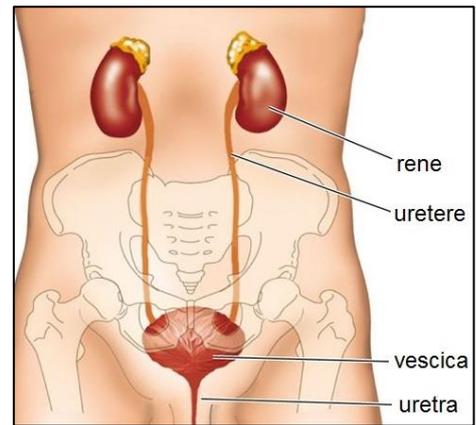


L'apparato urinario

Anatomia

L'apparato urinario è costituito da:

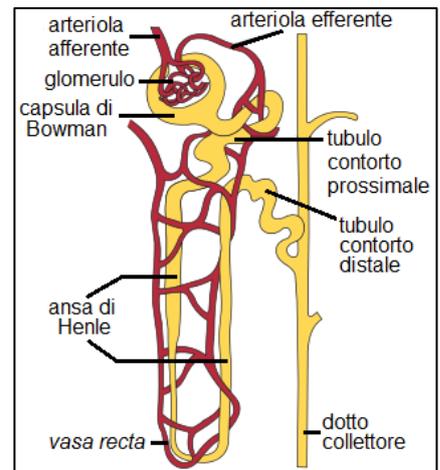
- reni, che producono l'urina;
- ureteri, che portano l'urina alla vescica;
- vescica, che raccoglie l'urina sino al momento opportuno per la sua eliminazione;
- uretra, che porta l'urina all'esterno.



Funzionamento del rene

Il rene è l'organo che produce e provvede così ad eliminare dal sangue le sostanze di rifiuto e gli scarti metabolici. L'unità funzionale del rene, è il *nefrone*, il cui funzionamento è piuttosto complesso ma che per quanto ci riguarda può essere schematizzato in tre passaggi.

1. Il sangue arriva al nefrone attraverso l'arteriola afferente ed entra nel *glomerulo*, una matassa di capillari dalle pareti *fenestrate* dotate cioè di pori di dimensioni tali da permettere l'uscita dal vaso del plasma, tranne le molecole più grandi come le proteine.
2. Il liquido che filtra attraverso le pareti dei capillari entra nella *capsula di Bowman*; esso ha la stessa composizione del sangue, tranne che per l'assenza di proteine e di parti corpuscolate. Il processo viene definito *ultrafiltrazione* e produce l'*urina primaria*. Il volume di urina primaria prodotto nelle 24 ore è in media di 180 litri.
3. L'urina primaria passa nel *tubulo contorto prossimale*, poi nell'*ansa di Henle* ed infine nel *tubulo contorto distale*. In questi passaggi viene riassorbita nei *vasa recta* la maggior parte dell'acqua nonché tutte le sostanze utili (glucosio, amminoacidi ecc.) mentre rimangono le sostanze di scarto. Si forma così l'*urina secondaria o finale* che scende lungo il *dotto collettore* e viene raccolta nella pelvi renale, da dove passa per gli ureteri e viene condotta alla vescica. In questi passaggi l'urina viene fortemente concentrata, da 360 a 70 volte a seconda del grado di idratazione dell'organismo. Durante questa fase di concentrazione possono precipitare i componenti meno solubili, come l'ossalato di calcio e l'acido urico, che vanno a formare i calcoli renali.



Il meccanismo d'azione dei diuretici vegetali

La tradizione popolare attribuisce proprietà diuretiche a molte piante e sono stati proposti vari meccanismi per spiegarne l'effetto.

- Irritazione del parenchima renale.
Alcune sostanze irritanti (ad esempio vari olii essenziali) vengono eliminate per via renale e ciò può provocare una irritazione del parenchima. L'organismo risponde a questa irritazione con una vasodilatazione, in particolare a carico delle arteriole afferenti. Nel glomerulo entra più sangue e quindi viene prodotta più urina primaria; poiché la frazione di acqua riassorbita rimane più o meno costante, si forma anche più urina finale. Questo è l'unico meccanismo certo per l'azione di diuretici vegetali.
- Acidi organici metabolizzabili.
Gli acidi organici che entrano nel ciclo di Krebs (ad esempio l'acido citrico) sono presenti nei vegetali come sali di potassio (AcK); sono acidi deboli e quindi danno luogo a una reazione di equilibrio fortemente spostata verso la forma indissociata:



e la forma indissociata viene metabolizzata ad acqua ed anidride carbonica:



Poiché la CO₂ viene eliminata col respiro, essa esce dall'equilibrio e resta l'idrossido di potassio che porta ad un aumento del pH nel sangue e quindi nell'urina; a questo aumento l'organismo reagirebbe aumentando la secrezione di acqua per diluire l'eccessiva basicità. Effettivamente diete ricche di vegetali tendono a dare un'urina leggermente basica anziché acida come è di solito. Quanto questo effetto riesca portare ad un aumento della diuresi clinicamente apprezzabile, è ancora da dimostrare.

- Altri meccanismi.

Vari altri meccanismi sono stati proposti, ma nessuno di questi trova al momento un riscontro sperimentale o clinico.

A cosa servono le droghe diuretiche?

L'uso di tisane contenenti droghe diuretiche (o supposte tali) è molto diffuso a livello popolare, in particolare per favorire il "drenaggio" o per "purificare il sangue". Se però vogliamo razionalmente la situazione possiamo comprendere che la stimolazione della diuresi, a livello di automedicazione, può avere un impiego piuttosto limitato. Infatti stimolare la diuresi non può servire che a:

- eliminare un eccesso di liquidi nell'organismo;
- "sciacquare" il sistema urinario;
- indirettamente, ad aumentare l'apporto di liquidi, stimolando la sete con una leggera disidratazione.

Stimolare la diuresi non serve a:

- "purificare" l'organismo;
- "eliminare le tossine".

Infatti il nostro corpo possiede ben due organi che provvedono alla "pulizia" del sangue e allontanano i cataboliti e le altre sostanze indesiderate: il rene ed il fegato. Qualora vi fosse un effettivo bisogno di purificare ulteriormente il sangue e di eliminare tossine residue (quali?), ciò significherebbe che uno dei due organi non funziona a dovere; in questo caso non sono immaginabili interventi di automedicazione con tisane o simili: bisogna pensare alla dialisi o al trapianto.

Le indicazioni razionali per un diuretico vegetale sono pertanto poche e si rifanno a due aspetti:

- eliminare un eccesso di liquidi, nel caso di:
 - tensione premenstruale: qualche giorno prima della comparsa del ciclo possono infatti comparire degli edemi, in particolare alle caviglie ed ai polsi, a causa di squilibri ormonali che si riflettono a livello mineralcorticoide; una leggera azione diuretica può accelerare il riassorbimento di tali edemi;
 - gonfiore transitorio ai piedi, legati a lunghi periodi passati in piedi o seduti fermi: in questo caso viene a mancare l'azione muscolare che aiuta il ritorno venoso del sangue al cuore (cioè contro gravità) e si genera una stasi venosa che determina la formazione di edema; una leggera azione diuretica può accelerare il riassorbimento anche di tali edemi. Questa azione è invece inutile quando gli edemi sono permanenti e causati da problemi cardiaci;
 - ipertensione: la riduzione dei liquidi circolanti mediante diuretici è uno dei primi provvedimenti per combattere l'ipertensione, ma abbiamo visto che i diuretici vegetali efficaci funzionano con un meccanismo irritativo, il che ne preclude l'uso continuato che invece è necessario per l'ipertensione, che è una patologia cronica.

- diuresi forzata, per:
 - la prevenzione della calcolosi; i calcoli si formano quando l'urina è troppo concentrata e quindi precipitano i sali meno solubili, soprattutto di calcio; la diuresi forzata diluisce l'urina e quindi riduce il rischio di calcolosi;
 - l'eliminazione microcalcoli; un intenso flusso urinario può aiutare ad allontanare la cosiddetta renella o sabbia renale;
 - la prevenzione di cistiti legate all'alterazione della flora vaginale durante la mestruazione; negli altri casi la prevenzione richiede un trattamento prolungato che come abbiamo visto più sopra non è possibile con i diuretici vegetali efficaci.

Le droghe diuretiche della tradizione

La tradizione popolare è ricchissima di droghe diuretiche, anche perché il concetto di "purificare" il sangue è molto radicato, ma per la maggior parte di queste non esistono dimostrazioni di efficacia se non il lungo uso tradizionale. A titolo informativo riportiamo alcuni esempi:

Gramigna

Pianta madre: *Agropiron repens*, Poaceae (ex Graminacee) di cui si usa il rizoma.

Principi attivi e meccanismo d'azione non sono noti, né ne è dimostrata l'efficacia. Ciononostante la Commissione E ha prodotto una monografia positiva che prevede una posologia di 6 ÷ 9 g di droga al giorno, in infuso.

Betulla

Pianta madre: *Betula pendula*, Betulaceae, di cui si usano le foglie.

Principi attivi e meccanismo d'azione non sono noti, né ne è dimostrata l'efficacia. Ciononostante la Commissione E ha prodotto una monografia positiva che prevede una posologia di 2 ÷ 3 g di droga per tazza, in infuso più volte al giorno.

Ononide

Pianta madre: *Ononis spinosa*, Fabaceae (ex Leguminose) di cui si usa la radice.

Principi attivi e meccanismo d'azione non sono noti, né ne è dimostrata l'efficacia. Ciononostante la Commissione E ha prodotto una monografia positiva che prevede una posologia di 6 ÷ 12 g di droga al giorno, in infuso.

Otrosifon

Pianta madre: *Orthosiphon stamineus*, Lamiaceae (ex Labiate) di cui si usano le foglie.

Principi attivi e meccanismo d'azione non sono noti, né ne è dimostrata l'efficacia. Ciononostante la Commissione E ha prodotto una monografia positiva che prevede una posologia di 6 ÷ 12 g di droga al giorno, in infuso.

Levistico (sedano di monte)

Pianta madre: *Levisticum officinale* Apiaceae (ex Umbrellifere), di cui si usa la radice.

È praticamente l'unica delle droghe diuretiche della tradizione il cui uso sia basato su basi razionali in quanto contiene un olio essenziale dotato di proprietà irritanti che, come abbiamo visto, stimola la diuresi. Ha ottenuto una monografia positiva dalla Commissione E che prevede una posologia di 4 ÷ 8 g di droga al giorno in infuso.

Ginepro

Pianta madre: *Juniperus communis*, Cupressaceae, di cui si usano i galbuli.

Anche i galbuli di ginepro contengono un olio essenziale ad attività irritante, ma la Commissione E ha emesso una *monografia negativa* che non ammette l'uso di ginepro come diuretico a causa del suo effetto troppo forte che comporta tossicità. Viene invece ammesso il suo uso come aromatizzante, a dosi molto basse.

Molte altre piante hanno fama di essere diuretiche ma senza basi razionali. Il loro ampio uso tradizionale è probabilmente da attribuire al fatto che assumendo delle tisane si assume anche un significativo quantitativo di **acqua**, a prescindere dalla droga con cui l'infuso è stato preparato. Ed è proprio l'incremento della quantità di acqua assunta che comporta un aumento della produzione di urina.

La cistite

La cistite è l'infiammazione della mucosa vescicale che ha come sintomi:

- dolori soprapubici
- minzione difficile o dolorosa
- urgenza e frequenza

E' causata da batteri, in genere di origine intestinale, che riescono a raggiungere la vescica risalendo attraverso l'uretra. I patogeni più frequenti sono:

- *Escherichia coli* (80% delle cistiti "domestiche")
- *Proteus mirabilis* (75% delle cistiti "ospedaliere")

La sola presenza di batteri nelle urine non determina una situazione patologica, che invece si manifesta quando i batteri iniziano ad attaccare la mucosa vescicale. L'attacco avviene con i seguenti passaggi:

1. I batteri intestinali posseggono degli organi di ancoraggio detti *fimbrie*, costituiti da appendici filamentose al termine delle quali sono poste delle strutture proteiche, le *adesine*, che hanno la capacità di interagire con specifici siti sulla parete della mucosa vescicale.
2. Quando le adesine si sono ancorate alla mucosa, il batterio ritrae le fimbrie ed aderisce così alla mucosa, per poi penetrare nella stessa. È a questo punto che la patologia si manifesta, in quanto la presenza del batterio nel tessuto determina una risposta infiammatoria.

La ritenzione urinaria facilita la colonizzazione della mucosa perché un minore flusso di urina favorisce la risalita dei batteri lungo l'uretra. Inoltre lo svuotamento meno frequente della vescica dà più tempo ai batteri per aderire e per moltiplicarsi

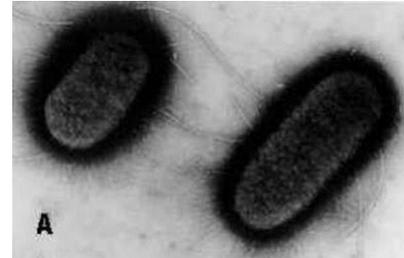
La cistite è più diffusa tra le donne per ragioni anatomiche, in quanto in esse lo sbocco dell'uretra è molto più vicino all'orifizio anale da cui provengono i batteri di quanto non lo sia nell'uomo. D'altro canto la donna ha una maggiore protezione costituita dalla flora vaginale residente che si oppone all'ingresso dei batteri intestinali.

La cistite non è di per sé una patologia molto grave anche se, quando trascurata, può evolvere in patologie più gravi, come l'artrite reumatoide. La problematica più importante è quella della facilità con cui compaiono le recidive: infatti se i batteri riescono a superare le barriere a difesa della vescica una prima volta, è probabile che ci riescano anche in seguito se non sono mutate le condizioni che hanno permesso loro il primo ingresso.

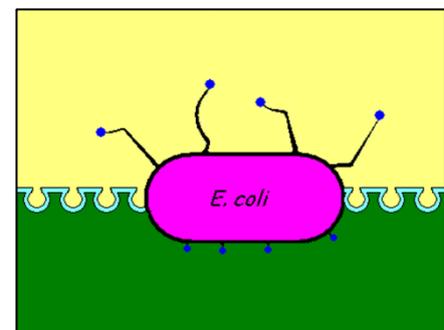
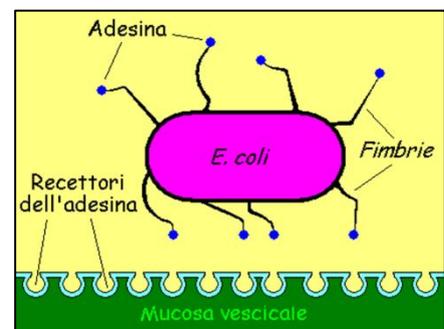
Il trattamento della cistite

L'automedicazione può affrontare solo la cistite non complicata, cioè le infezioni delle basse vie urinarie (vescica ed uretra) quando non siano presenti altre patologie. Quando invece vi sono anche altre patologie o particolari situazioni (cateteri ecc.) si parla di cistiti complicate; sono considerate complicate anche le cistiti in presenza di situazioni particolari come l'età pediatrica o la gravidanza.

Visto il problema delle recidive di cui si è detto sopra, accanto al trattamento assume grande importanza anche la prevenzione delle reinfezioni.



Escherichia coli



Prevenzione

- cura dell'igiene; per la donna in età fertile ci si riferisce principalmente all'igiene sessuale;
- aumento dell'assunzione di liquidi.

Trattamento

- **antibiotici:** l'uso di un antibiotico è indicato per superare un primo attacco di cistite, ma in caso di recidive l'uso ripetuto porta alla selezione all'interno dell'intestino dei ceppi più resistenti, il che rende ad un certo punto inefficace il trattamento con quell'antibiotico. Va tenuto presente che la resistenza agli antibiotici si sta facendo sempre più frequente e costituisce ormai un rilevante problema di salute pubblica, anche in seguito all'abuso di antibiotici che si è fatto in passato e che in parte si fa ancora oggi.
- **diuretici:** l'aumento della produzione di urina evita la ritenzione urinaria e facilita la difesa immunitaria innata costituita dallo stesso flusso urinario. Va tuttavia tenuto presente che gli unici diuretici vegetali efficaci sono quelli ad azione irritativa e l'irritazione appare inopportuna in presenza di cistite, a meno di non usare come diuretico l'acqua, il che conferma l'importanza di un congruo apporto di liquidi.
- **disinfettanti urinari.** Le droghe che possono essere prese in considerazione come disinfettanti urinari sono due: l'*uva ursina*, di antica tradizione europea, ed il *mirtillo americano*, che negli Stati Uniti è un importante prodotto alimentare e solo di recente ha trovato un'applicazione come disinfettante urinario.

Attenzione! La scomparsa dei sintomi non implica l'eradicazione dell'infezione.

Uva ursina

L'uva ursina è un piccolo cespuglio della flora alpina, *Arctostaphylos uva-ursi*, appartenente alla famiglia delle Ericaceae, di cui si utilizzano le foglie.

Il suo uso nel trattamento della cistite è consolidato nella tradizione medica europea, anche dopo l'introduzione degli antibiotici, soprattutto nell'area centro-europea. Il suo uso è così diffuso e radicato che non si è sentito il bisogno di investire risorse nella sperimentazione clinica.



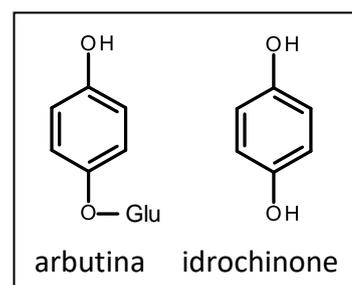
Composizione

Le foglie di uva ursina sono caratterizzate dalla presenza di semplici glicosidi fenolici, tra cui prevale l'*arbutina* (o arbutoside) la cui concentrazione nella droga può raggiungere il 10%. Come tutte le Ericacee è anche ricca in tannini, che possono arrivare a quasi il 30%. Vedremo che questa alta concentrazione di tannini porrà qualche limite all'utilizzazione della droga.

Cinetica

L'arbutina come tale non ha proprietà antimicrobiche ma le acquista grazie ad una cinetica relativamente complessa, legata al fatto che, essendo un glucoside è troppo idrofila per essere assorbita a livello dell'intestino tenue. Giunge pertanto immodificata nel crasso, dove la flora batterica idrolizza il legame glucosidico e libera l'idrochinone. L'idrochinone viene assorbito e portato al fegato; dato che si tratta di un doppio fenolo, viene considerato una sostanza pericolosa ed il fegato per accelerarne l'eliminazione provvede a coniugarlo con l'acido glucuronico, rendendolo così fortemente idrofilo e facilmente eliminabile dal rene. In questo modo il glucuronide giunge nella vescica dove viene nuovamente idrolizzato ad opera dei batteri presenti responsabili della cistite, con liberazione dell'idrochinone, che può così svolgere la sua azione disinfettante.

Poiché l'idrolisi è facilitata in ambiente basico, si riteneva importante basificare l'urina con sodio bicarbonato o con dieta vegetale; oggi sappiamo che in presenza di una infezione da parte di batteri



intestinali ciò non è necessario in quanto sono gli stessi batteri che provvedono all'idrolisi [Siegers, *Phytomedicine*, 2003].

Indicazioni cliniche

L'uva ursina può essere utilizzata per il trattamento delle infezioni delle basse vie urinarie, non complicate:

- in monoterapia nei casi lievi;
- per la prevenzione a breve termine, nel caso di cistiti causate da un indebolimento della barriera costituita dalla flora vaginale durante le mestruazioni; in questo caso l'assunzione sarà limitata ad alcuni giorni e non si manifesteranno i problemi legati all'azione astringente dei tannini, che impediscono l'uso prolungato della droga.
- in associazione ad antibiotici in casi più gravi, in quanto aumenta la potenza dei beta-lattamici.

Precauzioni:

- l'idrochinone è (molto) leggermente tossico: non superare le dosi giornaliere;
- evitare trattamenti prolungati a causa dell'effetto astringente dei tannini, gastrolesivo a lungo andare;
- non somministrare in gravidanza ed in pediatria.

L'uso della droga trova la sua giustificazione soprattutto nell'empirismo medico più che negli studi clinici, peraltro molto scarsi. Tra questi pochi ricordiamo quello che ha dimostrato che, nelle normali condizioni d'impiego, l'idrochinone da uva ursina non è tossico per l'uomo [de Arriba, *Int. J. Toxicol.* 2013].

Posologia (Commissione E): 12 g di droga al giorno, pari a 720 mg arbutina, in infuso; ma in alcuni studi si sono rivelati efficaci anche solo 400 mg arbutina

Forme d'uso:

- *infusi e macerati*: l'arbutina è facilmente estraibile in acqua; anche se sono più scomodi, i macerati sembrano estrarre meno i tannini senza ridurre l'estrazione dell'arbutina. Da tener presente che infusi e macerati contribuiscono ad aumentare l'apporto idrico;
- *tinture madri*: andrebbero bene, ma attenzione all'alcool: la dose giornaliera sarebbe 120 ml di tintura 1:10 in alcool al 70%, cioè circa 84 g di alcool puro. Siamo oltre la dose tossica ed inoltre è molto ridotto l'apporto idrico;
- *estratti secchi titolati in arbutina*: sono comodi e precisi, ma manca l'apporto idrico.

Una valutazione ufficiale

Nel 2018 l'*European Medical Agency* (l'equivalente europeo della Food & Drug Administration statunitense) ha pubblicato un rapporto su *Arctostaphylos uva-ursi* nel quale si conferma che:

- non ci sono studi clinici tali da supportare il consolidato uso dell'uva ursina;
- tuttavia le prove in vitro e la lunga tradizione d'uso rendono plausibile l'efficacia delle sue preparazioni nelle infezioni non complicate delle basse vie urinarie.

Prodotti

In Italia abbiamo solo integratori alimentari:

- Uva ursina opercoli:
300 mg di concentrato totale per opercolo; posologia consigliata 4 opercoli/die;
sono circa 30 mg arbutina per opercolo: per i 720 mg/die della Commissione E sarebbero necessari 24 opercoli.
- Uva ursina compresse:
500 mg di estratto secco al 20% in arbutina; posologia consigliata 4 cpr/die;
sono 100 mg arbutina per compressa: per i 720 mg/die della Commissione E sono necessarie 7 compresse, oppure 4 per i 400 mg/die.

Mirtillo americano (cranberry)

Il cranberry del Nord America è un arbusto tipico dei terreni umidi, ampiamente coltivato per la produzione delle grosse bacche rosse di interesse alimentare. Il nome botanico è *Vaccinium macrocarpon* mentre quello inglese significa "la bacca delle gru". La specie appartiene alle Ericacee.

A scopo terapeutico si utilizza il succo dei frutti; in Europa viene utilizzato soprattutto l'estratto secco.

Negli Stati Uniti il cranberry è una importante pianta alimentare che è alla base di una fiorente industria agroalimentare. Il frutto fresco non è commestibile ma da cotto entra nella preparazione di dolci (la torta di Nonna Papera), marmellate, gelatine e simili. È diffuso il succo che, dolcificato con zucchero, viene usato come bevanda da prima colazione. L'osservazione che le signore che usavano bere il succo di cranberry parevano meno soggette alla cistite ha portato ad approfondire lo studio sperimentale e clinico di questa applicazione.

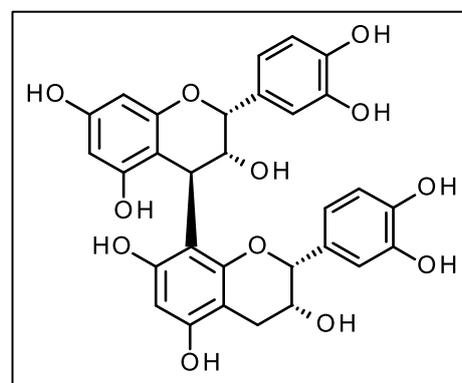


Costituenti:

Oltre che per gli zuccheri semplici e gli acidi organici comuni in molti frutti, *Vaccinium macrocarpon* si caratterizza per la presenza di un particolare tipo di tannini, le *procianidine*, ed in particolare la procianidina B2.

Meccanismo d'azione

Le procianidine interagiscono con le adesine dei batteri impedendo loro di aderire alla mucosa vescicale, permettendo così la loro eliminazione nel flusso urinario. Ne deriva che l'azione è svolta solo nei confronti dei batteri prima che questi riescano a penetrare all'interno della mucosa; non vi è alcun effetto su quelli che sono già penetrati. È chiaro quindi che il cranberry è adatto soprattutto ad un'azione preventiva [Di Martino, *World J. Urol.* 2006].



Studi clinici

Vari studi clinici di buona qualità, quasi sempre con il succo, confermano l'efficacia del cranberry. Una recente metanalisi condotta su 10 studi clinici conclude che il succo di cranberry è efficace nel prevenire le infezioni urinarie ricorrenti nelle donne. Alcuni studi sono però inficiati dal fatto che molte pazienti interrompono il trattamento perché si stancano del sapore della bevanda [Jepson, *Cochrane Database Syst. Rev.* 2008].

Anche uno studio su anziani in casa di riposo, eseguito con capsule di estratto secco, mostra una qualche efficacia [Caljouw, *J. Am. Geriatr. Soc.* 2014]. Nei bambini, il succo è efficace nel prevenire la cistite [Afshar, *J. Urol.* 2012]. Inoltre non altera la flora batterica in altri distretti ed è ben tollerato [Kontiokari, *Clin. Nutr.* 2005].

Una recente rassegna ha concluso che:

Current clinical evidence clearly indicates a possible benefit from the use of cranberries against urinary tract infections.

At present, cranberry supplementation can safely be suggested as complementary therapy in women with recurrent UTIs.

Forme d'uso e posologia

- Succo dei frutti: 200-300 ml/die;
- Frutto fresco: 100 g/die;
- Estratto secco al 5% in polifenoli: 60 mg/die.

Tossicità

Non vi sono report di tossicità alle dosi citate, ma solo qualche problema di gradimento per trattamenti prolungati con il succo.

Prospettive

Ci si attende che con i nuovi prodotti titolati si possa evidenziare una maggiore efficacia. È anche possibile un certo effetto nell'eradicazione di *Helicobacter pylori* [Seyyedmajidi et al, *J Res Pharm Pract*, 2016].

Prodotti

In Italia il succo di cranberry era poco diffuso ma oggi si trova facilmente nei supermercati; tuttavia si tratta in genere di prodotti non titolati, dei quali non è dichiarata la corrispondenza con il frutto fresco. Esistono anche vari prodotti a base di estratto secco, presentati come integratori alimentari. Ecco alcuni esempi:

Uticran

Estratto secco di Cranberry titolato al 15% in polifenoli, 15 mg di estratto per capsula.

Posologia consigliata: due capsule al giorno che corrispondono a 300 ml di succo.

È un esempio di prodotto monodroga, correttamente titolato e con posologia corrispondente a quella efficace evidenziata negli studi clinici.

Bio Cistin

Il prodotto utilizza lo stesso estratto dell'Uticran, alla stessa quantità e con la stessa posologia. Sono tuttavia presenti, in quantità non precisate, anche estratti di solidago, uncaria, semi di pompelmo e olio ess. di origano. Questa associazione non ha fondamenti razionali, anche se la presenza di altri componenti non influenza l'efficacia dell'estratto di mirtillo americano.