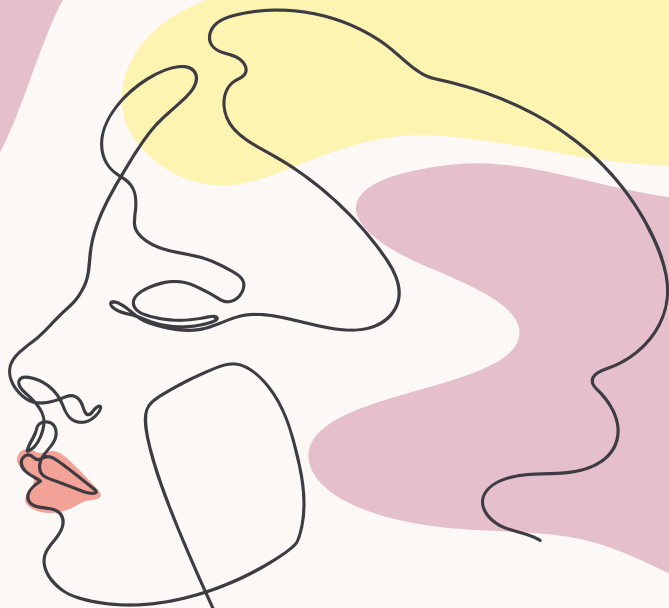


Roger Panteri



Microbiota e salute della donna

Ristabilire l'equilibrio
del microbiota intestinale
per prevenire e curare
in modo naturale
cistiti, candida
e infezioni vaginali

TerraNuova

Roger Panteri

Microbiota e salute della donna

**Ristabilire l'equilibrio
del microbiota intestinale
per prevenire e curare in modo naturale
cistiti, candida e infezioni vaginali**

TerraNuova

Direzione editoriale: Mimmo Tringale e Nicholas Bawtree

Autore: Roger Panteri

Copertina e impaginazione: Daniela Annetta

Editing: Claudia Benatti

© 2025 Editrice Aam Terra Nuova, via Ponte di Mezzo 1
50127 Firenze - tel 055 3215729 - libri@terranuova.it - www.terranuova.it

1° edizione: marzo 2025

Ristampa:

IV III II I 2029 2028 2027 2026 2025

Collana: Salute naturale

Tutti i diritti sono riservati. Nessuna parte del libro può essere riprodotta o diffusa con un mezzo qualsiasi, fotocopie, microfilm o altro, senza il permesso dell'editore. Le informazioni contenute in questo libro hanno solo scopo informativo, pertanto l'editore non è responsabile dell'uso improprio e di eventuali danni morali o materiali che possano derivare dal loro utilizzo.

NOTA

I principi attivi, le relative dosi consigliate, i protocolli di integrazione naturale e i modelli di dieta descritti in questo libro non intendono in alcun modo sostituire le terapie prescritte dal medico curante o le diete raccomandate dal proprio nutrizionista. Questi suggerimenti sono pensati come un supporto complementare e non devono essere utilizzati senza un'adeguata valutazione clinica o nutrizionale da parte dello specialista. Si raccomanda vivamente al lettore di consultare sempre il proprio medico specialista o nutrizionista qualificato prima di iniziare qualsiasi nuovo approccio dietologico o prima di assumere integratori. L'autore non si assume alcuna responsabilità per eventuali effetti indesiderati o conseguenze derivanti dall'adozione dei consigli e delle indicazioni contenute in questo libro.

Indice

PREFAZIONE

L'equilibrio dinamico tra le specie che "ci popolano"	7
Un libro indispensabile per un nuovo approccio preventivo e terapeutico	9
Una nuova comprensione di malattia e cura	12

INTRODUZIONE 15

1. UNO SGUARDO AI NOSTRI BATTERI 17

1.1. La triade del microbiota femminile	17
1.2. Come comunicano tra loro il microbiota urinario e intestinale?	21
1.3. Come avviene l'infezione?	24
1.4. Perché l' <i>Escherichia coli</i> persiste a lungo?	27
1.5. Il nemico è solo uno?	30

2. COSA SUCCEDDE NELL'INTESTINO? 34

2.1. Il microbiota intestinale	34
2.2. Che cos'è la disbiosi intestinale?	36
2.3. Una proliferazione fuori controllo	39
2.4. Un sistema immunitario debole	41

3. COSA SUCCEDDE NELLA VAGINA? 46

3.1. Il microbiota vaginale	46
3.2. Che cos'è la disbiosi vaginale?	49
3.3. Le infezioni da <i>Candida albicans</i>	53
3.4. Vulvodinia e ipertono del pavimento pelvico	57

4. QUALI TEST FARE E COME INTERPRETARLI 60

4.1 Il test del microbiota intestinale	60
4.2 Produzione di istamina (attivazione dei mastociti)	80
4.3 Test su permeabilità intestinale	87
4.4 I <i>breath test</i> per la SIBO	94

4.5 Disbiosi test sulle urine (indicano e scatolo)	99
4.6 Il test del microbiota vaginale	101
4.7 Sintesi schematica	106
5. E ADESSO COSA FACCIO?	110
5.1 Perché le terapie antibiotiche falliscono?	110
5.2. Possibile strategia terapeutica naturale	113
5.3. FASE 1 – Terapie antimicrobiche naturali per trattare la disbiosi intestinale	115
5.4. FASE 2 – Terapie prebiotiche e probiotiche per il supporto del microbiota intestinale	120
5.5. FASE 3 – Terapie naturali per il ripristino della barriera intestinale	124
5.6. FASE 4 – Terapie naturali per ridurre l’istamina e l’attività dei mastociti	128
5.7. FASE 5 – Terapie naturali per il supporto del microbiota vaginale	134
5.8. Sintesi schematica dei trattamenti naturali	139
6. QUALE DIETA SEGUIRE?	151
6.1. Flusso del percorso dietologico	151
6.2. La dieta personalizzata sul microbiota (fase 2 correttiva)	153
6.3. La dieta di mantenimento (fase 3)	169
6.4. Tabella riassuntiva sulle diete	174
6.5. Una riflessione sul glutine	175
6.6. Il lattosio è un problema?	182
6.7. Come aumentare la biodiversità?	190
6.8. Ricette	198
7. UNO SGUARDO AL FUTURO	220
7.1. Il trapianto di microbiota intestinale	220
7.2. Il trapianto di microbiota vaginale	225
7.3. Modello di lavoro funzionale	227

L'equilibrio dinamico tra le specie che "ci popolano"

Ricordo benissimo il giorno in cui, qualche anno fa conobbi Roger Panteri per la prima volta; ero iscritta a un congresso riservato ai ginecologici in cui si parlava di vulvodinia, e lui veniva premiato per il miglior lavoro scientifico presentato al congresso.

Il suo intervento mi stupì molto e rimane oggi impresso nella mia memoria come il mio primo passo per una nuova, concreta visione delle infezioni e della medicina funzionale di precisione, personalizzata sul singolo.

Il dogma della sterilità delle urine, sfumato nel 2011, non sembrava avesse intaccato le nostre coscienze urologiche e nei congressi si iniziava solo timidamente a parlare di urobioma e delle sue possibili implicazioni fisiopatologiche nelle patologie dell'apparato urinario; la sua utilità nella quotidiana pratica clinica risultava ancora molto poco rilevante.

Quel giorno, in quella breve presentazione, Roger mi fece chiaramente percepire come lui avesse già focalizzato e messo al centro della sua attività il concetto fondamentale che le infezioni, soprattutto quelle ricorrenti, non sono altro che la perdita di quel dinamico equilibrio tra specie che popolano il nostro organismo e che interagiscono in un intricato network biochimico e metabolico tra di loro e con le nostre cellule.

Mi sono trovata a concepire il nostro corpo come "un mondo" nel quale gli apparati (digerente, escretorio, respiratorio ecc.) sono continenti e gli organi sono paesi, ognuno con caratteristiche biochimiche differenti e abitate da specie batteriche, fungine e verosimilmente virali diverse ma comunque connesse tra di loro; per cui, come nel

nostro pianeta, “un minimo battito di ali di una farfalla è in grado di provocare un uragano dall’altra parte del mondo”. Così, a causa di questo “effetto farfalla”, i cambiamenti in un ecosistema influenzano anche tutti gli altri.

Questo cambio di prospettiva mi fulminò e da quel giorno non ho smesso di “studiare”, con l’intento di porre, anche io, al centro della mia professione questa visione e applicarla nella pratica clinica. Da allora si sono susseguiti numerosi confronti telefonici, in cui Roger mi ha indicato il percorso, anche perché i test da lui utilizzati in ambito clinico sono ancora poco diffusi e conosciuti e la loro interpretazione non è sempre agevole e univoca.

Con questo libro, Roger mi ha saputo di nuovo stupire, facendo un sunto magistrale di tutto quello che faticosamente ho acquisito in questi anni di studio, da quando ci siamo conosciuti, riassumendo in maniera semplice e accessibile a tutti, ma nello stesso tempo assolutamente esaustiva e soprattutto pratica, tutto ciò che serve per poter “cambiare rotta” e imparare a trattare le infezioni, e non solo, come un percorso di recupero di un equilibrio tra il nostro corpo e chi lo abita.

Non vi resta che immergervi nella lettura di questo libro e, se siete uno specialista, tenerlo sempre a portata di mano per consultarlo fino a fare vostre le considerazioni e gli approcci consigliati; se siete invece un paziente, per trovare spunti e chiavi di lettura che possano aiutare la vostra guarigione.

Dr.ssa Gabriella Mirabile, Specialista in Urologia Femminile

Un libro indispensabile per un nuovo approccio preventivo e terapeutico

Il 4 novembre 2022, in un albergo nel cuore di Roma, si è tenuto il primo congresso nazionale sulla vulvodinia. La sala era gremita, tanto che, arrivata in ritardo, sono stata costretta a seguire parte dell'evento fuori dall'aula. Tra la folla ho notato una figura familiare: un collega che avevo conosciuto durante gli anni universitari con il quale condividevo alcune amicizie comuni. Cercando di ricordare, ho realizzato che erano trascorsi almeno dieci anni dall'ultima volta che ci eravamo incontrati. Temendo di non essere riconosciuta, ho rinunciato a quello che, istintivamente, sarebbe stato naturale per me e cioè presentarmi e chiedergli perché fosse lì. Non ricordavo esattamente il suo campo accademico, ma ero certa che non fosse un ginecologo.

Poi è arrivata l'ora della pausa pranzo. Durante la presentazione del miglior abstract del congresso, ho finalmente avuto una risposta: il suo nome era Roger Panteri, biologo nutrizionista, già ricercatore accademico ed esperto in microbiota e disbiosi intestinale. Il suo abstract, dal titolo "Nuovo modello funzionale vulvodinia – disbiosi del microbiota intestinale e vaginale come trigger di attivazione mastocitaria", ha immediatamente catturato la mia attenzione. Proprio in quel periodo stavo approfondendo il tema della vulvodinia, collaborando con un gruppo di colleghe per promuovere un approccio terapeutico multidisciplinare. Avevo iniziato a studiare il legame tra disbiosi intestinale e vulvodinia, e il lavoro di Roger mi è sembrato illuminante.

Nei giorni successivi, ho cercato il suo contatto online e da lì è nata una straordinaria collaborazione. Questo percorso e la lettura di questo

libro mi ha portato a scrivere queste righe con immenso orgoglio e gratitudine.

In questo testo, l'autore ci guida verso un approccio moderno e funzionale alla gestione delle cistiti e delle infezioni vaginali ricorrenti. L'opera è pensata e destinata a tutte le donne, anche alle pazienti estranee alla materia medica. Infatti, nonostante la complessità degli argomenti trattati, il linguaggio è chiaro e accessibile, e ciò rende il libro una guida preziosa. Ogni capitolo descrive con precisione il percorso diagnostico e terapeutico che ginecologi, urologi, gastroenterologi o medici di base dovrebbero seguire nel trattamento di cistiti e vaginiti recidivanti. Si tratta di un manuale fondamentale, in grado di chiarire i passaggi necessari per arrivare a una diagnosi corretta e proporre tutte le opzioni terapeutiche disponibili.

L'autore riesce a trasmettere le sue conoscenze con semplicità, una qualità che denota una profonda padronanza della materia. Temi complessi, come il microbiota intestinale e la leaky gut syndrome, che durante il percorso universitario spesso vengono trattati in modo vago e superficiale, diventano qui punti di riferimento essenziali per un approccio diagnostico e terapeutico efficace.

Anche i medici di base trarranno grande beneficio da questo libro. Essendo i primi a cui le pazienti si rivolgono, dovrebbero averlo sulla scrivania come risorsa per intervenire tempestivamente, evitando che queste problematiche si trasformino in un pericoloso ciclo infinito di tamponi vaginali, urinocolture e terapie antibiotiche, un approccio ormai obsoleto e spesso dannoso.

Il testo evidenzia, inoltre, il ruolo fondamentale del nutrizionista nel percorso terapeutico. Non considerare gli errori alimentari come possibili fattori scatenanti, è ormai inaccettabile. Spesso, infatti, le pazienti sono riluttanti a rivolgersi a un nutrizionista, considerandolo superfluo in caso di patologie uro-ginecologiche.

Grazie a questo libro, abbiamo l'opportunità di scoprire un nuovo modo di fare medicina: un approccio funzionale, personalizzato e

multidisciplinare. Con estrema professionalità, l'autore ci accompagna verso una visione innovativa e vincente, offrendo strumenti concreti per migliorare la salute delle pazienti e, di conseguenza, la qualità del nostro lavoro.

Dr.ssa Michela Angelucci, Specialista in Ginecologia

Una nuova comprensione di malattia e cura

Ho avuto il piacere di conoscere Roger durante un convegno sul microbiota a cui eravamo stati invitati entrambi come relatori. Di lui mi hanno colpito subito, oltre alla passione con cui si dedica alla nutrizione funzionale e al microbiota intestinale, le grandissime competenze di microbiologia clinica e *basic science*, che, a mio dire, difficilmente si riscontrano in un professionista che svolge attività di pratica clinica. Questo libro ha dato pienamente conferma alle mie impressioni.

Mi piace pensare che viviamo in un'epoca di transizione per quanto riguarda l'approccio alla salute e alla malattia. La dicotomia si affievolisce, si inizia a intravedere una zona grigia, una nebbia che separa e unisce al contempo le due condizioni estreme. È l'approccio funzionale alla medicina. Dobbiamo prenderne atto: dopo enormi progressi nel trattamento di alcune patologie (ad esempio, le malattie infiammatorie croniche intestinali o alcuni tumori), ci siamo in parte arenati. Sappiamo bloccare alcune molecole o alcune cascate infiammatorie, ma non sappiamo perché alcuni pazienti rispondano e altri no. In altri casi, persone con sintomi cronici inspiegati, etichettati persistentemente come *ansiosi* o *ipocondriaci*, vagano da uno specialista all'altro senza giungere a una diagnosi che spieghi la loro sintomatologia. Una consistente fascia di pazienti, sicuramente meno che in passato ma non trascurabile, resta fuori da quello che potremmo definire uno "stato di salute". Comprendere che malattie giudicate e trattate finora come malattie d'organo in realtà rappresentino delle estreme conseguenze di complessi squilibri fra il sistema immunitario, endocrino e il microbiota intestinale è il primo passo per trattarle efficacemente.

Il dottor Panteri si pone in questo testo un obiettivo ambizioso: quello di unire i vari tasselli che compongono il puzzle della salute microbico-genito-urinaria femminile, e lo fa sembrare facile, districandosi fra complessi meccanismi fisiopatologici e schemi terapeutici pratici che lui applica già da anni nella pratica clinica. Non resta che augurarvi buona lettura, ne uscirete senz'altro arricchiti.

Dr Marco Napoli, Specialista in Gastroenterologia

Introduzione

In questo libro propongo un cambio di paradigma nella gestione delle infezioni uro-genitali, spostando il focus da un approccio reattivo e farmacologico nelle fasi acute a uno preventivo e funzionale mirato a intervenire sulle cause di fondo.

Si parte con un approfondimento sul microbiota intestinale, un complesso ecosistema di microrganismi che regola molte funzioni metaboliche e immunitarie. Diversi eventi della vita possono perturbare questo ecosistema, causando uno squilibrio (disbiosi) che rappresenta un'opportunità per microrganismi patogeni, come il batterio *Escherichia coli* o il lievito *Candida albicans*, di sfuggire al controllo immunitario e migrare verso altri distretti come quello uro-genitale provocando infezioni.

Tali infezioni del tratto urinario (UTI) e vaginale risultano essere tra le problematiche di salute più comuni tra le donne fin dai primi anni dell'età riproduttiva, con una prevalenza che raddoppia nelle donne oltre i 65 anni.

Ma quali sono le caratteristiche di un microbiota intestinale e vaginale sano rispetto a uno che predispone alle infezioni? Cerco quindi di rispondere a questa domanda, presentando i test disponibili che analizzano il microbiota intestinale e vaginale e fornendo semplici linee guida per la loro interpretazione. In base ai risultati e agli obiettivi di salute della donna, descrivo poi specifiche strategie dietologiche e protocolli di integrazione naturale atte a migliorare l'equilibrio dei microbioti e a rafforzare il sistema immunitario, riducendo quindi il rischio di recidive.

Il libro si propone come un manuale pratico, accessibile e scientificamente rigoroso che, con linguaggio chiaro, guida il pubblico femminile a comprendere i fattori che possono influenzare la propria

salute intestinale e uro-ginecologica, promuovendo una visione integrata che tenga conto dell'equilibrio complesso dei microbioti e del benessere generale della persona.

1. Uno sguardo ai nostri batteri

1.1 La triade del microbiota femminile

I microbi sono ovunque. Nell'aria che respiriamo, nella terra che calpestiamo, nel cibo che mangiamo. All'interno e sulla superficie dell'organismo umano nei diversi distretti corporei vivono miliardi di batteri che si sono evoluti per coesistere con il loro ospite, attraverso un rapporto di simbiosi e cooperazione molto stretta. È stato stimato che il numero di microbi all'interno del corpo umano è dello stesso ordine di grandezza del numero di cellule che compongono il nostro corpo.

Nello specifico, nel tratto intestinale umano vivono centinaia di specie batteriche e miliardi di microbi commensali, che formano quello che viene definito il microbiota intestinale: un ecosistema dinamico e complesso che si instaura alla nascita e ci accompagna per tutta la vita. Svolge una serie di funzioni fondamentali per la sopravvivenza, ad esempio è alla base della maturazione della barriera intestinale, dello sviluppo del sistema immunitario, della regolazione delle funzioni digestive e metaboliche, tra cui l'assorbimento e la produzione di vitamine, sino alla modulazione del comportamento e dell'umore attraverso l'asse intestino-cervello.

Quando la composizione e la funzione metabolica del microbiota intestinale vengono compromesse da diversi fattori quali terapie farmacologiche, alimentazioni sbilanciate, esposizione a tossine e allergeni ambientali, stress e traumi psicologici, possono insorgere diverse malattie: disordini metabolici, intolleranze alimentari, malassorbimento e carenze nutrizionali, sino a compromissioni di funzioni extra-intestinali, come disturbi cognitivi e neurodegenerativi, malattie

autoimmuni, infiammazioni osteo-articolari e cardiovascolari, malattie dermatologiche, nonché infezioni del distretto uro-ginecologico che interessano, nella donna, la vescica e l'ambiente vaginale.

La chiave quindi per comprendere le origini eziopatogenetiche delle malattie infiammatorie di origine infettiva che interessano il distretto urinario risiede nello studio del microbiota a livello intestinale e urinario. Avete letto bene, microbiota urinario. Per lunghissimo tempo è stata convinzione comune in ambito medico e scientifico che le urine delle persone sane fossero sterili da un punto di vista microbiologico, motivo per cui nel secolo scorso, e fino a una decina di anni fa, molti studi non si sono focalizzati sul microbiota del tratto urinario. In realtà i recenti progressi sulle tecniche di biologia molecolare hanno consentito di superare questo dogma. L'utilizzo delle tecniche di sequenziamento del DNA batterico basato sul RNA ribosomiale 16s (rRNA) ha consentito, già a partire dal 2011, di identificare batteri nelle urine di persone sane che non erano identificabili attraverso l'esame colturale delle urine. Questo ha aperto a una nuova era di studio del microbiota urinario e si è cominciato a parlare di urobioma.

Nell'ultimo decennio l'utilizzo di tecnologie come la NGS (*next generation sequencing*) e l'EQUC (*expanded quantitative urine culture*) ha consentito di identificare, nelle urine di persone sane e nei soggetti con infezioni urinarie in corso, una molteplicità di microrganismi batterici e fungini che costituiscono la biodiversità dell'ecosistema urinario, unico e distintivo di ognuno di noi sia nello stato di salute che di malattia. Ad esempio, la tecnica EQUQ è importante perché è in grado di rilevare una crescita batterica di 10 UFC/mL (UFC=Unità Formanti Colonie) ponendo un campione di urine su piastre differenti, con differenti terreni di crescita e temperature, nonché sotto varie condizioni atmosferiche, consentendo di rilevare fino al 92% di specie batteriche altrimenti non individuate tramite le classiche colture urinarie.

Si pensi che nella pratica professionale di chi scrive, basata sui casi di centinaia di donne con storia di cistiti ricorrenti, all'incirca il 30-40% di

queste pazienti riferisce di aver avuto spesso (o sempre) urinocolture negative, nonostante la presenza di sintomi come bruciore e dolore durante la minzione, senso di peso e pressione pelvica, urgenza minzionale e urine maleodoranti. Questo dato non ha mai sorpreso, perché le colture urinarie standard sono disegnate per rilevare la crescita in maniera specifica di *Escherichia coli* (uno dei batteri patogeni opportunisti più frequentemente responsabili delle infezioni urinarie) ma, secondo i dati di letteratura, tale metodologia classica è in grado di rilevare solo il 33% della crescita batterica. Inoltre, su questo dato si può

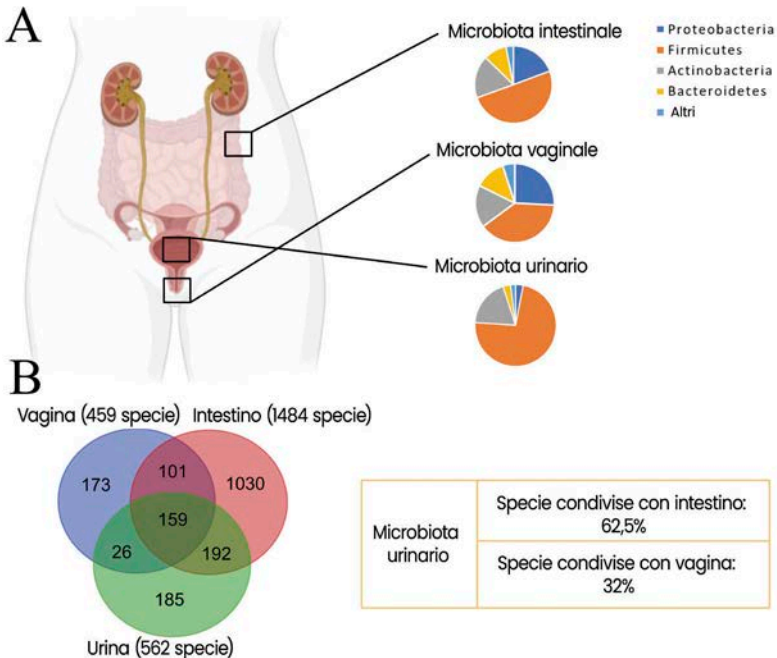


Figura 1. Confronto tra comunità batteriche urinarie, vaginali e intestinali: A) abbondanza relativa dei pili (o phyla) nel microbiota urinario, vaginale e intestinale; B) diagramma di Venn che mostra le specie batteriche sovrapposte tra microbiota urinario, intestinale e vaginale (adattato da Perez-Carrasco et al, 2021).

aggiungere il fatto che molti laboratori di analisi utilizzano i 100.000 CFU/mL come valore soglia di rilevazione di infezione batterica. Ne consegue che una eventuale crescita al di sotto di questa soglia viene refertata con un esito negativo, quando in realtà non è così.

In futuro queste metodologie ci consentiranno di studiare in maniera sempre più semplice e accessibile i cambiamenti del microbiota urinario, al fine di predire e prevenire malattie infettive e infiammatorie del tratto urinario. Di fatto, le proporzioni e le tipologie di batteri possono variare in soggetti diversi, ma in generale si possono osservare deviazioni rispetto a un microbiota standard e pattern microbici specifici per tipologia di malattia urologica, quali le infezioni del tratto urinario, la cistite interstiziale, l'incontinenza e urgenza urinaria, il cancro della vescica e l'iperplasia prostatica benigna.

Ma che cosa influenza la ricchezza e la biodiversità batterica nelle urine? È probabile che l'origine del microbiota urinario sia legata al microbiota intestinale e a quello vaginale. In uno studio condotto qualche anno fa gli autori, utilizzando metodi basati sul sequenziamento del gene batterico rRNA 16S, hanno mostrato che il 62,5% delle specie identificate nei campioni di urina si sovrappongono alle specie identificate nel microbiota intestinale, mentre solo il 32% si sovrappone alle specie isolate dalla vagina (Figura 1).

Inoltre, se consideriamo il fatto che i generi batterici riscontrati con più frequenza nelle infezioni del tratto urinario (UTI), in primis *Escherichia*, e con minore frequenza *Enterococcus*, *Streptococcus*, *Citrobacter* e *Pseudomonas* (quest'ultimo descritto solo negli uomini) sono di derivazione principalmente intestinale, possiamo desumere che l'equilibrio del microbiota intestinale giochi un ruolo cruciale nella predisposizione al rischio di infezioni del tratto urinario e, nella donna, del distretto vaginale.

“Ma come? È l'intestino dottore?”, “Non mi accorgo di avere problemi intestinali, certo un po' di gonfiore e meteorismo, a volte costipazione, oppure diarrea e feci non formate, ma ho questi problemi da anni!”.

In realtà queste possono essere le prime avvisaglie di un intestino che non sta funzionando bene a motivo di uno squilibrio strutturale del microbiota intestinale; in gergo tecnico viene chiamata disbiosi intestinale, ovvero un'alterata composizione microbiologica e dei rapporti di sana competizione tra le principali famiglie microbiche. Questo status si distingue invece da quello di eubiosi intestinale in cui l'ecosistema del microbiota intestinale è in equilibrio e consente di svolgere le normali funzioni fisiologiche senza apportare sostanziali manifestazioni sintomatiche di dolore o sofferenza intestinale.

1.2 Come comunicano tra loro il microbiota urinario e intestinale?

La correlazione funzionale che esiste a livello microbiologico tra l'ambiente intestinale e urinario non può prescindere da uno sguardo all'anatomia degli organi del pavimento pelvico e di come essi si trovino in una stretta contrapposizione e contiguità fisica. Se si guarda l'anatomia del pavimento pelvico femminile (Figura 2), si osserva distintamente la stretta vicinanza anatomica tra il retto, ovvero l'ultimo segmento dell'intestino, il distretto vaginale e il distretto urinario, in particolare l'ultimo tratto costituito da vescica e uretra. Osservando questo disegno si può subito intuire la possibile esistenza di diversi assi di comunicazione bidirezionale tra intestino-vagina, intestino-vescica, vagina-vescica e intestino-rene.

La composizione del microbiota intestinale può influenzare l'urobioma a causa della capacità dei batteri intestinali di traslocare dalla regione perianale verso la vagina e l'uretra (come, ad esempio, *E. coli* ed *Enterococcus faecalis*, identificati nel microbiota intestinale nei soggetti con infezioni urinarie). Tale traslocazione spiega l'alta incidenza delle UTI nelle donne, vista la stretta vicinanza dell'uretra all'ano, la brevità dell'uretra femminile e l'ambiente caldo e umido del perineo e della vagina che possono favorire la crescita eccessiva di batteri uropatoge-

ni. Il processo descritto riguarda la principale via di contaminazione batterica che avviene quindi per via esterna; tuttavia esiste in misura minore una potenziale via di contaminazione interna, ove il passaggio batterico avviene per via linfatica dall'intestino al distretto urinario e riproduttivo femminile (endometrio, utero e vagina), facilitato da

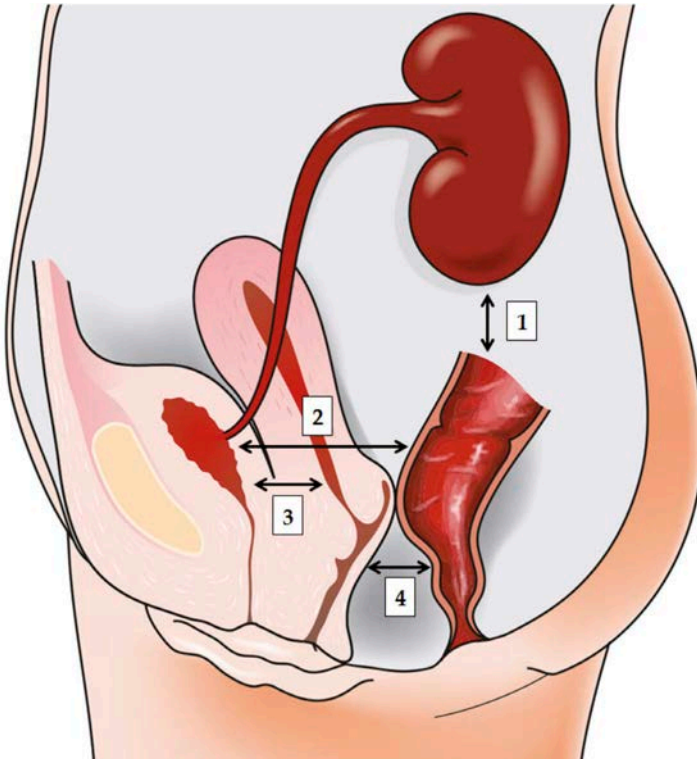


Figura 2. Comunicazione bidirezionale tra intestino, distretto urinario e distretto vaginale: 1) asse intestino-rene che svolge un ruolo in vari disturbi renali; 2) asse intestino-vescica e il collegamento tra la proliferazione di uropatogeni e lo sviluppo delle UTI; 3) asse vagina-vescica dove la disbiosi vaginale può indurre lo sviluppo delle UTI agendo da serbatoio per *Escherichia coli* o altri germi; 4) asse intestino-vagina dove la disbiosi intestinale può influenzare e alterare l'ambiente vaginale locale (adattato da Meštrović et al, 2021).

una condizione di permeabilità intestinale (*leaky gut*), tema di cui si parlerà estensivamente più avanti nel capitolo dedicato. Quest'ultima via è stata meno studiata e quindi a oggi resta un'ipotesi ancora da verificare.

Osservando meglio la figura 2 si capisce, inoltre, come l'ambiente vaginale possa avere un ruolo altrettanto cruciale nella patogenesi dell'infezione urinaria, in quanto può agire come riserva infettiva dei batteri uropatogeni. Pertanto, un'eventuale disbiosi vaginale può rendere meno efficace la sua azione di filtro nei confronti degli uropatogeni, facilitando la loro migrazione e colonizzazione.

Queste considerazioni dimostrano chiaramente la comunicazione e l'interconnettività tra queste nicchie microbiche, e fanno capire quanto sia fondamentale, per lo specialista che gestisce una donna con infezioni urinarie, partire dallo studio degli ecosistemi microbici sia a livello intestinale che vaginale, per comprendere i processi patogenetici alla base dell'evento infettivo e disegnare eventuali strategie di intervento personalizzate.

Molto spesso si sente raccontare da ragazze o donne con storie di cistiti recidivanti che la positività per *Escherichia coli* nel referto dell'urinocoltura induce la maggior parte dei medici a prescrivere l'antibiotico, che in molti casi produce una remissione temporanea dei sintomi. Tuttavia, l'antibiotico non modifica i meccanismi di fondo, anzi deprime la biodiversità e la ricchezza batterica a livello intestinale e vaginale, favorendo in realtà future recidive e creando un circolo vizioso da cui il soggetto con UTI farà fatica a uscire.

Purtroppo la cultura medica moderna, forse imbrigliata anche da dettami di linee guida nazionali e internazionali, oltre che di abitudini prescrittive radicate, e sollecitata dalla forte necessità della donna di risolvere rapidamente i sintomi infiammatori e dolorosi, tende ad approcciare in maniera reattiva e aggressiva l'evento infettivo urinario. È bene ricordare che in alcuni casi l'utilizzo dell'antibiotico può anche avere un razionale forte, come per esempio nei casi di infezioni

urinarie in donne con rischio o eventi pregressi di pielonefrite (infezione renale) oppure con un solo rene dalla nascita o per chirurgia.

Tuttavia pochi, in realtà, si fanno la domanda più importante, ovvero: “Che cosa ci fa lì l’*Escherichia coli*? Da dove ha origine?”. Finché non si sarà in grado di rispondere a questa domanda apparentemente così semplice, ma complessa allo stesso momento, difficilmente saremo in grado di rompere la dicotomia dell’approccio infezione-antibiotico e di interrompere quel noto circuito vizioso in cui molte donne restano imbrigliate per lungo tempo.

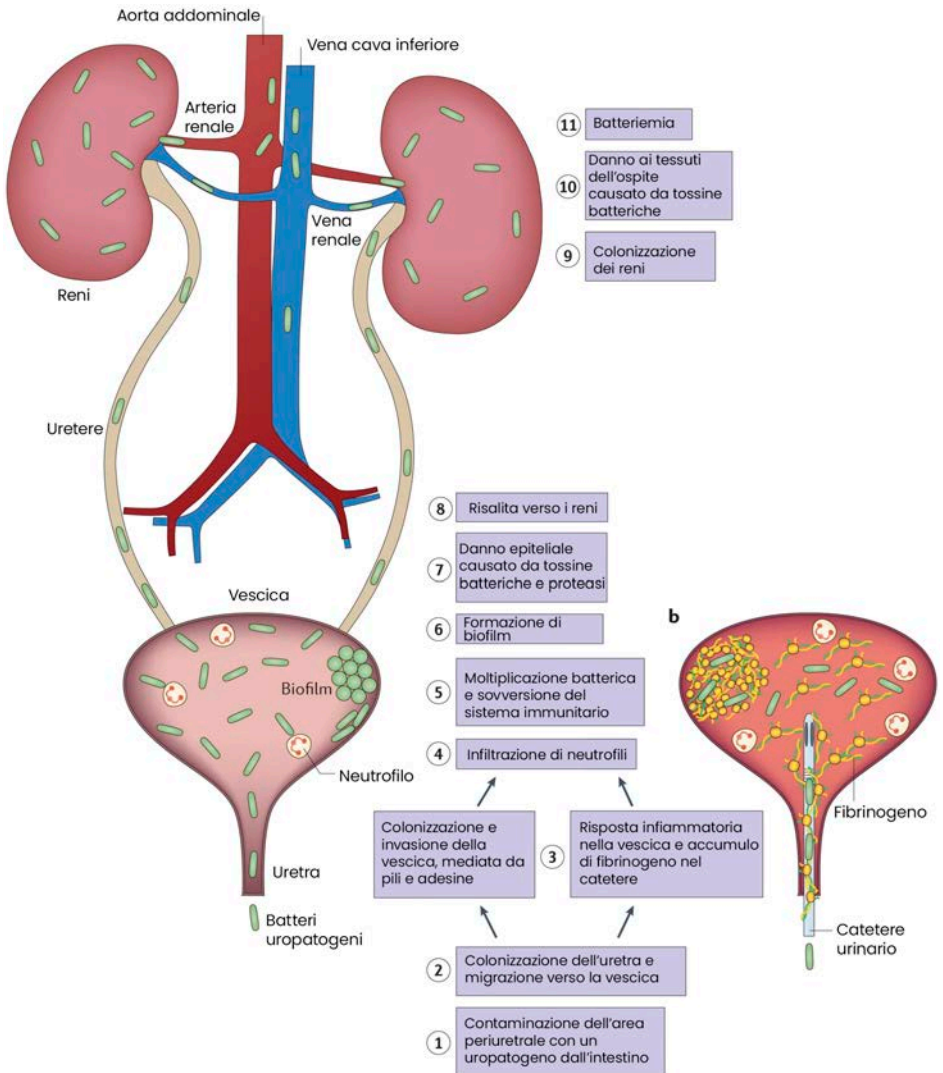
La sfida che si propone al lettore è di avere il coraggio di porsi questa domanda e di intraprendere, insieme a un professionista specialista, un percorso di analisi e di approfondimento dei fattori di rischio, improntando strategie personalizzate per mitigare i fattori predisponenti all’infezione urinaria.

1.3 Come avviene l’infezione?

Si inizia quindi il suddetto percorso cercando di comprendere in maniera molto essenziale i passaggi fondamentali dell’infezione urinaria (Figura 3).

Le UTI iniziano quando gli uropatogeni che risiedono nell’intestino contaminano l’area periuretrale (fase 1) e iniziano a colonizzare l’uretra. Successivamente, questi batteri migrano verso la vescica (fase 2). Detti batteri, aiutati in questa operazione dall’espressione sulla loro superficie di membrana di pili e adesine, facilitano il loro attracco fisico e l’invasione delle cellule a ombrello superficiali sull’epitelio urinario (fase 3). A questo stadio, si innescano le risposte infiammatorie dell’organismo ospite, che includono l’infiltrazione dei neutrofilii (fase 4), cellule del nostro sistema immunitario deputate a rimuovere i batteri extracellulari.

Alcuni batteri, però, sfuggono al sistema immunitario, sia attraverso l’invasione della cellula ospite sia attraverso cambiamenti morfologici.



Nature Reviews | Microbiology

Figura 3. Patogenesi delle infezioni urinarie (adattato da Flores-Mireles et al, 2015).

Gli stessi li rendono resistenti ai neutrofili e iniziano a moltiplicarsi (fase 5) e a formare biofilm (fase 6). Il biofilm batterico è una matrice extracellulare polimerica costituita da polisaccaridi complessi che è in grado di difendere i batteri patogeni dall'attacco di antibiotici e del sistema immunitario. L'argomento verrà trattato più specificatamente nei capitoli successivi.

Una volta che questi batteri si stabiliscono nell'urotelio uretrale e vescicale, sono in grado di produrre tossine e proteasi che inducono danni alla cellula ospite (fase 7), rilasciando nutrienti essenziali che consentono ai batteri di sopravvivere. Successivamente, i batteri possono salire verso i reni (fase 8) e colonizzarli (fase 9), continuando il rilascio di tossine e provocando ulteriore danno ai tessuti dell'ospite (fase 10). Se non trattate, le infezioni progrediscono e alcuni batteri possono oltrepassare la barriera epiteliale tubulare nei reni, determinando il rischio di infezione sistemica, ovvero una batteriemia (fase 11).

Come accennato in precedenza, l'*E. coli* uropatogeno (chiamato anche UPEC) è il batterio più spesso responsabile delle infezioni delle vie urinarie, visto che è riscontrato in circa l'80% delle urinocolture. Tuttavia le moderne tecniche di sequenziamento NGS hanno consentito di identificare altri batteri uropatogeni emergenti, quali *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter aerogenes*, *Klebsiella pneumoniae*, *Aerococcus urinae*, *Proteus mirabilis* e *Streptococcus anginosus*.

Un fattore che rappresenta motivo frequente di frustrazione sia per la donna affetta da cistiti recidivanti che per lo specialista che la segue in cura, è certamente l'estrema difficoltà di eradicare l'*Escherichia coli* e di prevenirne nel tempo le sue recidive. In parte, questa resistenza è mediata dal biofilm batterico a cui si è fatto cenno. Ci sono, però, anche altri meccanismi biologici responsabili della persistenza dell'*E. coli* a livello della vescica e del distretto urinario. Verranno analizzati nel paragrafo che segue.

1.4 Perché l'*Escherichia coli* persiste a lungo?

Sofferamoci sul meccanismo di invasione dell'*Escherichia coli* a livello delle cellule ombrello nell'epitelio urinario (Figura 4). Il batterio esprime dei pili di tipo 1 (FimH) che gli consentono di legarsi ad alcune molecole presenti sulla superficie delle cellule ombrello, le uroplakine mannosilate e integrine; questo legame induce il riadattamento dei filamenti di actina (molecole del citoscheletro della cellula ospite) e l'internalizzazione del batterio all'interno della cellula tramite meccanismi non del tutto noti che coinvolgono altre molecole, le RHO GTPasi.

La cellula dispone anche di alcuni meccanismi di difesa dall'invasione dell'UPEC, come ad esempio la molecola lipopolisaccaride (LPS), presente sulla superficie di membrana del batterio attiva dei recettori chiamati Toll-like recettore 4 (TLR4). Questi ultimi inducono a livello intra-cellulare la produzione di AMP ciclico (cAMP) tramite l'attivazione dell'adenilato ciclasi 3 (AC3), generando una conseguente espulsione di UPEC attraverso la membrana plasmatica apicale.

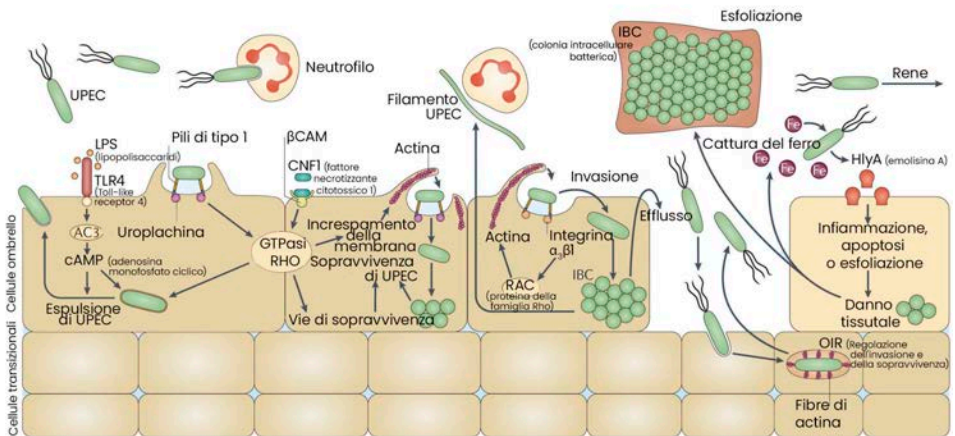


Figura 4. Fattori di virulenza e persistenza di *E. coli* (adattato da Flores-Mireles et al, 2015).

Tuttavia, l'UPEC è in grado di sovvertire questi meccanismi di difesa della cellula ospite nascondendosi nel citoplasma, formando quelle che sono definite comunità batteriche intracellulari (IBC) che consentono ai batteri di disperdersi e invadere altre cellule e ospiti, generando altri IBC in maniera ciclica. In aggiunta, l'UPEC può stabilirsi all'interno di serbatoi intracellulari quiescenti (QIR) racchiusi in filamenti di actina, nelle cellule di transizione sottostanti, ove i batteri possono restare vitali per mesi.

I batteri UPEC possono sopravvivere per lungo tempo all'interno del tessuto vescicale, grazie a modalità che consentono loro di acquisire nutrienti come:

- la tossina α emolisina (HlyA), che promuove la lisi della cellula ospite attraverso la formazione di pori, facilitando il rilascio di ferro e l'acquisizione di nutrienti; inoltre HlyA innesca l'esfoliazione epiteliale e un milieu infiammatorio per consentire la diffusione di UPEC ad altre cellule;
- i siderofori espressi dall'UPEC, che consentono al batterio di sequestrare il ferro e garantirsi la sopravvivenza durante l'infezione;
- l'espressione del fattore necrotizzante citotossico 1 (CNF1), che media il rimodellamento delle cellule ospiti legandosi alla molecola di adesione delle cellule basali (BCAM), attivando una cascata biochimica che induce il rimodellamento del citoscheletro della cellula ospite;
- l'UPEC è in grado di evitare il riconoscimento da parte del sistema immunitario mutando la sua morfologia e assumendo un aspetto più filamentoso che lo rende più resistente alla eliminazione da parte dei neutrofili rispetto alla forma bacillare.

Osservando questi meccanismi, comprendiamo quanto i batteri siano sofisticati e subdoli nell'ingannare il sistema immunitario e i meccanismi di difesa dell'organismo ospite. La biologia, per quanto complessa, deve essere il punto di partenza per comprendere su quali leve si può agire per ridurre la proliferazione di *E. coli* e di altri batteri

opportunisti a livello intestinale e urinario; questo per contrastarne gli effetti infiammatori e immunogenici nonché supportare la funzione immunitaria e di difesa dell'ospite.

Vi siete chiesti perché ci siano tante donne che nell'arco della loro vita non hanno mai sofferto di cistite, o solo occasionalmente, pur avendo comportamenti alimentari e stili di vita simili o peggiori rispetto a chi ne soffre? La risposta è nell'equilibrio del loro ecosistema batterico intestinale, urinario e vaginale e nella competenza del loro sistema immunitario.

Diamo uno sguardo più analitico all'ecosistema batterico urinario, poiché la situazione è molto complessa.

1.5 Il nemico è solo uno?

Storicamente si è sempre stati indotti a pensare all'evento infettivo come generato da un singolo batterio, molto spesso l'*E. coli*. Questo pensiero in realtà è stato influenzato dal fatto che per decenni (e oggi è ancora così) l'urinocoltura standard è stata disegnata per rivelare generalmente la presenza di singole specie batteriche, adducendo, pertanto, sia nei laboratori clinici che nei medici specialisti il concetto di infezioni mono-microbiche. Ciò ha indotto a pensare che il riscontro di altre colonie o morfologie batteriche diverse fosse attribuibile a contaminazione batterica.

Questo pensiero può essere fuorviante, perché negli ultimi anni sono emerse numerose evidenze scientifiche basate su tecniche colturali e di sequenziamento più specifiche e sensibili (le tecniche EQUIC e NGS a cui si è accennato prima) che dimostrano come le infezioni polimicrobiche a livello urinario siano molto più comuni di quanto si pensasse in precedenza.

Uno studio ha riportato che il 42% delle donne presentava infezioni urinarie polimicrobiche, caratterizzate dalla presenza di almeno un

batterio Gram-positivo e uno Gram-negativo (Kline e Lewis, 2016). Peraltro, le infezioni urinarie polimicrobiche sono molto comuni tra gli immunocompromessi e i soggetti con cateteri a permanenza, e si stima che circa il 30% delle UTI negli anziani sia polimicrobico (Croxall et al, 2011)

Di recente alcuni autori hanno raccolto dati epidemiologici relativi a colonizzazione batterica del tratto urinario di soggetti con diverse condizioni patologiche infettive (Figura 5). I dati riportati nei grafici a torta rappresentano le percentuali medie di colture urinarie contenenti ciascun microorganismo. Si può osservare la di-

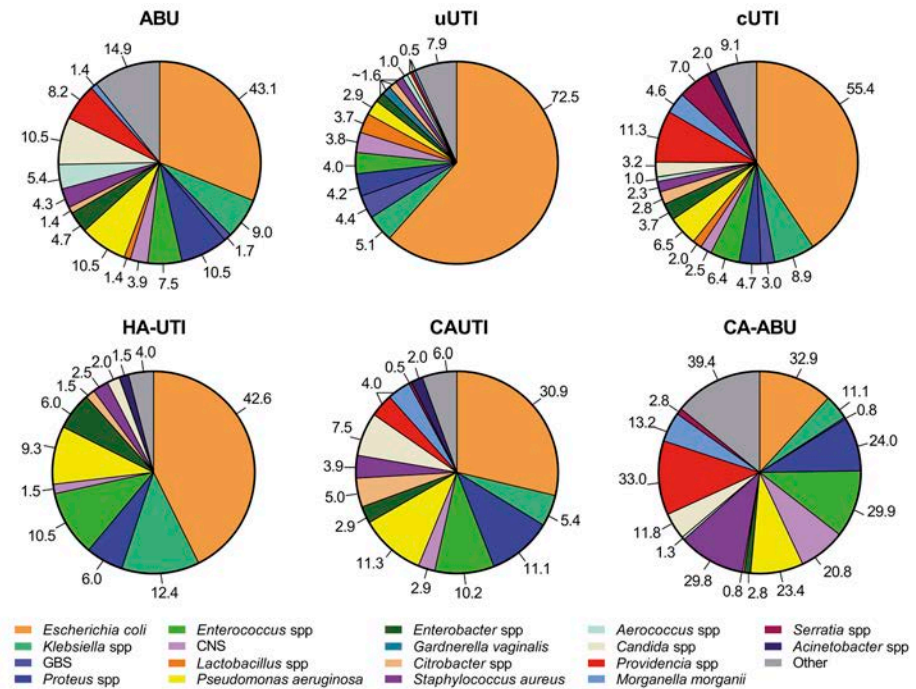


Figura 5. Colonizzazioni polimicrobiche nelle urine (adattato da Gaston et al, 2021).

versità microbica riscontrata nei campioni di urine di soggetti con infezioni urinarie sia non complicate (uUTI) che complicate (cUTI), associate al trattamento ospedaliero e sanitario (HA-UTI) e associate a catetere (CAUTI e CA-ABU). Il dato che può sorprendere di più è la constatazione della presenza polimicrobica in soggetti con batteriuria asintomatica (ABU), ovvero in persone che non riportano sintomi di dolore, bruciore o urgenza minzionale, dove è stata riscontrata la presenza di *E. coli*.

Le evidenze pocanzi citate ci conducono a una serie di spunti di riflessione:

- dobbiamo abbandonare il concetto di infezione da singola specie microbica e smettere di utilizzare il termine “coltura negativa”, in quanto esso comprende campioni con crescite polimicrobiche e possibile presenza di agenti patogeni al di sotto della soglia di rilevazione 100.000 CFU/mL utilizzata dalla maggior parte dei laboratori clinici;
- occorre fare attenzione a impiegare il termine “cistiti abatteriche”, ovvero di quadri sintomatici non determinati da batteri, in quanto con le tecniche colturali classiche non abbiamo la certezza di un’assoluta sterilità del campione di urine (a meno che non siano impiegate tecniche più sensibili come EQUIC e NGS).

La sola presenza di *E. coli* nelle urine non è un segno distintivo ed esclusivo dei soggetti con UTI sintomatiche, in quanto si è visto che la sua presenza è stata riportata nelle urine di buona parte di soggetti sani senza sintomi, motivo per cui resta ancora molto da capire sul significato della presenza di *E. coli* nelle urine, sul suo ruolo e la sua interazione funzionale con altre specie batteriche e con il sistema immunitario ospite. Inoltre c’è da comprendere quali siano gli elementi e le circostanze che possono spingere la presenza di *E. coli* verso uno stato di malattia piuttosto che di salute e normale funzione fisiologica.

Con questo primo capitolo si sono volute spiegare le basi concettuali e la relazione anatomica e funzionale che sussiste tra i diversi ecosistemi batterici a livello intestinale, urinario e vaginale, ed è stata fornita una breve descrizione sui meccanismi molecolari e biochimici che guidano l'evento infettivo dei batteri uropatogeni e la loro persistenza a livello del distretto urinario. L'intento è quello di trasmettere un modo nuovo di analizzare la problematica delle infezioni urinarie e vaginali, e condurre il lettore e gli specialisti in questo ambito verso un nuovo paradigma di analisi e terapia funzionale che guarda oltre l'evento infettivo in senso stretto, e che cerca di analizzare in particolare il ruolo del microbiota intestinale nella genesi del rischio infettivo urinario e vaginale.

Questo libro, tuttavia, non intende essere una sterile esposizione accademica delle conoscenze in questo campo, piuttosto l'obiettivo è quello di fornire un manuale pratico che dia basi concettuali e strumenti per agire su sé stessi, migliorare la salute dell'intestino e del sistema immunitario, al fine di ridurre i fattori di rischio e le recidive infettive a livello urinario e vaginale.

Nei prossimi capitoli verrà approfondito il ruolo del microbiota intestinale e del microbiota vaginale, saranno indicati quali test sono necessari per analizzarli e le spiegazioni basilari per interpretarli. Saranno poi considerate quali strategie di integrazione naturale possono aiutare a modulare in maniera favorevole il microbiota intestinale e vaginale, e quali modelli di dieta o strategie alimentari siano da perseguire a seconda degli obiettivi e dei risultati dei test che verranno eseguiti.

Referenze

- Croxall G., Weston V., Joseph S., Manning G., Cheetham P., McNally A., *Increased human pathogenic potential of Escherichia coli from polymicrobial urinary tract infections in comparison to isolates from monomicrobial culture samples* in «J Med Microbiol.», gennaio 2011; 60 (Pt 1):102-109
- Flores-Mireles A.L., Walker J.N., Caparon M., Hultgren S.J., *Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options* in «Nature Reviews Microbiology», 2015, 13 (5), 269-284.
- Gaston J.R., Johnson A.O., Bair K.L., White A.N., Armbruster C.E., *Polymicrobial interactions in the urinary tract: is the enemy of my enemy my friend?* in «Infect Immun.», 11 gennaio 2021, IAI.00652-20.
- Kline K.A., Lewis A.L., *Gram-positive uropathogens, polymicrobial urinary tract infection, and the emerging microbiota of the urinary tract* in «Microbiol Spec-tr.», aprile 2016; 4 (2): 10.1128/microbiolspec. UTI-0012-2012
- Meštrović T., Matijašić M., Perić M., Čipčić Paljetak H., Barešić A., Verbanac D., *The role of gut, vaginal, and urinary microbiome in urinary tract infections* in «Bench to Bedside. Diagnostics», 2021, 11 (1), 7.
- Perez-Carrasco V., Soriano-Lerma A., Soriano M., Gutiérrez-Fernández J., Garcia-Salcedo J. A., *Urinary microbiome: yin and yang of the urinary tract* in «Frontiers in Cellular and Infection Microbiology», 2021, 11, 617002.

Sono tantissime oggi le donne che soffrono di cistiti, infezioni urinarie o vaginali e candida. Spesso è difficile liberarsene ed è debilitante conviverci.

Il dottor Roger Panteri propone un approccio innovativo, partendo dal rafforzamento e dal riequilibrio del microbiota intestinale, che gioca un ruolo chiave.

Con un linguaggio semplice e chiaro, supportato da illustrazioni e casi pratici, l'autore spiega come affrontare il problema, i test da intraprendere, come interpretarli e quali strategie alimentari e integratori naturali possono essere di aiuto per agire positivamente su microbiota e sistema immunitario.

Questo libro non è solo una guida pratica, ma un invito a prendere il controllo della propria salute in modo integrato e personalizzato, allontanandosi da un approccio sintomatico, per avvicinarsi a un modello di benessere che mette al centro la persona.



Roger Panteri è nato a Firenze nel 1977 e vive a Lucca. È biologo nutrizionista specializzato in disbiosi intestinale e microbiota, già professore a contratto e ricercatore in neuroscienze, fisiologia umana e biologia molecolare. Ha una lunga carriera come consulente per istituzioni nazionali e internazionali, ha collaborato con aziende farmaceutiche, il Coni, l'Università La Sapienza, laboratori italiani specializzati sul microbiota e numerose associazioni per la salute e il benessere

femminile. Tiene conferenze su microbiota e salute femminile presso società scientifiche di urologia e fisioterapia. È fondatore del blog di divulgazione scientifica www.disbiosidoctor.com.

ISBN 912 5700 044 8



€ 18,00