

**UNIVERSITA' SAPIENZA DI ROMA**

**Facoltà di Medicina e Chirurgia**

**TESI DI MASTER I LIVELLO IN NATUROPATIA**

**“Prevenzione e cura della candidosi vulvovaginale recidivante  
con l’uso di fitoterapici e trattamenti naturopatici”**

Sottotitolo:

PNEI, alimentazione e integratori nutrizionali al servizio della prevenzione  
della vulvovaginite ricorrente da Candida.

**Relatore: Prof. Manna Fedele**

**Candidato: Matteo Marcon**

## Indice

1.	Introduzione	2
2.	Epidemiologia	4
3.	Sistema immunitario: difese e vaginiti	6
	3.1 Immunità innata e acquisita: ruolo nelle VVRC	6
	3.2 Allergie e vaginiti	8
4.	Alimentazione e VVRC	10
5.	Probiotici e loro impiego nelle VVRC	13
6.	Aaglio	17
7.	Supplementi vitaminici e nutrizionali per migliorare la risposta immunitaria	19
	7.1 Acido caprilico	19
	7.2 Vitamina A e beta-carotene	19
	7.3 Vitamina C	19
	7.4 Vitamina E	20
	7.5 Zinco	20
8.	Micoterapia e beta-glucani	21
9.	Stress e VVRC	23
10.	Conclusioni	24

## Introduzione

“In generale, la naturopatia mette l’accento su prevenzione, trattamento e promozione della salute attraverso l’uso di metodi terapeutici e modalità che favoriscono il processo di auto-guarigione *-vis medicatrix naturae* (forza guaritrice della natura). Gli approcci filosofici della naturopatia comprendono la prevenzione delle malattie, il promuovere le capacità di guarigione intrinseche del corpo, il trattamento naturale di tutta la persona, la responsabilità personale per la propria salute e l’istruzione dei pazienti a stili di vita salutari. La naturopatia miscela la millenaria conoscenza delle terapie naturali con i progressi in corso nella comprensione della salute umana. Naturopatia, pertanto, può essere descritta come la prassi generale delle terapie naturali. {...}”.

La premessa iniziale a questa tesi è presa dal documento rilasciato dall’Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) “*Benchmarks for training in naturopathy*”. La scelta di utilizzare la definizione data dall’OMS di Naturopatia, prepara il lettore a una visione più ampia di questa tesi sulle Vulvovaginiti Ricorrenti da Candida (VVRC).

La visione olistica, ovvero un approccio multidisciplinare e multifattoriale alla terapia, è una prerogativa della naturopatia. Tra le sfide che la naturopatia si pone vi è il non limitarsi a sostituire il farmaco con una terapia naturale per il solo trattamento sintomatico del paziente. L’approccio corretto del naturopata consiste nel capire le cause della malattia per poi aiutare la persona a riequilibrare le sue funzionalità con interventi che mirino a mettere in moto i processi di guarigione, rinforzando i tessuti indeboliti con terapie naturali, tenendo presente quello che è il principio cardine di questa disciplina: *primo non nuocere, curare la persona nel suo complesso, prevenire future malattie*. Per i motivi sopra elencati, lo studio delle VVRC, malattia dall’eziologia non chiara dove *Candida Albicans* risulta l’agente principale di infezione, può ricevere un importante aiuto dalla naturopatia a fianco del trattamento convenzionale.

Il gruppo composto dalla Dott.ssa Francesca Mondello, Dott.ssa Caterina De Pisis, Dott. Giovanni Turchetti e gli erboristi Nadia Monaco e Matteo Marcon si sono presi carico di studiare a fondo il problema delle VVRC. L’approccio teorico deriva da un’ampia bibliografia di riferimento che spazia dalla medicina convenzionale alla fitoterapia, passando anche per l’immunologia e cogliendo spunti dalla naturopatia tradizionale.

La presenza della Dott.ssa Mondello, Biologa del Dipartimento di Malattie Infettive, Parassitarie ed Immunomediate dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS) ha apportato un plus valore al lavoro di gruppo perché autrice di un recente studio pre-clinico effettuato con un modello di vaginite sperimentale nella ratta infettata con *Candida albicans* e trattata con olio essenziale (OE) di *Malaleuca Alternifolia* (Tea Tree Oil-TTO). Questo studio ha dimostrato il successo del TTO e del suo componente principale, il Terpinen-4-olo, nel debellare la *Candida* a livello vaginale nelle ratte. L'effetto antifungino dell'OE è stato dimostrato con uno studio rigorosamente scientifico sia contro un ceppo sensibile che contro un ceppo di *C. albicans* resistente al fluconazolo, comune antimicotico convenzionale nel trattamento di VVC.

Il gruppo ha analizzato il problema delle vaginiti ricorrenti partendo dalla sua eziologia non chiara, che comprende numerosi fattori predisponenti, valutando quali sono gli approcci naturali più utili per ristabilire un equilibrio indispensabile per evitare le ricadute. La fitoterapia offre diverse piante interessanti per aiutare il sistema immunitario a debellare le infezioni da *C. albicans*. Sono stati presi in analisi anche l'alimentazione che deve essere specifica in questo tipo di disturbo e il sistema immunitario, che consente la protezione da infezioni se in equilibrio e prontamente attivato. Il terreno o matrice della paziente, è un altro elemento che dovrebbe essere valutato nell'analisi svolta dal naturopata.

La *vis medicatrix naturae*, citata nel documento dell'OMS è il cardine attorno a cui ruota l'intera naturopatia. Stimolarla è compito di ogni naturopata al fine di attivare il guaritore interno presente in ognuno di noi.

## 2. Epidemiologia

La vulvovaginite da *Candida* è un problema che abbraccia numerose donne in età fertile: si stima, infatti, che il 70-75% delle donne abbia almeno un episodio di *Candida* nella propria vita.<sup>3</sup> *C. albicans* è un fungo commensale dell'apparato gastrointestinale e genitourinario. Il perché a un certo punto questo possa divenire patogeno e causare l'infezione non è chiaro, a riguardo vi sono molte ipotesi.

La vulvovaginite recidivante, cioè quell'infezione che si manifesta con almeno 4 episodi in un anno, colpisce in media tra il 5 e il 8% della popolazione femminile.<sup>4</sup> Questo dato esprime chiaramente un problema diffuso e soprattutto non semplice da affrontare.

Le manifestazioni acute e alcune forme recidivanti, possono essere favorite da alcuni fattori predisponenti tra cui:

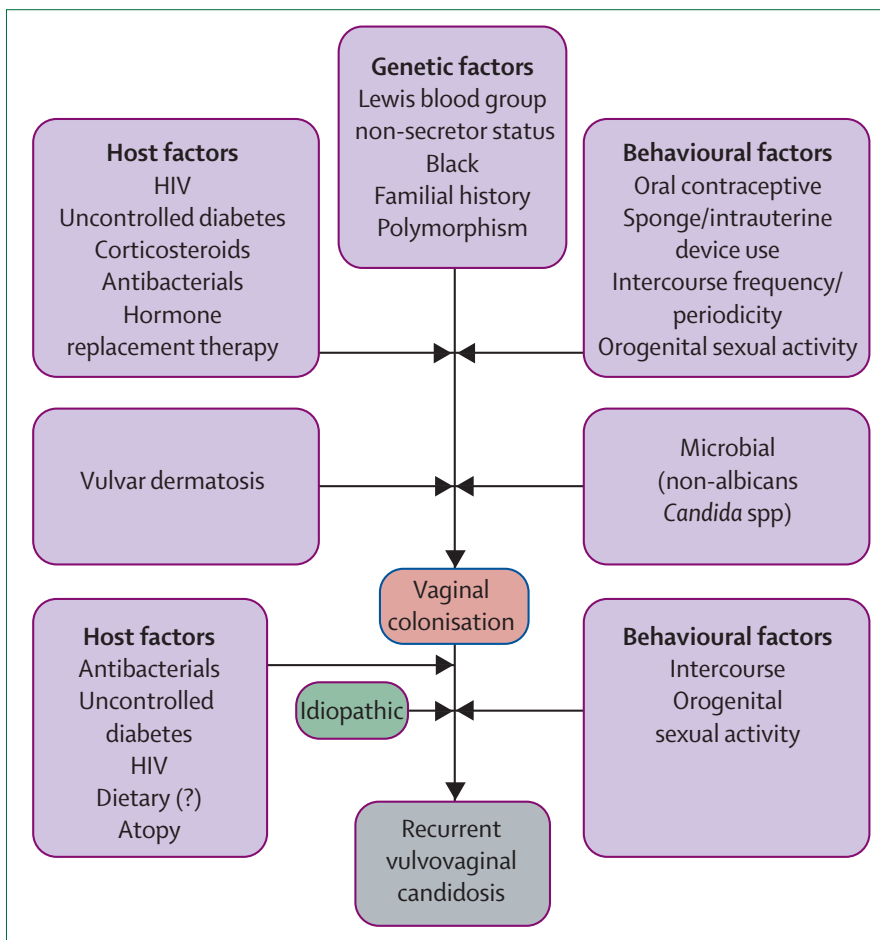
- cure antibiotiche prolungate
- fattori genetici (razza, polimorfismo, familiarità)
- farmaci corticosteroidi
- allergie
- squilibrio e modulazione ormonale (terapia ormonale sostitutiva, gravidanza, contraccettivi orali)
- diabete mellito
- AIDS

Tuttavia mentre le VVC acute rispondono alle terapie in modo rapido e con un buon successo, le forme recidivanti sono più difficili da combattere perché gli antifungini usati dalla medicina ufficiale riescono a debellare i sintomi ma non prevengono dalle ricadute. Come descritto da Tasic et al.<sup>5</sup> si tratta di ricaduta (*relapse*) infettiva e non di reinfezione nelle VVRC in quanto è stato identificato lo stesso ceppo di *Candida* in episodi di candidosi consecutivi.

Per quanto riguarda la trasmissione infettiva da *Candida* attraverso rapporti sessuali vi sono studi contrastanti circa l'implicazione o meno di alcune pratiche nel provocare le forme recidivanti. Sobel e O'Conner<sup>6</sup> verificarono che l'80% delle donne con candidosi non aveva il partner con un'infezione concomitante. In altri casi è stato notato che trattare

il partner di una donna con infezione da Candida con azoli, non ha portato miglioramenti nelle infezioni recidivanti.

White e Drake <sup>7</sup> sostengono invece che il danneggiamento dell'epitelio vaginale, provocato dai rapporti sessuali, possa essere una causa di predisposizione a forme di candidosi recidivante.



Sobel JD, Vulvovaginal candidosis; Lancet 2007; 369: 1961–71

### **3. Sistema immunitario: difese e vaginiti**

Nel precedente capitolo abbiamo visto come vi siano diverse cause che concorrano allo sviluppo di forme acute di vaginite e che, in certe donne, queste si possano manifestare con frequenza di oltre 4 episodi annui. La patogenesi di alcune forme recidivanti in donne che abbiano particolari fattori predisponenti (HIV, diabete mellito, terapia ormonale sostitutiva,...) è strettamente connessa a tali condizioni. Tuttavia c'è una buona percentuale di donne che sviluppa una forma di VVRC idiopatica, cioè senza una o più cause chiare che giustifichino la comparsa dei sintomi. <sup>4</sup>

La presenza di *C. albicans* nella mucosa vaginale è riscontrabile in numerose donne almeno una volta nella vita, senza che tuttavia siano manifestati i sintomi dolorosi. Il meccanismo per cui questo commensale diviene patogeno è poco conosciuta ma l'ipotesi più accreditata è quella di uno scompenso dell'immunità innata.

Per andare un po' più a fondo sulla patogenesi di questa malattia, è bene dare qualche definizione sul sistema immunitario nella visione più ampia della Psico Neuro Immuno Endocrinologia (PNEI).

#### **3.1 Immunità innata e acquisita: ruolo nelle VVRC**

Quando parliamo di sistema immunitario definiamo quel complesso sistema di cellule, tessuti, e connessioni che sottendono alla difesa dell'organismo. Descrivere in poche parole quali sono i meccanismi di difesa dell'essere umano non è cosa semplice.

Innanzitutto il sistema immunitario non ha una sede fissa, ma è dislocato in vari distretti del corpo. Quindi possiamo dire che il sistema immunitario è costituito da un insieme di cellule e trasmettitori che lavorano in modo integrato per permettere la difesa dell'organismo.

Lo studio dell'immunologia ha una storia relativamente recente se si pensa che negli ultimi 40 anni si sono fatti passi da gigante. In questa storia entra sicuramente la distinzione fatta tra immunità innata o naturale e quella acquisita o specifica. La prima è l'immunità primaria, quella che risponde ad un'esigenza primordiale di difesa mentre

l'immunità acquisita è quella che si sviluppa negli anni e che consente di mantenere memoria verso un antigene.

Trattando il sistema immunitario nei termini della filosofia della MTC (Medicina Tradizionale Cinese) potremmo definire l'immunità naturale come il Cielo anteriore e l'immunità acquisita come il Cielo posteriore. Passato e futuro, genetica ed epigenetica, yin e yang.<sup>8</sup>

Le due diverse risposte del sistema immunitario si differiscono per il tipo di cellula che viene implicata: l'immunità naturale comprende neutrofili, basofili, eosinofili, monociti, macrofagi, mastociti, natural killer (NK), sistema del complemento e cellule dendritiche mentre le cellule dell'immunità acquisita sono invece linfociti T e B. A cavallo tra i due tipi d'immunità possiamo mettervi le citochine, delle particolari molecole di segnale che consentono la trasmissione di informazioni attraverso il sistema immunitario. E' molto interessante guardare a questo scambio d'informazioni come ad una rete, un network che mette in connessione il sistema immunitario e che permette, in questo modo, che le cellule dell'immunità innata "parlano" con quelle dell'immunità acquisita. Questa affermazione che potrebbe sembrare banale, ha modificato radicalmente l'immunologia recente. Basta pensare alla scoperta del TLR (*Toll-like receptor*), recettori che fungono da interfaccia tra i due tipi di risposta immunitaria.

La scienza ha confermato anche connessioni non solo tra cellule del sistema immunitario, ma anche tra esse e tessuto nervoso ed endocrino. Lo stesso vale, ad esempio, per i macrofagi, una classe di cellule dell'immunità innata importanti per l'azione fagocitaria ma non solo. Esse sono, infatti, implicate in numerose reazioni che vanno aldilà del solo ruolo difensivo.

E' chiaro, quindi, che la definizione di sistema immunitario come "controllore" della difesa dell'organismo risulta essere riduttiva poiché non tiene conto degli altri ruoli che esso svolge come quello sensoriale (di controllo e *feedback*) e omeostatico (ambiente interno/esterno).

La gestione dello stress, l'alimentazione, l'attività fisica (o la sedentarietà) e il controllo delle emozioni sono tutte azioni che modulano la risposta immunitaria in un essere umano.

E' quindi possibile circoscrivere un'infezione da *Candida albicans* ad una mera invasione fungina? O la vaginite ricorrente dipende dalla risposta immunitaria dell'ospite modulata a sua volta dal suo stile di vita?



La risposta scientifica è data da Paul L. Fidel, uno degli studiosi più autorevoli delle vaginiti recidivanti. In una sua review sulla patogenesi delle vulvovaginiti ricorrenti, spiega come i meccanismi di difesa siano alterati nelle donne che manifestano questo disturbo.<sup>9</sup> Gli studi fatti sia in modelli animali che in studi clinici, hanno dato un quadro molto complesso della situazione. Mentre inizialmente si pensava che l'immunità acquisita fosse quella più implicata nella suscettibilità all'infezione, successivamente si è puntato il dito sulla presenza di polimorfo nucleati (PMN) nell'epitelio vaginale. Anche quest'ultima ipotesi ha subito dei rimodellamenti dopo l'ultimo studio fatto direttamente su modello umano. Resistenza e suscettibilità all'infezione sono quindi associate all'immunità innata mentre il ruolo dell'immunità acquisita non è dimostrabile. I sintomi come bruciore, prurito e infiammazione sono associati ai neutrofili prodotti dall'ospite mentre i segnali chemiotattici che causano l'infiltrazione in vagina dei PMN sono ancora sconosciuti. Proprio a questi segnali la medicina sta dando molta attenzione in modo da poter diminuire la risposta infiammatoria e migliorare la sintomatologia.

### **3.2 Allergie e vaginiti**

Un importante capitolo da valutare nelle vaginiti ricorrenti da candida, è quello delle allergie. Le allergie sono delle forme di reattività del sistema immunitario definite reazioni acute perché si manifestano solitamente in tempi brevi (dai 10 ai 60 minuti) dopo l'interazione con una sostanza definita allergene. L'istamina è il mediatore dell'infiammazione rilasciata dai macrofagi attivati dalle IgE dopo il contatto con la sostanza allergizzante. L'istamina genera infiammazione localizzata e richiama altri mediatori che mantengono lo stato infiammatorio attivo. La farmacoterapia prevede l'utilizzo di corticosteroidi ad azione anti-istaminica, che cioè bloccano la liberazione del mediatore principale dell'infiammazione.

A livello vaginale le cellule del sistema immunitario possono migrare dalla lamina basale alla superficie e viceversa. Nella lamina basale si possono trovare macrofagi, cellule di Langherans, linfociti, plasmacellule IgG, IgA secernenti.

Nel caso della vaginite la reazione IgE mediata non è la sola causa scatenante come già visto dal complesso quadro che è stato descritto nei capitoli precedenti riguardo il sistema immunitario.

Watson et Calabretto, nella review sui trattamenti convenzionali e non della vaginite da candida, includono nell'indagine della storia clinica della paziente informazioni su allergie

e riniti.<sup>3</sup> Ozturk et. all. hanno svolto un'importante studio clinico sulle vulvovaginiti ricorrenti (VVR) di eziologia sconosciuta. I risultati sono chiari: le reazioni allergiche sono più frequenti in soggetti con VVR che in soggetti sani. Ma è anche dimostrato che sostanze quali, *C. albicans*, componenti dei fluidi seminali, polvere, lattice, medicinali, inalanti e cibi possono causare reazioni allergiche nei genitali femminili.<sup>10,11,12</sup> Quindi la presenza di *C. albicans* potrebbe causare una reazione allergica a livello vaginale. La cosa più sorprendente evidenziata da questo studio è che le reazioni allergiche possono giocare un ruolo importante nella patogenesi delle VVR. Infatti il malfunzionamento delle cellule T1, dato dalla incapacità di produrre adeguati livelli di IFN-gamma, può favorire lo sviluppo di *C. albicans*.

Neves et all., in un lavoro del 2005, hanno evidenziato ulteriormente il legame tra allergie e VVR. Tuttavia è stata dimostrata soltanto una risposta immunitaria cellulo-mediata alla quale non è associata una risposta di tipo Th2. Anche in questo studio vengono osservati in parallelo pazienti con allergie e VVR dimostrando che il legame c'è sia tra vaginiti ricorrenti da Candida e riniti, sia tra VRC e aeroallergeni.<sup>13</sup>

A questi allergeni aggiungiamo anche quelli del cibo. Studi recenti, infatti, hanno validato la teoria che una reazione allergica può seguire la via classica o la via alternativa. Uno degli esperti italiani e divulgatori di tale fenomeno è il Dott. A. Speciani che spiega come le reazioni agli alimenti possano svilupparsi in modo immediato (IgE) oppure in modo ritardato mediate da globuli bianchi (linfociti), PAF e mediate dalle IgG.<sup>14</sup> L'assunzione costante, quindi, di cibi lievitati e zuccheri semplici (o carboidrati raffinati) porterebbe a sviluppare fenomeni di sensibilizzazione nei confronti di *C. albicans*. Al congresso della *European Academy of Allergy and Clinical Immunology*, Speciani et al. hanno portato un loro studio scientifico che illustrava come una dieta con basso contenuto di cibi fermentati associato ad una vaccino orale a bassa dose di Candida o altri lieviti siano utili nel trattamento di VVRC.<sup>15</sup>

Questo studio è un importante segnale di come la medicina cerchi altre vie per risolvere i problemi che non siano esclusivamente sintomatiche. La resistenza agli antifungini e la ricaduta in vaginiti con una certa ricorrenza, impongono una visione più ampia del problema che passa appunto anche attraverso modificazioni dei comportamenti alimentari oltre che dello stile di vita in generale.

#### 4. Alimentazione e VVRC

Il ruolo svolto dall'alimentazione "nella regolazione del network umano e del network immunitario" è molto importante, sottolinea Bottaccioli. Da questa affermazione capiamo quanto sottili siano le interazioni tra ciò che mangiamo (a volte ingurgitiamo...) e la risposta del nostro sistema immunitario a stimoli esterni ed interni.

L'alimentazione può, quindi, fornire un supporto utile nel trattamento delle VVRC? Indubbiamente, sì. Tuttavia la ricerca scientifica su questo argomento frena un po' l'entusiasmo e in numerose review pone l'accento sul fatto che non ci sia la validazione necessaria per affermare il ruolo chiave dell'alimentazione in questo disturbo. Watson e Calabretto ricordano come la comunità medica definisca limitata la funzione della dieta nel controllo delle VVRC.<sup>3</sup>

Entrando nel dettaglio, i cibi che alcuni studi e numerosi dati empirici imputano di favorire le ricadute di VVRC sono zuccheri semplici, farine raffinate e cibi lievitati. Gli zuccheri, infatti, garantiscono un terreno nutritivo fertile per *C. albicans* e uno studio del 2002 di Gilbert et al. ha definito con validità scientifica come addirittura la presenza di VVR sia un fattore determinante nel compromettere il metabolismo del glucosio.<sup>12</sup> Gli autori sottolineano come il dibattito sull'assunzione di zuccheri semplici nella dieta di pazienti con VVRC sia controverso e che, però, uno dei fattori di rischio riconosciuti è la presenza di diabete mellito.

La raffinazione dei cibi moderni e l'uso smodato di farine private della componente fibrosa e proteica sono altri cofattori di una dieta che impoverisce il sistema immunitario a favore di *Candida* e altri disturbi. Nelle farine raffinate si ha un basso contenuto di fibra, essenziale perché spazzina dell'intestino e perché favorisce lo sviluppo della flora batterica intestinale che è un fattore protettivo dell'ospite da VVRC.<sup>16</sup> Inoltre, questo tipo di cibi ha un indice glicemico più alto e, quindi, a lungo termine l'uso prolungato provoca un alterato metabolismo glucidico a favore di forme di diabete e insulino-resistenza, fattori predisponenti le VVRC.

Riguardo l'uso di farinacei lievitati (pane, pizza, prodotti dolciari,...) e prodotti fermentati non vi è solo una tendenza empirica a questo tipo di indicazioni. Infatti come abbiamo già precedentemente anticipato, il lavoro di Speciani et al. presentato al Congresso Europeo di Allergologia di Varsavia, ha trattato proprio forme di candidosi vaginale recidivante con una dieta a basso contenuto di lieviti e utilizzando un vaccino orale a bassa dose per predisporre le risposta dell'ospite contro *C. albicans*. I risultati sono stati notevoli: il 55%

del campione di donne trattate è guarito completamente, il 33% ha mostrato un buon miglioramento e nel rimanente 11% la situazione è rimasta stabile o peggiorata. Il campione di donne è stato selezionato ove queste presentassero vaginite ricorrente da Candida e positività ad un DRIA test per intolleranze alimentari verso lieviti e cibi fermentati.

Finora abbiamo indicato quello che l'evidenza pratica e la ricerca clinica suggeriscono di evitare nel trattamento di VVRC. Proviamo però a vedere quali siano i cibi adatti da affiancare alle cure stabilite nel trattamento delle VVRC.<sup>15</sup>

Lo schema a piramide rappresenta in modo semplice e veloce come si debba approcciare un percorso curativo in questo senso, tramite l'apporto corretto di alimenti sani e che non rechino ulteriore danno alle difese dell'ospite. Nella parte basale troviamo i cibi più importanti: verdura e frutta fresca. Questi sono indispensabili per fornire all'organismo elementi nutritivi che regolino la risposta immunitaria. Essi sono infatti fonte di minerali, vitamine ed enzimi capaci di mantenere l'omeostasi dell'organismo. Certo bisogna fare attenzione a non esagerare con frutta ad alto tenore glucidico ma generalmente il suo uso è utile e necessario. Le sostanze contenute in frutta e verdura non sono soltanto elementi ponderali ma anche in traccia come gli oligoelementi. Questi oligoelementi, come zinco, rame, manganese, cobalto, selenio, sono degli importanti regolatori della risposta immunitaria. Se vogliamo introdurli con l'alimentazione in modo corretto e regolare è molto importante cibarsi di frutta e verdura che rispettino la stagionalità, se possibile di produttori locali o che raggiungano il mercato poco dopo lo stoccaggio. Inoltre sarebbe buona norma mangiare la porzione di vegetali crudi ad ogni pasto prima di iniziarlo, in modo da assimilare al massimo gli elementi nutritivi.



Cereali integrali dovrebbero essere preferiti a quelli raffinati per i motivi citati sopra. La fibra dei cibi integrali è, infatti, utile per mantenere una flora batterica in equilibrio.

L'assunzione di troppe proteine e grassi di origine animale è sconsigliata perché favorisce l'infiammazione generalizzata. Invece, il pesce invece può essere mangiato liberamente poiché garantisce un appropriato apporto di acidi grassi Omega 3 importanti modulatori dell'infiammazione. Lo stesso discorso vale per i semi oleosi che contengono acidi grassi essenziali e altre sostanze importanti per il sistema immunitario.<sup>16</sup>

E' certo che non si possa prescindere da un'indagine scientifica per appurare quale alimentazione sia la più corretta per accompagnare la cura delle vaginiti ricorrenti.

A questo proposito parliamo di due "alimenti" che hanno un ruolo principale nel trattamento delle VVRC: i probiotici e l'aglio.

## 5. Probiotici e il loro impiego nelle VVRC

Per probiotici si intendono “microrganismi vivi che quando somministrati in adeguate quantità conferiscono uno stato di salute” (FAO-WHO expert consultation on health and nutritional properties of probiotics in food including powder milk with live lactic acid bacteria)

Fu Ilya Mechnikov, nobel russo del 1908 per la scoperta del meccanismo della fagocitosi, che ipotizzò la possibilità che i probiotici aiutassero il mantenimento dello stato di salute degli individui che ne facevano uso. Mechnikov arrivò a questa conclusione partendo dal fatto che la popolazione bulgara e caucasica che assumeva grosse quantità di latte acido visse a lungo e in salute.<sup>17,18</sup>

L'uso razionale dei probiotici si basa sull'evidenza che la flora batterica intestinale sia responsabile dell'omeostasi nell'organismo di vari sistemi come quello digerente, immunitario (GALT) e genito-urinario (MALT). I probiotici, infatti, sono dei veri e propri modulatori della risposta immunitaria. L'integrità della flora batterica determina una risposta più rapida ed efficace nel momento del bisogno grazie alla produzione di citochine (IL-10 e TGF-beta). Ad esempio alcuni lactobacilli stimolano la risposta macrofagica, altri la modulano. I Bifidobatteri, invece, sono responsabili della diminuzione dell'azione dell'ureasi, enzima che trasforma l'urea in ammoniaca, responsabile di numerosi disturbi a livello intestinale e sistemico. Il *lactobacillus acidophilus* è un ottimo integratore dopo cure antibiotiche, sia per il ripristino della flora batterica intestinale che per la sua funzione battericida grazie alle batteriocine che produce. I probiotici, inoltre, stimolano la polarizzazione Th2/Th1.<sup>19</sup>

Nel nostro caso vorremmo porre attenzione su come nella donna che presenta un'infezione genito-urinaria vi sia un'alterazione della flora batterica locale. Le cause di questo fenomeno sono molteplici e possono riguardare carenze ormonali, attività sessuale intensa, misure contraccettive, uso di antibiotici e altri fattori. Quest'alterazione porta ad uno squilibrio della composizione della flora batterica residente spostandola da una predominanza di lactobacilli a forme patogene tra cui: *Candida albicans*, *Gardenella vaginalis*, *Mycoplasma hominis*, *Prevotella*, *Pepto streptococcus*, *Mobiluncus* e *Bacteriodes spp.*

L'ecosistema vaginale è costituito principalmente da lactobacilli che si nutrono di glicogeno, sostanza che si accumula nell'epitelio vaginale. Il glicogeno viene scisso dai batteri in acidi organici tra cui l'acido lattico, importante regolatore del pH. La concentrazione di ioni H<sup>+</sup> è infatti determinante nel garantire un'adeguata risposta antimicrobica da parte dell'organismo. Il pH di una donna in età fertile si aggira tra i

valori di 3,3 e 4,5. Si parla, quindi, di ambiente acido. La crescita del lattobacillo mantiene un elevato potenziale di ossido-riduzione dell'ambiente vaginale, inibendo la crescita dei batteri anaerobi obbligati.<sup>17</sup>

I probiotici veri sono dei commensali che esplicano la loro azione soltanto nel sito dove sono soliti svolgere la loro funzione. Questo è importante perché significa che l'azione dei probiotici, dopo assunzione per via orale, avviene nel distretto corporeo più idoneo.

I lactobacilli sono perciò i principali responsabili dell'equilibrio sottile che si instaura tra i microrganismi presenti nel nostro organismo. Se questo equilibrio si sposta verso altri microrganismi (funghi o batteri) che non siano lactobacilli alcuni patogeni possono prendere il sopravvento causando infezioni intestinali o uro-genitali.

I lactobacilli sono un genere di batteri Gram positivi anaerobi facoltativi o microaerofili di forma bastoncellare. A livello vaginale, i microrganismi dominanti in donne sane prima della menopausa sono *Lactobacillus crispatus*, *L. iners* e *L. jensenii*. Questi batteri, producendo acido lattico,  $H_2O_2$  e altre sostanze, mantengono basso il *ph* vaginale. L'ambiente acido preclude la proliferazione di specie patogene a livello vaginale.<sup>20</sup> Va tenuto in considerazione, comunque, lo studio di *Sobel e Chaim* in cui si rileva la presenza di *C. albicans* in 5 donne sane su un campione di 20. In linea generale alcuni studi hanno verificato che, nelle vulvovaginiti da candida, vi sia la comunque la presenza di lactobacilli di cui la maggior parte non produce  $H_2O_2$ .<sup>7</sup>

Tra vagina ed intestino contiamo quasi 80 specie diverse di lactobacilli. Tuttavia nell'uso orale di probiotici intervengono soltanto alcune specie selezionate di lactobacilli. Tra questi possiamo individuarne 3 classi in base al tipo di metabolismo.<sup>17</sup>

Omofermentativi obbligati	Eterofermentativi facoltativi	Eterofermentativi obbligati
<i>Lactobacillus delbreuckii</i> gruppo	<i>Lactobacillus casei</i> gruppo	<i>Lactobacillus reuteri</i> gruppo
<i>Lactobacillus acidophilus</i>	<i>L. casei</i>	<i>L. reuteri</i>
<i>Lactobacillus crispatus</i>	<i>Lactobacillus paracasei</i>	<i>Lactobacillus fermentum</i>
<i>Lactobacillus gasseri</i>	<i>Lactobacillus rhamnosus</i>	
<i>Lactobacillus johnsonii</i>	<i>Lactobacillus plantarum</i> gruppo	
<i>Lactobacillus salivarius</i> gruppo	<i>L. plantarum</i>	
<i>L. salivarius</i>		

Hawes, Hillier e Benedetti in uno studio del 1996, hanno evidenziato il fatto che non si possa garantire che la presenza di lactobacilli produttori di  $H_2O_2$  in vagina protegga da infezioni batteriche o fungine.<sup>21</sup>

Gli studi in vitro hanno dimostrato una buona attività dei lactobacilli nel bloccare l'aderenza di *G. vaginalis* a cellule dell'epitelio vaginale. Mastromarino et al. hanno riscontrato che *L. salivarius* e *L. gasseri* inibiscono la crescita di *G. vaginalis* con un meccanismo d'azione legato, probabilmente, alla produzione di  $H_2O_2$ .<sup>22</sup>

Un altro studio in vitro di McLean e McGroarty ha mostrato come sia più importante la produzione di acido lattico rispetto a quella di  $H_2O_2$  nell'inibizione della crescita di *G. vaginalis* da parte di *L. acidophilus*.<sup>23</sup>

Lo stesso discorso vale per i lactobacilli contro *C. albicans*. Sono stati condotti esperimenti in vitro sia con *L. acidophilus*, *L. gasseri*, *L. jensei* e *L. delbrueckii*. Hanno tutti dimostrato buoni risultati sulla diminuzione dell'adesione di *C. albicans* a cellule dell'epitelio vaginale.

Un altro importante strumento usato dai lactobacilli per inibire la crescita sia di *C. albicans* che di *G. vaginalis* sono le batteriocine.<sup>17</sup> Esse sono molecole proteiche di produzione batterica generate indifferentemente da Gram-positivi e da Gram-negativi e dotate di attività inibitoria nei confronti di ceppi batterici diversi dal ceppo produttore. I lactobacilli possono produrre anche proteasi in grado di rompere i legami proteici e permettere l'assorbimento di amminoacidi e peptidi a livello intestinale.

Vi sono numerose pubblicazioni su autorevoli riviste che confermano l'efficacia dei probiotici anche se, per quanto riguarda il trattamento di VVRC, rimangono aperti dei dubbi.<sup>24,25,26</sup> Infatti vi sono alcuni studi in cui l'uso dei probiotici non ha portato a risultati positivi nel trattamento delle vaginiti.<sup>25</sup>

La posologia adeguata per garantire l'assorbimento di probiotici a livello intestinale è di almeno  $10^{10}$  UFC/die. La capacità dei lactobacilli di colonizzare la mucosa vaginale dipende dalla via di somministrazione e dalla capacità di adesione alle cellule epiteliali vaginali. Infatti i probiotici possono essere sia assunti per via orale che direttamente in vagina. Quest'ultima via di somministrazione consente un'azione diretta sul mantenimento del pH e sulla produzione di batteriocine ad azione antimicrobica. Tuttavia, l'uso orale resta il più diffuso e studiato. L'assorbimento dopo assunzione per os avviene attraverso due vie principali: le cellule M dell'epitelio che separa il lume



intestinale dalle placche del Peyer oppure le cellule dendritiche che s'intercalano tra le cellule epiteliali. Entrambe le vie attivano il sistema immunitario dell'organismo in modo diretto.<sup>18</sup>

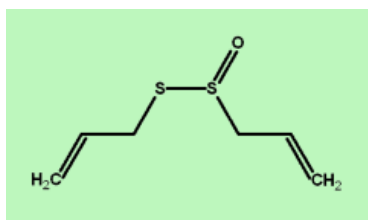
## 6. AGLIO

L'*allium sativum* è un rimedio usato da diverse tradizioni come antibiotico e antimicotico naturale. Come spesso accade nell'etnomedicina, l'uso tradizionale è stato poi studiato dal punto di vista scientifico per verificarne la validità. Storicamente l'aglio è una delle piante più antiche usate nella cura di numerosi disturbi tra cui le patologie infettive. Dall'Egitto dei faraoni del 4500 a.C. fino ai giorni nostri l'aglio ha conosciuto gloria e popolarità ad ampio spettro, dalle parassitosi intestinali, all'uso contro i veleni e nel medicare ferite che rischiavano l'infezione.<sup>27,28</sup>

Dell'aglio, famiglia delle liliacee, si utilizza il bulbo, fresco o secco. Chimicamente l'aglio contiene dei composti volatili presenti nell'olio essenziale (0,1-0,36%). Tra questi troviamo:

- Allicina
- Diailil bisolfuro
- Diailil trisolfuro
- Altro

A questi composti si attribuisce l'attività farmacologica maggiore.



L'allicina (2 propenil - 2 propenetioli - solfato) è il responsabile dell'odore pungente dell'aglio. Essendo un composto volatile, l'allicina viene escreta dalla pelle e dall'apparato respiratorio. Questo causa le sgradevoli conseguenze note a tutti quando si assume tale sostanza. Tuttavia, è proprio la caratteristica di essere un composto volatile che permette all'allicina di raggiungere più facilmente tutti i distretti corporei.<sup>28</sup>

Numerosi studi *in vitro* e *in vivo*<sup>29,30</sup> hanno dimostrato l'efficacia dell'aglio contro *Candida albicans*. Risulta essere più potente della nistatina e del violetto di genziana.

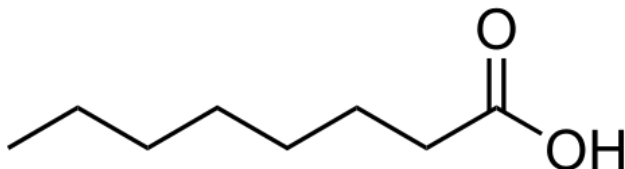
In uno studio *in vitro* di recente pubblicazione,<sup>29</sup> è stata valutata l'azione combinata dell'allicina con gli azoli, i più utilizzati tra i composti antifungini nel trattamento delle vaginiti ricorrenti. La motivazione che ha spinto a sviluppare questo studio di medicina integrata parte dal presupposto che vi sia sempre più resistenza agli antimicotici da parte

di *C. albicans*. I risultati dimostrano la sinergia tra azoli e allicina. Nonostante questo sia uno studio in vitro, le prospettive sono molto interessanti.

## 7. Supplementi vitaminici e nutrizionali per migliorare la risposta immunitaria

### 7.1 Acido caprilico

L'acido caprilico, o acido ottanoico secondo la nomenclatura IUPAC, è un acido grasso a catena corta. Esso viene estratto solitamente da olio di cocco e di palma.



L'utilizzo di questo acido grasso nel trattamento della candidosi sia intestinale che vaginale ha dato ottimi risultati. Infatti, l'acido caprilico ha dimostrato in *vitro* attività antimicotica contro *C. albicans* e contro il protozoo *Trichomonas vaginalis*.<sup>28</sup>

### 7.2 Vitamina A e beta-carotene

La vitamina A con i suoi precursori sono degli importanti nutrienti per mantenere integro il tessuto epiteliale delle mucose. Uno studio del 1994 ha evidenziato una correlazione tra carenza di beta-carotene in donne che avevano l'epitelio vaginale esfoliato causato da una candidosi.<sup>31</sup> La vitamina A è molto importante per regolare la risposta immunitaria:

- Stimolazione Th1 – azione citotossica
- Stimolazione natural killer
- Fagocitosi dei mononucleati
- Risposta anticorpale

Tutte queste azioni sono utili per favorire la reazione dell'ospite in caso di infezione da VVRC. Un eccesso di vitamina A può essere tossico (si accumula nel tessuto adiposo) e teratogeno.<sup>28</sup> Per questo motivo si usa solitamente beta-carotene, precursore della vitamina A.

### 7.3 Vitamina C

L'acido ascorbico è una molecola molto diffusa nei vegetali a foglia verde (*solanaceae*, agrumi, kiwi,...) conosciuta come vitamina C.<sup>16</sup> E' una sostanza idrosolubile e molto spesso viene formulata o associata con i bioflavonoidi, una classe di molecole in grado di aumentarne assorbimento e biodisponibilità. La carenza di vitamina C causa la riduzione

dell'attività fagocitaria dei globuli bianchi. Essendo inoltre la vitamina C un'importantissima regolatrice della sintesi di collagene, la sua presenza garantisce l'integrità dell'epitelio della mucosa vaginale.<sup>28</sup>

#### **7.4 Vitamina E**

La vitamina E fa parte della classe dei tocoferoli ed è una molecola di natura liposolubile. E' considerata l'antiossidante per eccellenza essendo un radical scavenger molto potente. Anch'essa come vitamina A e C garantisce l'integrità delle mucose. Inoltre la presenza di vitamina E migliora la risposta immunitaria dell'ospite.<sup>28</sup>

Studi recenti hanno evidenziato come l'apporto di vitamina E sia molto efficace nel diminuire le vampate di calore nella menopausa riducendo la degradazione ossidativa del progesterone. La vaginite atrofica, pur non facendo direttamente riferimento alle VVRC, è spesso trattata con successo con l'uso di vitamina E sia per uso orale che per applicazioni topiche.

#### **7.5 Zinco**

Lo Zinco è un minerale indispensabile per la sintesi proteica e per la sintesi del DNA. E' importantissimo per la regolazione timica e dei globuli bianchi. Come le molecole citate sopra, garantisce l'integrità epiteliale delle mucose per cui è utile nei casi di VVRC. La sua integrazione è spesso necessaria poichè la quantità di zinco assunto con la dieta non è mai sufficiente a soddisfarne il fabbisogno giornaliero. Nel caso delle VVRC sarebbe opportuno consigliarlo come coadiuvante alla terapia in corso.<sup>28</sup>

## 8. Micoterapia e beta-glucani

La micoterapia è una disciplina che prende origine dalla Medicina Tradizionale Cinese (MTC) in cui si utilizza il fungo intero o parti di esso per la cura della persona. Esistono diversi tipi di funghi cosiddetti “medicinali” e ognuno ha un tropismo e un’indicazione clinica diversa dall’altro. In questo breve capitolo vorrei fare solo un accenno a questi potenti rimedi che la natura ci offre.

I funghi medicinali vengono usati per vari scopi in base alla specie, tuttavia hanno un elemento che li accomuna e che svolge il ruolo terapeutico più interessante: i beta-glucani. Essi sono dei polisaccaridi che sono contenuti nella parete di funghi e alghe e che sono responsabili dell’attività immunomodulante. Infatti sono in grado di legarsi a molecole proteiche e lipidiche in modo da formare strutture come glicoproteine, dette anche proteoglicani. Questi sono dei modulatori del sistema immunitario ed hanno azione antimicrobica, antifungina e antitumorale.<sup>32</sup>

Quando nel capitolo del sistema immunitario abbiamo citato i TLR come recettori in grado di mettere in comunicazione l’immunità innata e quella specifica abbiamo messo le basi per discutere dei beta-glucani. Infatti i  $\beta$ -D-glucani sono simili ai PAMPs (Pathological Associated Molecular Patterns) dei sistemi di riconoscimento delle infezioni microbiche presenti nel nostro sistema immunitario e in grado di attivare l’immunità innata. La risposta alle infezioni fungine, quindi anche nel caso di *C.albicans*, è mediata dai beta-glucani che sono in grado di stimolare l’immunità aspecifica aumentando ad esempio la fagocitosi da parte dei macrofagi come dimostrato da studi in vitro. Le applicazioni in casi di VVRC sono quindi di notevole interesse per la pratica clinica. Inoltre i beta-glucani sono molecole ad alto peso molecolare e che nell’uomo rimangono a lungo nell’organismo prima di esser degradate poiché non vi è la presenza dell’enzima  $\beta(1,3)$ -gluconasi. Questo fa sì che l’efficacia e lo stimolo immunitario perduri nel tempo dopo la loro assunzione. Tra i funghi dall’elevata concentrazione in beta-glucani e con attività in vitro contro *C. albicans*, vi sono:

- Shiitake (*Lentinula edodes*)
- Reishi (*Ganoderma lucidum*)
- Maitake (*Grifola frondosa*)

Sono tutti e 3 dei modulatori della risposta immunitaria grazie alla presenza di proteoglicani in quantità rilevanti.

Per capire fino a che punto l'uso di queste molecole sia utile per la cura delle candidosi vulvovaginali recidivanti, si deve giungere fino al lavoro svolto nel 2009 da un gruppo dell'ISS (Istituto Superiore di Sanità) che ha valutato l'efficacia in vivo di un vaccino a base di  $\beta$ -glucani su un modello animale. I risultati dimostrano come nel modello vi sia un'importante modulazione del sistema immunitario.<sup>33</sup> Quindi assumere funghi medicinali ricchi in polisaccaridi dove vi sia prevalenza di  $\beta$ -glucani, è un ottimo intervento terapeutico sia per ripristinare la salute del sistema immunitario della paziente, sia per l'azione diretta antimicrobica da essi svolta.

## 9. Stress e VVRC

Un lavoro del 2005 svolto da dei ricercatori svedesi ha evidenziato un altro importante dato: lo stress cronico favorisce il ricorrere di vaginiti. Ehrstom et al hanno valutato i livelli di cortisolo al mattino in 35 donne affette da VVR. Il campione di riferimento era composto da altre 35 donne sane. Un leggero aumento dei livelli di cortisolo mattutino dopo 15 minuti, è stato evidenziato dall'analisi della saliva nel gruppo di pazienti rispetto al controllo. Nei successivi 45 minuti il livello di cortisolo era più basso rispetto alla media. L'iporeattività dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene è un segnale di stress cronico.<sup>34</sup> Il sistema immunitario in situazioni di stress continuo nel tempo risulta essere indebolito.

E' chiaro il fatto che sia indispensabile lavorare anche dal punto di vista comportamentale per migliorare la risposta alle terapie nelle vulvovaginiti ricorrenti. La frequenza di manifestazioni di tale patologia è fortemente legata allo stato psicofisico del paziente. Ed è qui che le tecniche offerte dalle varie discipline naturali diventano un importante mezzo con cui migliorare la risposta allo stress. Parliamo di meditazione, yoga, tai-chi, musicoterapia, massaggio con gli oli essenziali, reiki, ecc... sono tecniche di rilassamento che possono accompagnare la paziente verso un miglioramento della sintomatologia grazie alla miglior risposta che producono contro lo stress.<sup>8</sup> Sempre più lavori scientifici hanno mostrato quali possono essere questi risultati positivi.



## 10. Conclusioni

Questa tesi ha messo in evidenza il problema diffuso delle VVRC, una patologia che necessita ancora di studio e dibattito da parte delle comunità medico-scientifica. La multifattorialità che causa il riproporsi della vulvovaginite è da tenere in considerazione sempre quando abbiamo di fronte una donna che presenti questi disturbi. Questo nei termini della naturopatia e della medicina naturale significa capire quali siano le cause che provocano la diminuita risposta immunitaria dell'ospite nei confronti di *C. albicans*. La correzione dello stile di vita risulta quindi fondamentale per evitare la ricaduta nella malattia. Dieta equilibrata, controllo delle allergie e delle ipersensibilità alimentari, capacità di risposta allo stress sono tutte misure utili per migliorare la risposta immunitaria.

In questo la naturopatia può fungere da appoggio elettivo a fianco del controllo medico per portare conoscenza e informazioni corrette alle donne affette da VVRC. L'uso di integratori nutrizionali a base di vitamine, erbe medicinali, probiotici o oli essenziali come il Tea Tree Oil (per applicazione topica) sono strumenti di lavoro con cui il naturopata può avvicinarsi al trattamento delle VVRC e vedendo i risultati prodotti dagli studi in merito, c'è di che ben sperare per il futuro.

## BIBLIOGRAFIA

- [1]. OMS/WHO, "Benchmarks for training in Naturopathy"; 2010
- [2]. F Mondello, F De Bernardis, A Girolamo, G Salvatore, A Cassone; "Studi preclinici sull'attività antifungina dell'olio essenziale di *melaleuca alternifolia* (tea tree oil) e del suo principale componente terpinen-4-olo"; BMC Infectious Diseases, Nov 2006 3;6:158.
- [3]. C. Watson, H. Calabretto, "Comprehensive review of conventional and non-conventional methods of management of recurrent vulvovaginal candidiasis"; Australian and New Zealand journal of Obstetrics and Gynaecology, 2007;47. 262-272
- [4]. Sobel JD, "Vulvovaginal candidosis"; Lancet 2007; 369: 1961-71
- [5]. Tasic S., Tasic N., Tasic A., Mitrovic A. "Recurrent genital candidosis of women: consequence of reinfection relapse. Med biol 2002; 9 217-222
- [6]. O'Conner MI, Sobel JD. "Epidemiology of recurrent vulvovaginal candidiasis. Identification and strain differentiation of *Candida albicans*". Infect Dis 1986; 154: 358-363.
- [7]. White DJ, Drake SM. "Management of genital candidiasis". BMJ 1995; 311: 629.
- [8]. F. Bottaccioli, "Il sistema immunitario: la bilancia della vita". Tecniche Nuove, 2008.
- [9]. P.L. Fidel, "History and update on host defense against vaginal candidiasis". American J of Reproductive Immunology 57 (2007) 2-1
- [10]. S. Ozturk, Z. Caliskaner, M. Karaayvaz, M. Dede and M. Gulec; "Hypersensitivity to aeroallergens in patients with recurrent vulvovaginitis of undetermined etiology". J Obstet Gynaecol Res. Vol. 33 No 4: 496-500, August 2007
- [11]. A. Chiu, K. Kelly, J. Thomason, T. Otte, D. Mullins, J. Fink; "Recurrent vaginitis as a manifestation of inhaled latex allergy". Allergy 54, 1999, 183-185
- [12]. Gilbert G., G. Donders, Hans Prenen, Geert Verbeke, Reinhilde Reybrouck; "Impaired tolerance for glucose in women with recurrent vaginal candidiasis". Am J Obstet Gynecol 2002;187:989-93
- [13]. N. Neves, L. P. Carvalho, M.A.M. De Oliveira, P.C. Giraldo, O. Bacellar, A.A. Cruz and E.M. Carvalho; "Association between atopy and recurrent vaginal candidiasis" Clinical and Experimental Immunology, 2005, 167-171
- [14]. A. F. Speciani, "Recuperare la tolleranza alimentare". Tecniche Nuove; 2011.

- [15]. Speciani, A, Chiozzi, V, Cetin, I, Piuri, G, De Lucchi L, Bozzo G. "Successful treatment of recurrent candidiasis with yeast-reducing diet and induction of low-dose tolerance towards fungal agents"
- [16]. Murray M., Pizzorno J., Pizzorno L.; "Enciclopedia della nutrizione. Dalla A alla Z tutti i cibi che guariscono". Tecniche Nuove, 2009.
- [17]. Barrons A. and Dan Tassone; Use of Lactobacillus Probiotics for Bacterial Genitourinary Infections in Women: a Review. Clinical Therapeutics, Vol. 30. n.3 - 2008
- [18]. Caramia G.; "Probiotics: from Metchnikoff to the current preventive and therapeutic possibilities"
- [19]. Iantorno Rossella, Lozio Luciano, Paganelli Paolo: "Disbiosi e Immunità. Prevenire e curare le alterazioni dell'equilibrio intestinale", 2006, Tecniche Nuove.
- [20]. Krauss-Silva et. all., "Randomized controlled trial of probiotics for the prevention of spontaneous preterm delivery associated with intrauterine infection: study protocol". Reproductive Health, 2010, 7:14
- [21]. Antonio MA, Hawes SE, Hillier SL. "The identification of vaginal Lactobacillus species and the demographic and microbiologic characteristics of women colonized by these species". Journal of Infectious Diseases. 1999;180:1950–1956.
- [22]. Mastromarino P, Brigidi P, Macchia S, et al. "Characterization and selection of vaginal Lactobacillus strains for the preparation of vaginal tablets". Journal of Applied Microbiology. 2002; 93: 884–893
- [23]. McLean NW, McGroarty JA. "Growth inhibition of metronidazole-susceptible and metronidazole-resistant strains of *Gardnerella vaginalis* by lactobacilli in vitro." Appl Environ Microbiol 1996;62:1089-92.
- [24]. B. Mombelli, M.R. Gismondo; "The use of probiotics in medical practice". International journal of Antimicrobial Agents 16 (2000) 531-536
- [25]. E. Fagalas, G.I. Betsi, S. Athanasiou; "Probiotics for prevention of recurrent vulvovaginal candidiasis: a review". Journal of Antimicrobial Chemotherapy 2006 - 58. 266-272

- [26]. Pirotta M, Gunn J, Chondros P, et al: "The PAV trial: Does lactobacillus prevent post-antibiotic vulvovaginal candidiasis? Protocol of a randomised controlled trial". BMC Fam Pract 2004; 5: 5.
- [27]. Rudolf Weiss; "Trattato di fitoterapia" - Biokyma Editore, 1996
- [28]. Joseph E. Pizzorno jr, Micheal T. Murray; "Trattato di medicina naturale" - RED EDIZIONI, 2001
- [29]. F. Alizadeh, A. Khodavandi, F. Aala, Z. Sekawi, P. P. Chong; "In vitro investigation of antifungal activity of allicin alone in combination with azoles against Candida species". Mycopathologia, 2010 169: 287-295
- [30]. M. Adetumbi, G. T. Javor, B. H. S. Lau; "Allium sativum (garlic) inhibits lipid synthesis by Candida albicans". Antimicrobial Agents and Chemoteraphy, 1986 p. 499-501
- [31]. Mikhail MS, Palan PR, Basu J, Anyaegbunam A, Romney SL. "Decreased beta-carotene levels in exfoliated vaginal epithelial cells in women with vaginal candidiasis." Am J Reprod Immunol. 1994 Oct; 32(3):221-5.
- [32]. Ivo Bianchi, "Micoterapia". 2008 , Nuova Ipsa Editore.
- [33]. Pietrella D, Rachini A, Torosantucci A, Chiani P, Brown A J P, Bistoni F, Costantino P, Mosci P, d'Enfert C, Rappuoli R, Cassone A, Vecchiarelli A, "A  $\beta$ -glucan-conjugate vaccine and anti- $\beta$ -glucan antibodies are effective against murine vaginal candidiasis as osseesse by a novel in vivo imaging technique"; Vaccine 28 (2010) 1717-1725.
- [34]. S. M. Ehrstrom, D. Kornefeld, J. Thuresson, E. Ryander; "Signs of chronic stress in women with recurrent candida vulvovaginitis". American Journal of Obstetrics and Gynecology, 2005, 193