscono lo sviluppo di UTI le bevande zuccherate e contenenti saccarosio aggiunto, dati evidenti quando analizzati separatamente, ma che scompaiono nel modello multivariato, può semplicemente riflettere il fatto che questi prodotti sono consumati come alternative ai succhi di frutta freschi. (3)

Nella fase acuta dell'infezione alle basse vie urinarie viene spesso consigliato di evitare i cibi acidificanti, speziati e molto piccanti, alcool e caffè per ridurre i sintomi. Le sostanze tossiche vengono eliminate con l'urina. Sulle pareti già irritate della vescica, un'urina più acida aumenta la sintomatologia provocando bruciore e dolore ancora più intenso.

Non sembra però che quest'ultimi alimenti abbiano un ruolo sulla prevenzione delle UTI, uno dei pochi studi in questione risale al 1985 dove attraverso un'indagine per individuare i fattori di rischio ha rilevato che su 25 persone con UTI, i bevitori abituali di caffè erano 20 e 21 facevano uso di birra e vino (88). Ma visto il numero ridotto del campione, il risultato non è statisticamente significativo.

Conclusioni

Durante questa ricerca sono stati presi in considerazione gli elementi che potrebbero influire positivamente o negativamente al fine di prevenire le infezioni del tratto urinario. Sono stati valutati studi sulla funzione del cranberry, probiotici, acido ascorbico, alimenti acidificanti, uva ursina e l'idratazione, ognuno di questi elementi ha mostrato di possedere pro e contro nella prevenzione delle infezioni del tratto urinario.

Gli studi sul cranberry presi in considerazione, hanno valutato sia succo fresco che capsule, ma la concentrazione e la quantità minima necessaria ancora non sono state stabilite. Quello che però emerge è la tipologia di paziente: le donne con UTI ricorrenti hanno subito un maggior vantaggio dall'assunzione di cranberry come sostengono alcuni autori (89). Non importa quante persone avranno un'UTI ma il numero effettivo di infezioni nell'arco di un anno, nelle popolazioni con un alta frequenza di UTI (20,21), è dimostrata l'efficacia del cranberry, raggiungendo in alcuni casi la riduzione del 50% delle infezioni in un anno rispetto al placebo.

L'articolo pubblicato da Avorn (19) viene citato da moltissimi produttori di cranberry sostenendo che lo studio dimostra l'efficacia del prodotto riducendo le infezioni del 50%. Analizzando i risultati è possibile notare che si tratta di numeri non significativi: 4% di infezioni nel gruppo cranberry e 7% nel gruppo placebo, inoltre la popolazione selezionata per questo studio è composta da donne di età media di 78 anni senza controlli di precedenti UTI. I dati epidemiologici dicono che in tale popolazione il rischio di UTI è intorno al 5%, quindi lo studio rileva una leggera diminuzione del numero di infezioni in seguito all'assunzione di cranberry, tale differenza non giustifica però la martellante campagna pubblicitaria basata sullo studio di Avorn.

Il Cranberry è uno dei dieci rimedi a base di erboristeria più venduti negli Stati Uniti. Dal momento che non ha un sapore gradevole ed è molto costoso (16 euro/L), è evidente che esiste un forte interesse a che vengano pubblicati e pubblicizzati studi a favore, per mantenere attive le

vendite.

Nel 2011 si è molto parlato dello studio condotto da Barbosa-Cesnik (22) che ritiene il cranberry non adatto a prevenire le UTI: i suoi dati sono 20% del gruppo cranberry e 14% del gruppo placebo. Questo studio è ritenuto importante perchè strutturato come trial randomizzato e controllato e sostiene e dimostra l'inefficacia del cranberry a discapito dei numerosi studi che sostenevano il contrario. Le linee guida sulla prevenzione, non avendo certezze sull'efficacia del cranberry per i risultati contrastanti degli studi, hanno declassato il cranberry a raccomandazione di grado D e livello 1 di evidenza ponendo l'obbligo a richiedere il consenso informato al paziente per informarlo sul dubbio dell'efficacia. (31, 32)

Barbosa-Cesnik e il suo team sostengono però che questo risultato potrebbe essere spiegato con l'inserimento di acido ascorbico (vitamina C) nel succo placebo. Come si è potuto notare, anche l'acido ascorbico ha il suo ruolo nella prevenzione e se la sua efficacia è dimostrata, il placebo somministrato può aver alterato i risultati, poiché, in caso di inefficacia del cranberry ci saremmo aspettati un risultato paritario rispetto al placebo. In alternativa, come si discute a lungo nel documento, è possibile che nel succo placebo sia stato incluso un altro ingrediente, o che il succo regolarmente potabile (attivo o placebo) o qualche altro aspetto del protocollo abbia diminuito la ricorrenza.

Tuttavia è estremamente difficile creare un succo placebo di acidità simile a succo di mirtillo che non contiene acido ascorbico. Quindi, finchè non ci sono altri studi di grandi dimensioni, in doppio cieco che utilizzano capsule rispetto al placebo, sembra improbabile stabilire con certezza se il cranberry è efficace nel prevenire le UTI.

Tale incertezza è dovuta ai contrastanti risultati degli studi fin qui evidenziati, il cranberry non ha dimostrato di essere efficace come trattamento per un'infezione del tratto urinario esistente, ma ci sono alcune evidenze che il mirtillo può aiutare a prevenire le infezioni del tratto

urinario. La prova non è definitiva e sono in corso ulteriori ricerche; alcune di esse pubblicheranno i risultati già nel 2012.

Gli studi sui probiotici si sono mostrati efficaci soprattutto a lungo termine, andando a modificare il pH vaginale, spesso terreno di coltura di patogeni rendendolo un ambiente poco adatto alla proliferazione degli altri batteri e andando ad interferire sul passaggio dal retto all'uretra.

I probiotici sono una categoria di batteri benefici sulla salute e quelli analizzati dagli studi sono: *Lactobacillus rhamnosus*, *Saccharomyces boulardii*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus crispatus*. I probiotici sono efficaci soprattutto contro infezioni causate da *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus* e *Escherichia Coli*. La maggior parte degli studi sono stati eseguiti in vitro, sono pochi quelli in vivo di buona qualità e sono necessari ulteriori risultati per confermare la sua efficacia contro le infezioni urinarie.

La vitamina C riduce il pH delle urine: l'acidificazione delle urine è un ottimo fattore preventivo. Infatti le urine acide non consentono ai batteri di aderire alle cellule epiteliali e, quindi, di proliferare. L'acidificazione avviene già fisiologicamente nel nostro organismo con il digiuno notturno ma talvolta non è sufficiente e necessita di un supporto con un'alimentazione mirata.

Il PRAL è un valore che ci permette di calcolare il carico potenziale dell'acido renale, che consente una previsione appropriata degli effetti della dieta alimentare sull'acidità delle urine una volta che l'alimento è stato assimilato dall'organismo. Ciò permette di equilibrare la dieta perchè non sempre un alimento con sapore acido è anche acidificante.

Durante un'inflammatione in atto l'utilizzo di alimenti acidificanti è sconsigliato perchè il pH delle urine troppo basso andrebbe a irritare il tessuto epiteliale.

L'idratazione riduce l'azione irritativa causata da urine troppo concentrate, assicurando una maggiore e continua eliminazione dei batteri presenti nelle vie escrettrici. Tuttavia bere più di due litri al giorno a scopo preventivo potrebbe causare altri problemi nel tempo. Quando si parla di prevenzione occorre semplicemente assumere la giusta quantità di liquidi giornaliera, mentre nel trattamento l'aumento dei liquidi introdotti è una delle prime soluzioni adottate: l'acqua è un ottimo coadiuvante nel depurare le vie urinarie.

L'uva ursina è risultata molto efficace contro numerosi batteri tra cui: *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Staphylococcus aureus*.

La sua efficacia riguarda la capacità di un suo principio di raggiungere le vie urinarie e di conservare la sua proprietà antisettica.

Ma la sua tossicità ne limita l'utilizzo a lungo termine, rendendola più adatta ad un trattamento acuto piuttosto che preventivo.

L'automedicazione è sempre più di moda. Il termine, che gli esperti preferiscono al più popolare ma ambiguo "medicina fai-da-te", indica l'abitudine ad affrontare autonomamente i propri piccoli problemi di salute. Tuttavia, l'autogestione della salute non è né facile né priva di rischi e non può trasformarsi in un'automedicazione selvaggia, magari influenzata dalle campagne pubblicitarie sempre pronte a promettere effetti miracolosi dei propri prodotti pur di incrementare le vendite.

Le persone cercano di informarsi da sole sui rimedi e le possibili cure contando sul passaparola e fonti poco attendibili che potrebbero non essere affidabili o del tutto errate. Sul web vengono diffuse informazioni contrastanti tra loro e confuse, prive di fondamenta scientifiche che spesso causano la mal interpretazione del concetto cura e prevenzione. Ciò senza il consulto di un medico competente, porta ad un uso scorretto di medicinali e sostanze.

L'informazione sembra infatti il nodo centrale della questione: per curarsi

da sé senza correre rischi vi sono regole precise che paradossalmente rilanciano il ruolo delle figure sanitarie come supporto importante nel processo di educazione del futuro "paziente autogestito".

Per questo motivo bisogna motivare il paziente a rivolgersi sempre a figure competenti quali possono essere il medico, il farmacista e l'infermiere. I campi dell'assistenza infermieristica come stabilito dal profilo professionale D.M. 739/94, comprendono la prevenzione, la riabilitazione, la cura e l'ambito palliativo; per questo motivo l'infermiere è un professionista della salute che, con il suo percorso formativo e il continuo aggiornamento, può aiutare il paziente a prevenire le UTI con una corretta alimentazione tramite l'informazione e l'educazione.

L'abuso e l'utilizzo inappropriato degli antibiotici hanno contribuito alla comparsa di batteri resistenti. Il problema è ulteriormente aggravato dalla auto-prescrizione di antibiotici da parte di individui che ne assumono senza la prescrizione di un medico qualificato. Nel 2009 un'indagine statistica ha evidenziato l'Italia come paese con il consumo maggiore di antibiotici, su un campione di 1039 il 57% ha dichiarato di aver usato antibiotici l'anno precedente, contro una media europea del 40%. A questo valore si affianca l'utilizzo degli antibiotici contro l'influenza, un utilizzo improprio che va contro alle indicazioni terapeutiche di questi farmaci, in Italia il 23% ha ammesso di aver preso antibiotici proprio per combattere raffreddore e influenza, e il 47% dei totali intervistati crede che sia efficace come rimedio. (92)

Questo uso improprio di antibiotici contribuisce allo sviluppo di resistenze batteriche che negli anni sta diventando un fattore sempre più importante.

In Iran su 96 ceppi di E.Coli, responsabile di cistite e pielonefrite, è stato osservata una resistenza fino all'80% dei ceppi con gli antibiotici (amoxicillina e cefalosporine).

Ciò è dovuto all'aumento di resistenza tra i comuni uropatogeni e all'escrezione rapida dal tratto urinario. Dati provenienti da antibiogrammi

e profili di sensibilità hanno dimostrato un allarmante aumento della prevalenza di resistenza al trimetoprim-sulfametossazolo, fino al 30% nel alcune popolazioni (90, 91).

L'uso e spesso l'abuso di antibiotici sta sempre più acquistando rilevanza. Per questa ragione, la possibilità di utilizzare una sostanza ben tollerata tramite l'alimentazione che espliciti un effetto antimicrobico con meccanismi d'azione differenti dagli antibiotici classici, può essere considerata, a tutti gli effetti, una risorsa importante da non sottovalutare, in particolare per le persone con problemi nell'assunzione di antibiotici.

BIBLIOGRAFIA

1. Foxman B. Epidemiology of urinary tract infections: incidence, morbidity, and economic costs. *Am J Med* 2002; 113 Suppl 1A:5S-13S.

2. Moller LA, Lose G, Jorgensen T. The prevalence and bother someness of lower urinary tract symptoms in women 40-60 years of age. *Acta obstet Gynecol Scand* 2000; 79: 298-305.
3. Kontiokari T. Dietary factors protecting women from urinary tract infection. *American Journal of Clinical Nutrition* 2003; 77: 600-604.
4. Nicolle LE. Asymptomatic bacteriuria in the elderly. *Infect Dis Clin North Am* 1997;11:647-662.
5. Ronald AR, Nicolle LE, Stamm WE. Urinary tract infection in adults: research priorities and strategies. *International Journal of Antimicrobial Agents* 2001; 14: 343-348.
6. Ferri C., Marchetti F., Nickel J.C., Naber K.G. Prevalence and clinical management of complicated urinary tract infections in Italy: a prospective multicenter epidemiological study in urological outpatients. *J. Chemother* 2005;17:601-606.
7. Nicolle LE, Urinary Tract Infections in Long-Term-Care Facilities. *Infection Control and Hospital Epidemiology* 2001; 22: 167-175.
8. Monane M, Gurwitz JH, Lipsitz LA, Glynn RJ, Choodnovskiy I, Avorn J. Epidemiologic and diagnostic aspects of bacteriuria: a longitudinal study in older woman. *J Am Geriatr Soc* 1995; 43:618-622.
9. Nicolle LE, Prospective randomized comparison of therapy and no therapy for asymptomatic bacteriuria in institutionalized women. *Am J Med* 1987; 83:27-33.
10. Nicolle LE. Bacteriuria in elderly institutionalized men. *N Engl J Med* 1983; 309:1420-1426.
11. Alvarez S, Shell CG, Woolley TW, Berk SL, Smith JK. Nosocomial infections in long-term facilities. *J Gerontol* 1988;43:M9-M17.
12. Ronald AR. The Etiology of Urinary Tract Infection : Traditional and Emerging Pathogens uncomplcates urinary tract. *DiseaseMonth* 2002; 49: 14S-19S.
13. Yarnell E. Botanical medicines for the urinary tract. *World J. Urol.* 2001;20(5):285-293.
14. Lowe FC, Fagelman E. Cranberry juice and urinary tract infections: what is the evidence? *Urology* 2001; 57:407-13.

15. Howell AB, Reed JD, Krueger CG, Winterbottom R. A-type cranberry proanthocyanidins and uropathogenic bacterial anti-adhesion activity. *Phytochemistry* 2005; 66(18):2281-91.
16. Sobota AE. Inhibition of bacterial adherence by cranberry juice: potential use for the treatment of urinary tract infections. *J Urol* 1984; 131(5):1013-6.
17. Howel A. B. et al. Inhibition of the adherence of P fimbriated *Escherichia coli* to uroepithelial cell surfaces by proanthocyanidin extracts from cranberries. *N Engl J Med* 1998; 339:1085-1086.
18. Howell AB, Foxman B. Cranberry juice and adhesion of antibiotic-resistant uropathogens. *JAMA* 2002; 287:3082-3083.
19. Avorn J, Monane M, Gurwitz JH, Glynn RJ, Choodnovskiy I, Lipsitz LA. Reduction of bacteriuria and pyuria after ingestion of cranberry juice. *JAMA* 1994;271(10):751-4.
20. Kontiokari T, Sundqvist K, Nuutinen M, et al. Randomised trial of cranberry-lingonberry juice and *Lactobacillus GG* drink for the prevention of urinary tract infections in women. *BMJ* 2001; 322:1571-1573.
21. Stothers L. A randomized trial to evaluate effectiveness and cost effectiveness of naturopathic cranberry products as prophylaxis against urinary tract infection in women. *Can J Urol* 2002; 9:1558–1562.
22. Barbosa-Cesnik C, Brown MB, Buxton M, et al. Cranberry juice fails to prevent recurrent urinary tract infection: results from a randomized placebo-controlled trial. *Clin Infect Dis*. 2011;52:23–30.
23. McMurdo ME, Bissett LY, Price RJ, et al. Does ingestion of cranberry juice reduce symptomatic urinary tract infections in older people in hospital? A double-blind, placebo-controlled trial. *Age Ageing* 2005;34:256-
24. Waites KB, Canupp KC, Armstrong S, DeVivo MJ. Effect of cranberry extract on bacteriuria and pyuria in persons with neurogenic bladder secondary to spinal cord injury. *J Spinal Cord Med*. 2004;27(1):35-40.
25. McMurdo ME, Argo I, Phillips G, Daly F, Davey P. Cranberry or trimethoprim for the prevention of recurrent urinary tract infections? A randomized controlled trial in older women. *J Antimicrob Chemother*. 2009;63(2):389-95.

26. Beerepoot MAJ, ter Riet G, Nys S, et al. Cranberries vs. antibiotics to prevent urinary tract infections: a randomized double-blind noninferiority trial in premenopausal women. *Arch Intern Med* 2011;171 (14): 1270–1278.
27. Jepson RG, Craig JC. Cranberries for preventing urinary tract infections. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;(1):CD001321.
28. Gurley BJ. Cranberries as antibiotics? *Arch Intern Med*. 2011;171 (14): 1279–1280.
29. Santillo VM, Lowe FC. Cranberry juice for the prevention and treatment of urinary tract infections. *Drugs Today* 2007; 43:47-54.
30. Moralejo D. Review: cranberry products may prevent urinary tract infection in women with recurrent infections. *Evid Based Nurs* 2008; 11(3):74.
31. American College of Obstetricians and Gynecologists. Treatment of Urinary Tract Infections in Nonpregnant Women. *ACOG Practice Bulletin* 2008; No. 91.
32. Shawn Dason, Jeyapandy T. Dason, MBBS, CCFP, and Anil Kapoor, MD, FRCSC Guidelines for the diagnosis and management of recurrent urinary tract infection in women. *Can Urol Assoc J*. 2011 October; 5: 316–322.
33. Raphael J Kiel. Does cranberry juice prevent or treat urinary tract infection?. *Journal of Family Practice* 2003; 52(2):154-155.
34. Eells SJ, McKinnell JA, Miller LG. Daily cranberry prophylaxis to prevent recurrent urinary tract infections may be beneficial in some populations of women. *Clin Infect Dis* 2011; 52(11):1393-4.
35. Elmer GW, Surawicz CM, McFarland LV. Biotherapeutic agents. A neglected modality for the treatment and prevention of selected intestinal and vaginal infections. *JAMA* 1996; 275:870-876
36. Klaenhammer, T.R. Probiotics and prebiotics. In *Food microbiology, fundamentals and frontiers* 2nd ed. ASM Press. 2001; 797-811
37. Osset J, Bartolome RM, Garcia E, Andreu A. Assessment of the capacity of *Lactobacillus* to inhibit the growth of uropathogens and block their adhesion to vaginal epithelial cells. *J Infect Dis* 2001;183:485-491.

38. Reid G, Bruce AW, Fraser N, et al. Oral probiotics can resolve urogenital infections. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2001;30:49-52.
39. Dani C, Biadaoli R, Bertini G, et al. Probiotics feeding in prevention of urinary tract infection, bacterial sepsis and necrotizing enterocolitis in preterm infants. A prospective double-blind study. *Biol Neonate* 2002;82:103-108.
40. Akil I, Yilmaz O, Kurutepe S, et al. Influence of oral intake of *Saccharomyces boulardii* on *Escherichia coli* in enteric flora. *Pediatr Nephrol* 2006;21:807-810.
41. Lee SJ, et al. Probiotics prophylaxis in children with persistent primary vesicoureteral reflux. *Pediatr Nephrol*. 2007;22:1315-20.
42. Stapleton AE, et al. Randomized, placebo-controlled phase 2 trial of a *Lactobacillus crispatus* probiotic given intravaginally for prevention of recurrent urinary tract infection. *Clin Infect Dis*. 2011;52:1212-7.
43. Amdekar S, et al. Probiotic therapy: immunomodulating approach toward urinary tract infection. *Curr Microbiol*. 2011;63:484-90.
44. U.S. Department of Agriculture. USDA National Nutrient Database for Standard Reference Release 23. 2010.
45. Ferro-Luzzi A, Cialfa E, Leclercq C & Toti E. The Mediterranean diet revisited. Focus on fruit and vegetables. *Int. J. Food Sci. Nutr*. 1994; 45:291-300.
46. Institute of Medicine. Food and Nutrition Board. Dietary Reference Intakes for Vitamin C, Vitamin E, Selenium, and Carotenoids. Washington, DC: National Academy Press, 2000.
47. Johnson, Paul D. "Acerola (*Malpighia glabra* L., *M. punicifolia* M. emarginata DC.) Agriculture, Production, and Nutrition". In Artemis P. Simopoulos; C. Gopalan. *Plants in Human Health and Nutrition Policy*. Karger Publishers. 2003;91:63–74.
48. Weinstein M, Babyn P, Zlotkin S. An orange a day keeps the doctor away: scurvy in the year 2000. *Pediatrics* 2001;108:E55.

49. Krogh V, Freudenheim JL, D'Amicis A, Scaccini C, Sette S, Ferro-Luzzi A & Trevisan M. Food sources of nutrients in the diet of the elderly Italians: II. Micronutrients. *Int. J. Epidemiol.* 1993; 22:869-77.
50. Reid G. Potential preventive strategies and therapies in urinary tract infection. *World J Urol.* 1999;17:359-63.
51. Foxman B, Chi JW. Health behavior and urinary tract infection in college-aged women. *J Clin Epidemiol.* 1990;43(4):329-37.
52. Bannwart C, Hagmaier V, Straumann E, Hofer H. Modification of urinary pH through ascorbic acid. *Helv Chir Acta.* 1981;48(3-4):425-8.
53. Hetey SK, Kleinberg ML, Parker WD, Johnson EW. Effect of ascorbic acid on urine pH in patients with injured spinal cords. *Am J Hosp Pharm.* 1980;37(2):235-7.
54. Castello T, Girona L, Gomez MR, Mena Mur A, Garcia L. The possible value of ascorbic acid as a prophylactic agent for urinary tract infection. *Spinal Cord.* 1996; 34:592-3
55. Ochoa-Brust GJ, Fernández AR, Villanueva-Ruiz GJ. Daily intake of 100 mg ascorbic acid as urinary tract infection prophylactic agent during pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2007;86(7):783-7.
56. Habash MB, Van der Mei HC, Busscher HJ, Reid G. The effect of water, ascorbic acid, and cranberry derived supplementation on human urine and uropathogen adhesion to silicone rubber. *Can J Microbiol* 1999;45:691-694
57. Carlsson S, Wiklund NP, Engstrand L, Weitzberg E, Lundberg JO. Effects of pH, nitrite, and ascorbic acid on nonenzymatic nitric oxide generation and bacterial growth in urine. *Nitric Oxide.* 2001; 5:580-6.
58. Carlsson S, Weitzberg E, Wiklund P, Lundberg JO. Intravesical nitric oxide delivery for prevention of catheter-associated urinary tract infections. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005; 49:2352-5
59. Girodon F, Galan P, Monget AL, et al. Impact of trace elements and vitamin supplementation on immunity and infections in institutionalized elderly patients: a randomized controlled trial. *Arch Intern Med.*

1999;159:748–754

60. Beetz R. Mild dehydration: a risk factor of urinary tract infection? *Eur J Clin Nutr.* 2003; 57:S52-8.

61. Loening-Baucke V. Urinary incontinence and urinary tract infection and their resolution with treatment of chronic constipation of childhood. *Pediatrics* 1997;100:228–232

62. Denman SJ, Burton JR. Fluid intake and urinary tract infection in the elderly. *JAMA.* 1992;267(16):2245-2249.

63. C. J. Bailey, K. J. Mynett, T. Page. Importance of the intestine as a site of metformin-stimulated glucose utilization. *Br J Pharmacol.* 1994;112(2):671–675.

64. Neyestani TR, Khalaji N, Gharavi A. Selective microbiologic effects of tea extract on certain antibiotics against *Escherichia coli* in vitro. *J Altern Complement Med.* 2007;13(10):1119-24.

65. Tiwari TP, Bharti SK, Kaur HD, Dikshit RP, Hoondal GS. Synergistic antimicrobial activity of tea & antibiotics. *Indian J Med Res.* 2005;122:80-4.

66. Lemann J Jr, Gray RW, Maierhofer WJ & Cheung HS (1986). The importance of renal net acid excretion as a determinant of fasting urinary calcium excretion. *Kidney International* 29, 743–746.

67. Kalhoff H, Manz F. Nutrition, acid-base status and growth in early childhood. *Eur J Nutr* 2001;40:221–230.

68. Remer T, Manz F. Potential renal acid load of foods and its influence on urine ph. *J Am Diet Assoc.* 1995;95:791-797.

69. Welch AA, Mulligan A, Bingham SA, Khaw KT, Urine pH is an indicator of dietary acid-base load, fruit and vegetables and meat intakes: results from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition Norfolk population study. *Br J Nutr.* 2008;99(6):1335-43.

70. Kalhoff H. The effect of dietary factors on the risk of developing urinary tract infection. *Pediatr Nephrol.* 2004 Nov;19(11):1303.

71. Funfstuck R, Straube E, Schildbach O, Tietz U. Prevention of reinfection by *L*-methionine in patients with recurrent urinary tract infection.

Med Klin. 1997;92:574–581.

72. Kevorkian CG, Merrit JL, Ilstrup DM. Methenamine mandelate with acidification: an effective urinary antiseptic in patients with neurogenic bladder. *Mayo Clin Proc.* 1984;59:523–529.

73. Murphy FJ, Zelman S, Mau W. Ascorbic acid as a urinary acidifying agent. 2. Its adjunctive role in chronic urinary infection. *J Urol.* 1965;94:300–303.

74. Carlsson S, Wiklund NP, Engstrand L, Weitzberg E, Lundberg JO. Effects of pH, nitrite, and ascorbic acid on nonenzymatic nitric oxide generation and bacterial growth in urine. *Nitric Oxide.* 2001; 5:580–6.

75. Carlsson S, Weitzberg E, Wiklund P, Lundberg JO. Intravesical nitric oxide delivery for prevention of catheter-associated urinary tract infections. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005; 49:2352–5.

76. Kontiokari T. Reply to the letter from H. Kalhoff. *Pediatr Nephrol.* 2004; 19:1304.

77. Frohne VD. The urinary disinfectant effect of extract from leaves uva ursi. *Planta Med.* 1970;18:1-25.

78. Kedzia B, Wrocinski T, Mrugasiewicz K, et al. Antibacterial action of urine containing arbutin metabolic products. *Med Dosw Mikrobiol.* 1975;27:305-314.

79. Türi M, Türi E, Kõljalg S, Mikelsaar M. Influence of aqueous extracts of medicinal plants on surface hydrophobicity of *Escherichia coli* strains of different origin. *APMIS.* 1997;105(12):956-62.

80. European Scientific Cooperative on Phytotherapy. *Uvae Ursi folium* (bearberry leaf). Exeter, UK: ESCOP. 1996-1997:2. Monographs on the Medicinal Uses of Plant Drugs, Fascicule 5.

81. Nowak AK, Shilkin KB, Jeffrey GP. Darkroom hepatitis after exposure to hydroquinone. *Lancet.* 1995;345:1187.

82. U.S. Environmental Protection Agency. *Extremely Hazardous Substances. Superfund Chemical Profiles.* Park Ridge, NJ: Noyes Data Corporation; 1988:1906-1907.

83. Lewis RJ Sr. *Sax's Dangerous Properties of Industrial Materials.* 8th ed. New York, NY: Van Nostrand Reinhold; 1989:1906-1907.

84. Schulz V, Hansel R, Tyler VE. Rational Phytotherapy: A Physician's Guide to Herbal Medicine . 3rd ed. Berlin, Germany: Springer-Verlag; 1998:223.
85. Siegers C, Bodinet C, Ali SS, Siegers CP. Bacterial deconjugation of arbutin by *Escherichia coli*. *Phytomedicine*. 2003;10 Suppl 4:58-60.
86. Apicella LL, Sobota AE. Increased risk of urinary tract infection associated with the use of calcium supplements. *Urol Res*. 1990;18(3):213-7.
87. Katikaneni R, Ponnappakkam T, Ponnappakkam A, Gensure R. Breastfeeding does not protect against urinary tract infection in the first 3 months of life, but vitamin D supplementation increases the risk by 76%. *Clin Pediatr (Phila)*. 2009;48(7):750-5.
88. Foxman B, Frerichs RR. Epidemiology of urinary tract infection: II. Diet, clothing, and urination habits. *Am J Public Health*. 1985 Nov;75(11):1314-7.
89. Salo J, Uhari M, Helminen M, Korppi M, Nieminen T, Pokka T, Kontiokari T. Cranberry juice for the prevention of recurrences of urinary tract infections in children: a randomized placebo-controlled trial. *Clin Infect Dis*. 2012;54(3):340-6.
90. Hooton TM, Stamm WE. Diagnosis and treatment of uncomplicated urinary tract infection. *Infect Dis Clin North Am* 1997;11:551–81. (Level III)
91. Gupta K, Scholes D, Stamm WE. Increasing prevalence of antimicrobial resistance among uropathogens causing acute uncomplicated cystitis in women. *JAMA* 1999; 281:736–8. (Level II-3)
92. European Commission. Antimicrobial Resistance. Eurobarometer 338/Wave 72.5 – TNS Opinion & Social. Luxembourg, 2010.