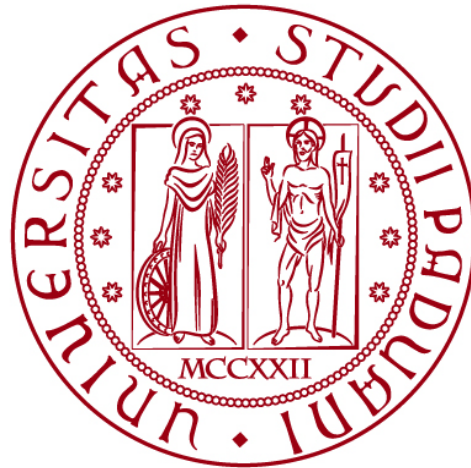


UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

DIPARTIMENTO DI BIOLOGIA

Corso di Laurea in Biologia



ELABORATO DI LAUREA

*IMPATTO DEL CONSUMO DI ALIMENTI
ULTRA-PROCESSATI SULL'OMEOSTASI DEL MICROBIOTA
INTESTINALE E INDUZIONE DI STATI INFIAMMATORI*

Tutor: Dott.ssa Federica Tonolo

Dipartimento di Biomedicina Comparata e Alimentazione

Laureanda: Sarah Trovò

ANNO ACCADEMICO 2025/2026

INDICE

ABSTRACT

INTRODUZIONE	1
CAPITOLO 1: FISIOLOGIA DELLA BARRIERA INTESTINALE E COMPOSIZIONE DEL MICROBIOTA	4
1.1 STRUTTURA DELLA BARRIERA INTESTINALE	4
1.2 PANORAMICA TASSONOMICA E FISIOLOGICA	6
CAPITOLO 2: ADDITIVI E DANNI AL MICROBIOTA	9
2.1 EMULSIONANTI	9
2.2 DOLCIFICANTI	11
2.3 ASSENZA DI FIBRE NEI CIBI UPF	13
CAPITOLO 3: DALLA DISBIOSI ALL'INFIAMMAZIONE SISTEMICA	16
CAPITOLO 4: CONCLUSIONI	18
BIBLIOGRAFIA	19

ABSTRACT

L'evoluzione tecnologica alimentare ha introdotto gli alimenti ultra-processati (UPF), formulazioni industriali iper-palatabili che alterano profondamente l'equilibrio tra ospite e microbiota. Attraverso la classificazione NOVA, questo lavoro indaga come l'azione detergente degli emulsionanti e l'uso di dolcificanti artificiali promuovano l'erosione della mucosa e l'intolleranza al glucosio. La carenza di fibre costringe la comunità microbica a un adattamento metabolico aggressivo, portando alla degradazione delle glicoproteine del muco secreto dall'ospite. Tale compromissione della barriera intestinale favorisce la traslocazione di endotossine come il lipopolisaccaride (LPS) nel sangue, innescando uno stato di infiammazione cronica di basso grado. L'endotossiemia metabolica risultante agisce da catalizzatore per l'obesità, la sindrome metabolica e la resistenza alla leptina, influenzando negativamente il senso di sazietà. In conclusione, l'analisi sottolinea la necessità di riconsiderare le politiche nutrizionali globali, privilegiando l'integrità della matrice alimentare e il consumo di "*real food*" per preservare l'omeostasi sistemica.

INTRODUZIONE

L'evoluzione della specie umana ha portato ad una capacità sempre maggiore di utilizzare le risorse offerte dalla Terra affinché esse possano essere considerate commestibili, sicure e conservabili mediante processi semplici come la cottura, la fermentazione e l'essiccazione. A partire dal XX secolo, tuttavia, questa attenzione rivolta alla processazione dei cibi ha subito un'accelerazione tecnologica senza precedenti: tale rivoluzione alimentare ha spostato il proprio obiettivo non più sulla mera preparazione del cibo, bensì sulla creazione di prodotti complessi, pronti all'uso e talvolta iper-palatabili.

Nonostante la crescente diffusione di questi prodotti, il ruolo della lavorazione alimentare industriale è preso marginalmente in considerazione dalle politiche alimentari e dalle raccomandazioni nutrizionali nazionali ed internazionali. Sebbene le agenzie delle Nazioni Unite ed altre organizzazioni mondiali (WHO, 2003; WCRF, 2007) abbiano individuato alcuni cibi e bevande, come per esempio bevande zuccherate, *fast foods*, carni ultra processate, che sembrano essere implicate nello sviluppo di obesità ed altre malattie croniche non trasmissibili, le direttive attualmente in vigore condannano singoli componenti degli alimenti (zucchero, sodio, grassi) senza prestare attenzione a come le specifiche tecnologie alimentari siano in grado di alterare il cibo nel suo complesso.

Solo recentemente si è posta attenzione agli additivi investigando prevalentemente sulla loro tossicità, trascurando il modo in cui tali sostanze possano cambiare la natura dell'alimento originario.

Questa lacuna può essere giustificata dal momento che il fenomeno del processamento degli alimenti è relativamente recente: prima della metà del Novecento la preparazione della maggior parte dei pasti partiva da alimenti grezzi, motivo per cui non era necessario creare protocolli di analisi per il processamento alimentare (2).

In questo contesto, il Brasile ha introdotto nel 2010 la classificazione NOVA, pioniere di un nuovo approccio alla nutrizione basato sul grado di lavorazione industriale, suddividendo i prodotti alimentari in 4 macrocategorie (2) (*Figura 1*).

1. **Alimenti non processati o minimamente processati:** include parti di piante (frutta, semi, radici) o prodotti animali (latte, uova). Questi ultimi sono considerati "minimamente processati", in quanto subiscono dei trattamenti necessari alla sicurezza ed alla conservazione.
2. **Ingredienti culinari trasformati:** sostanze come olio, burro, lardo, zucchero e sale, derivate dal primo gruppo attraverso processi di pressione, raffinazione o macinazione.

3. **Alimenti processati:** prodotti in lattina o in bottiglia (sott'olio, sciroppi, legumi in scatola) realizzati combinando alimenti del primo gruppo con ingredienti del secondo per prolungarne lo stato di conservazione.
4. **Alimenti ultra-processati (UPF):** formulazioni industriali in cui gli alimenti vengono modificati tramite processi chimici e fisici. Esempi includono *soft drinks*, caramelle, *snack* dolci e salati, cereali per la colazione, carne ricostituita (*nuggets*) e piatti pronti. Tali prodotti sono spesso sottoposti ad idrolisi, idrogenazione o pre-frittura.

La caratteristica principale degli UPF è il sapore iper-palatabile, ottenuto grazie all'uso di emulsionanti ed altri additivi che, oltre a garantire la conservazione, mirano a stimolare i recettori sensoriali (2).

La crescente diffusione di questi prodotti ha portato i diversi paesi ad un aggiornamento delle nuove linee guida: la Francia, per esempio, è stata tra i primi paesi europei ad integrare la classificazione NOVA nel proprio Programma Nazionale di Nutrizione Salute (PNNS 4), fissando l'obiettivo di ridurre del 20% il consumo di questi alimenti tra il 2018 e il 2021. Infatti, nel precedente documento (PNNS 3), gli alimenti ultra-processati non erano tenuti in considerazione, ma ci si focalizzava solamente sulla riduzione di zucchero e sale, su un maggiore introito di fibre e sulla scelta oculata delle fonti di grassi (3). Recentemente un approccio analogo è stato adottato dagli Stati Uniti che, con lo slogan “*Eat Real Food*”, invitano la popolazione a ridurre drasticamente i cibi “*highly processed*” (4,5).

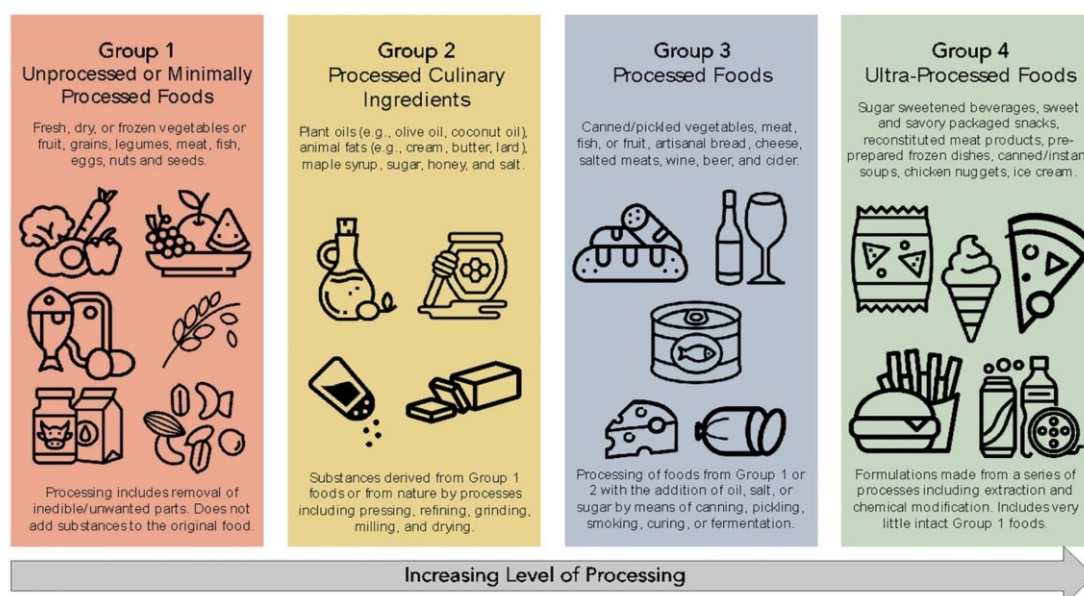


Figura 1. Classificazione NOVA degli alimenti. Da Crimarco et al., 2022

Studi sperimentali (1) dimostrano che il problema non risiede solo nella composizione chimica degli alimenti, ma conta anche il loro grado di trasformazione: esiste infatti una correlazione tra il grado di processazione e la risposta glicemica (misurata come GEE, acronimo di *Glycemic Glucose Equivalent*) e dunque, più un alimento è processato, maggiore sarà la sua risposta glicemica; viceversa, cibi naturali o minimamente processati inducono risposte più deboli. Quindi, una matrice alimentare de-strutturata come quella degli UPF facilita una digestione eccessivamente rapida, causando un elevato impatto glicemico e conseguentemente un ridotto tempo di sazietà, inoltre questo priva il microbiota intestinale di fibre strutturali per la produzione di metaboliti anti-infiammatori (1).

CAPITOLO 1: FISIOLOGIA DELLA BARRIERA INTESTINALE E COMPOSIZIONE DEL MICROBIOTA

Il corpo umano è rivestito da tessuti epiteliali che formano delle vere e proprie barriere tra gli organi e l'ambiente esterno. Il tratto gastrointestinale presenta una mucosa che funge da barriera semipermeabile che consente l'assorbimento di nutrienti e ha una funzione immunitaria impedendo il trasporto di elementi ed organismi dannosi nel torrente sanguigno. In questo modo opera per mantenere l'integrità intestinale e l'omeostasi immunitaria. La funzione intestinale appena descritta può talvolta essere compromessa attraverso diversi danni strutturali alla mucosa o cambiando i componenti della barriera intestinale stessa. Spesso, queste modifiche sono associate ad una vasta gamma di disturbi e malattie in cui può essere coinvolto sia il tratto gastrointestinale, ma possono anche riguardare distretti extra-intestinali o addirittura portare a disordini sistemici (6).

1.1 Struttura della barriera intestinale

La mucosa intestinale è composta da diversi elementi che contribuiscono alla funzione di barriera fisica e immunologica (*Figura 2*). Essi si dispongono in tre diversi strati: il primo è il muco esterno, dove sono presenti il microbiota intestinale commensale, le proteine antimicrobiche (AMP) e le molecole di immunoglobuline A secretoria (sIgA), segue poi lo strato centrale composto da cellule epiteliali specializzate (IECs) ed infine la lamina propria interna, dove risiedono le cellule T, le cellule B, i macrofagi e le cellule dendritiche. Lo strato di muco è composto da proteine muciniche glicosilate (MUC2) che fungono da "setaccio" molecolare sopra all'epitelio intestinale. La composizione dello strato di muco può influenzare il microbiota intestinale, che può determinare a sua volta le proprietà del gel di muco. (6)

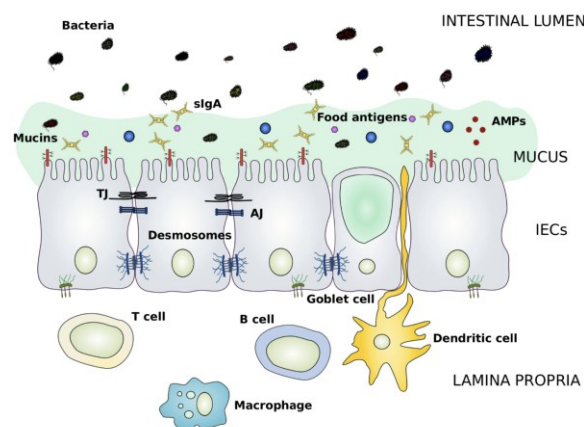


Figura 2. Rappresentazione schematica dei principali componenti della barriera intestinale. Da Chassaing et al., 2015.

Le IECs rappresentano la componente che garantisce la caratteristica selettività della barriera intestinale: esse dispongono di membrane cellulari impermeabili ai soluti idrofili in assenza di trasportatori specifici, limitando così in maniera importante il passaggio delle macromolecole e dei nutrienti. Il trasporto molecolare tramite le IECs è ulteriormente regolato da complessi giunzionali: i tre più importanti sono le giunzioni serrate (*tight junctions*, TJs), le giunzioni aderenti (*adherens junctions*, AJs) e i desmosomi. Le TJs includono proteine transmembrana (come le claudine), proteine di membrana periferiche (come le *zonula occludens*) e le proteine regolatrici, che riescono a sigillare fortemente lo spazio intercellulare. Le AJs invece, assieme ai desmosomi, forniscono legami adesivi per mantenere l'epitelio in uno stato integro (6).

1.2 Panoramica tassonomica e fisiologica della composizione del microbiota

Il tratto gastrointestinale è sede di una popolazione complessa e dinamica di microorganismi definita microbiota intestinale, che esercita un ruolo cruciale nei processi omeostatici dell'ospite sia in situazioni fisiologiche che durante la malattia. Recenti studi hanno stimato che il rapporto tra cellule umane e batteriche sia di 1:1, tanto che l'ospite e gli organismi che lo abitano vengono definiti come un "super-organismo" (7). La sua composizione dipende da diversi fattori che contribuiscono alla sua costituzione sin dalla nascita; tra questi, la dieta è considerata come uno dei principali fattori trainanti nel modellare il microbiota intestinale nel corso della vita. Il microbiota offre molti benefici che possono essere compromessi da alterazioni della composizione delle varie specie microbiche, una condizione definita disbiosi (7).

Grazie alle recenti tecniche avanzate come la metagenomica *shotgun* dell'intero genoma, è stato possibile ottenere una panoramica più completa del repertorio microbico dell'uomo: sono stati identificati 2172 specie isolate dagli esseri umani classificate in 12 *phyla*, tra cui il 93,5% apparteneva a *Proteobacteria*, *Firmicutes*, *Actinobacteria* e *Bacteroidetes* (Figura 3). Tre dei *phyla* identificati contengono un'unica specie isolata dall'uomo, tra cui *Akkermansia muciniphila*, appartenente al *phylum* *Verrucomicrobia* (7,8).

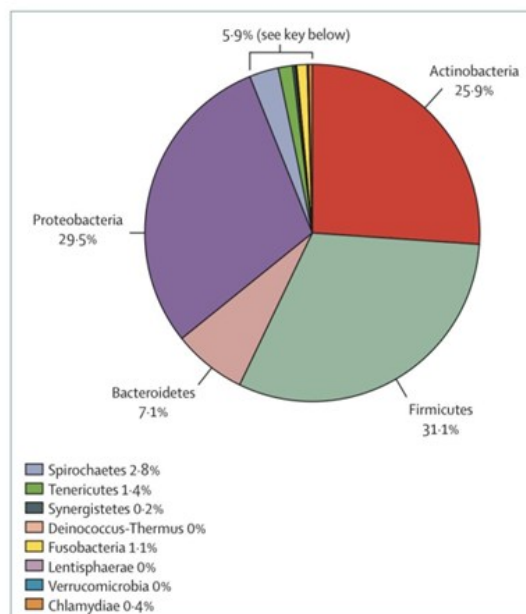


Figura 3. Classificazione delle specie di batteri presenti nell'essere umano. Da Hugon et al., 2015.

Il modellamento del microbiota del colon è strettamente legato dalla disponibilità di carboidrati accessibili al microbiota (MAC), presenti in genere nelle fibre alimentari. La loro fermentazione porta alla produzione di acidi grassi a catena corta (SCFA), come butirrato e propionato, metaboliti essenziali che esercitano un'azione antinfiammatoria e protettiva sulla mucosa intestinale e sull'integrità della barriera epiteliale (7).

Nella dieta occidentale l'apporto di MAC è ridotto: tale carenza provoca una riduzione della diversità microbica e di una minore produzione di SCFA, privando l'ospite di meccanismi antinfiammatori. In condizioni di deficit di fibre si verifica un'erosione della barriera di muco poiché il microbiota, per sopravvivere, attua uno switch metabolico iniziando ad utilizzare le mucine secrete dall'ospite come fonte di nutrienti. Questo determina l'assottigliamento della barriera di muco e la conseguente sovraespressione del marcatore infiammatorio REGIII β , indice di vicinanza tra la massa microbica e l'epitelio intestinale. Tale fenomeno è rilevante nella parte di colon distale, zona in cui i residui degli UPF stazionano più a lungo (7).

Al contrario, la presenza di *A. muciniphila* aiuta a ripristinare la barriera intestinale e, sebbene sia un microrganismo mucolitico, la sua attività ne stimola il ricambio inducendo l'ospite a una maggior secrezione di mucina. Questo batterio non solo previene il passaggio di tossine nel circolo ematico, ma rinforza le *tight-junctions*, favorendo la coesione tra le cellule epiteliali. Tale funzione è fondamentale per prevenire l'endotassemia metabolica, ovvero uno stato di infiammazione cronica di basso grado causata da frammenti batterici nel sangue, come il lipopolisaccaride (LPS) (7).

Infine, lo strato di muco esterno è sede di processi di *cross-feeding*. I batteri con capacità mucolitica scompongono le proteine muciniche per liberare così mono- e oligosaccaridi, che diventano accessibili a specie batteriche prive di tali enzimi. In contesti di infiammazione o di dieta sbilanciate (come quelle ricche di UPF), queste dinamiche rischiano di alterarsi. Un esempio riguarda il metabolismo dell'acido sialico: la capacità di essere scisso dalle mucine è limitata alle specie che codificano la sialidasi, mentre altri membri del microbiota dipendono totalmente dall'attività di questi ultimi per sopravvivere nella mucosa. La stabilità di questi processi pertanto è essenziale per mantenere l'integrità della barriera intestinale e prevenire la proliferazione di specie in grado di innescare o peggiorare stati infiammatori (7).

Risulta quindi evidente che il potenziale infiammatorio degli alimenti ultra-processati derivi da una combinazione critica di carenze (fibre e MAC) e presenze di composti bioattivi: se da un lato la carenza di nutrienti complessi costringe il microbiota a un adattamento metabolico aggressivo verso l'ospite, dall'altro l'integrità intestinale è minacciata dall'azione diretta di

additivi, emulsionanti e coloranti. Queste sostanze, seppur approvate per il consumo umano, sono in grado di alterare la nicchia ecologica del muco e la stabilità tassonomica del microbiota (7).

CAPITOLO 2: ADDITIVI E DANNI AL MICROBIOTA

2.1 Emulsionanti

Gli emulsionanti sono molecole con proprietà detergenti, componenti onnipresenti all'interno dei cibi ultra-processati. Sin dalla metà del XX secolo, queste sostanze sono considerate promotori dell'aumento dell'incidenza delle malattie infiammatorie croniche intestinali. Esperimenti condotti su topi mediante l'utilizzo di due degli emulsionanti più comuni, la carbossimetilcellulosa (CMC) e il polisorbato-80 (P80), hanno dimostrato la capacità di queste molecole di alterare il rapporto tra ospite e microbiota. La causa principale risiede nella degradazione delle mucose che proteggono l'epitelio: se in condizioni fisiologiche i batteri sono mantenuti ad una certa distanza dalle cellule intestinali, l'esposizione a CMC e P80 riduce questa distanza di oltre il 50%, portando i microorganismi quasi ad un contatto diretto con l'epitelio (*encroachment*) (Figura 4). Questa erosione non dipende da una minor produzione di MUC2, ma da un'alterazione della stabilità del muco stesso (9).

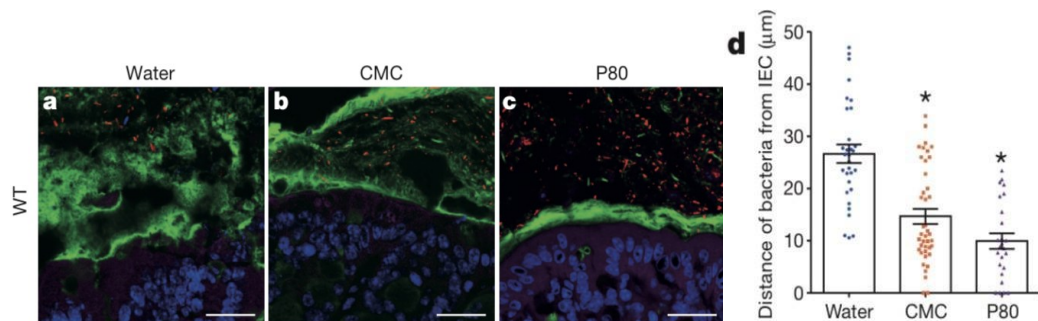


Figura 4. Effetto dell'acqua (a) e degli emulsionanti (b, c) nel microbiota intestinale. Rappresentazione della distanza (in μm) tra batteri ed epitelio (d). Da Chassaing et al., 2015.

Grazie ad analisi di sequenziamento di RNA 16S, si è osservato che il trattamento con emulsionanti rimodella la composizione del microbiota. In particolare, si riducono i *Bacteroides* (appartenenti al *phylum* dei *Bacteroidetes*) considerati benefici per la salute in quanto rappresentano i principali produttori di propionato e possiedono un vasto corredo enzimatico necessario per la degradazione delle fibre alimentari e il mantenimento della barriera mucosa; inoltre, crescono i livelli di diversi batteri mucolitici come il *Ruminococcus gnavus* e si osserva una crescita di *Proteobacteria* (in particolare di *Akkermansia muciniphila*). Proprio il bloom di *A. muciniphila* nei topi predisposti alla colite ha evidenziato come questo batterio, solitamente considerato benefico, in presenza di emulsionanti e in un ambiente già fragile può paradossalmente contribuire al danno della barriera. Queste alterazioni portano un aumento dei livelli fecali di molecole

pro-infiammatorie come il lipopolisaccaride (LPS) e la flagellina, importanti segnali per l'attivazione del sistema immunitario (9).

L'impatto di CMC e P80 induce l'infiammazione di basso grado, promotrice di obesità e sindrome metabolica. Nei soggetti analizzati, si è osservato un aumento dell'adiposità, una maggiore permeabilità intestinale (*leaky gut*) e un peggioramento del controllo glicemico (9) (*Figura 5*).

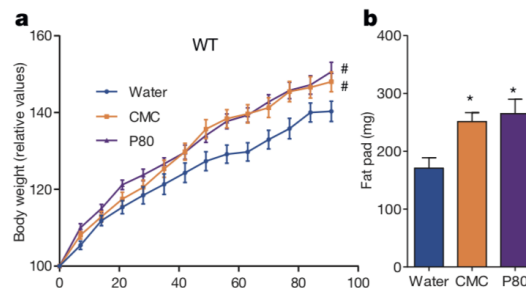


Figura 5. Esposizione di topi WT ad acqua contenente CMC o P80 (1.0%) per 12 settimane. Impatti sul peso corporeo (a) e *fat pad mass* (b) nel tempo. Da Chassaing et al., 2015.

La prova definitiva che tali patologie sono mediate dal microbiota è stata ottenuta attraverso il trapianto fecale: il trasferimento del microbiota da topi trattati con emulsionanti a topi *germ-free* è stato sufficiente a replicare l'infiammazione e i disordini metabolici negli organismi riceventi (*Figura 6*). Ciò dimostra che l'alterazione della comunità batterica indotta dagli additivi è di per sé necessaria e sufficiente a scatenare la malattia (9).

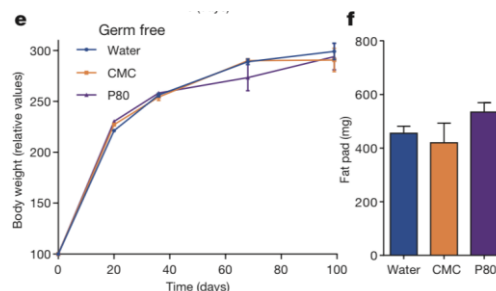


Figura 6: Esposizione di topi *germ-free* ad acqua contenente CMC o P80 (1.0%) per 12 settimane, impatti su peso corporeo (a) e *fat pad mass* (b) nel tempo. Da Chassaing et al., 2015

2.2 Dolcificanti

Parallelamente all'azione detergente degli emulsionanti, un'altra classe di additivi presenti negli UPF è quella dei dolcificanti artificiali non calorici (NAS), componente essenziale nei prodotti "sugar free".

Introdotti da più di un secolo con lo scopo di fornire un sapore dolce ai cibi senza un elevato contenuto energetico degli zuccheri calorici, i NAS hanno avuto un alto successo grazie al costo ridotto, al basso apporto calorico e ai benefici per la salute, venendo raccomandati per la perdita di peso per individui che soffrono di intolleranza al glucosio e diabete mellito di tipo 2. Tuttavia, è ancora attivo il dibattito sulle effettive proprietà benefiche di questi prodotti, dal momento che i NAS sono tipicamente consumati da individui che già soffrono di manifestazioni della sindrome metabolica e la maggior parte di essi passa attraverso il tratto gastrointestinale umano senza essere digerita, andando direttamente incontro al microbiota intestinale.

Studi condotti su modelli murini hanno dimostrato che la somministrazione di saccarina, sucralosio o aspartame induce una marcata intolleranza al glucosio dopo sole 11 settimane (10).

È fondamentale evidenziare il fatto che tale reazione si manifesta trasversalmente e indipendentemente dal regime dietetico seguito: l'intolleranza infatti è stata riscontrata sia su topi alimentati con dieta standard, sia in topi sottoposti a una dieta ricca di grassi.

Il ruolo determinante del microbiota in questo fenomeno è stato confermato sperimentalmente attraverso l'impiego di protocolli antibiotici ad ampio spettro. La somministrazione di antibiotici mirati sia verso i batteri Gram-negativi (Gruppo A) sia verso i Gram-positivi (Gruppo B) ha portato alla completa reversibilità dell'intolleranza al glucosio in sole quattro settimane. Tale evidenza dimostra che l'alterazione metabolica non è causata direttamente dal dolcificante, ma è mediata dalla presenza e dall'attività della popolazione batterica intestinale.

Inoltre, esperimenti di trapianto fecale confermano che il microbiota alterato dal consumo di NAS è necessario e sufficiente per trasferire la patologia a topi *germ-free* (10) (Figura 7).

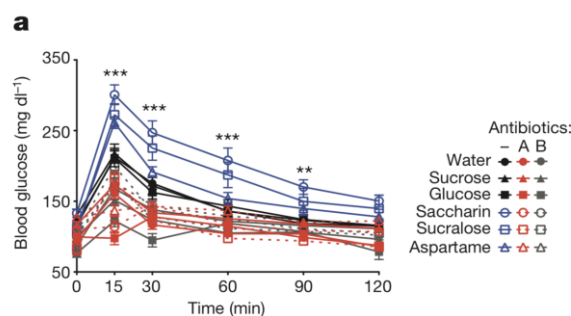


Figura 7. Effetto dei dolcificanti artificiali sulla tolleranza al glucosio in modelli murini *germ-free*. Da Suez et al. (2014).

È stato poi sequenziato il DNA ribosomiale (16S rRNA) per analizzare la composizione fecale del microbiota, mostrando che i topi che consumano saccarina sviluppano popolazioni di batteri completamente diverse dai gruppi di controllo, con un'alterazione di più di 40 tipi di batteri: vi è infatti un aumento batterico del genere *Bacteroides* e dell'ordine *Clostridiales*, mentre una diminuzione dei batteri come il *Lactobacillus reuteri* e l'*Akkermansia muciniphila* (10) (Figura 8).

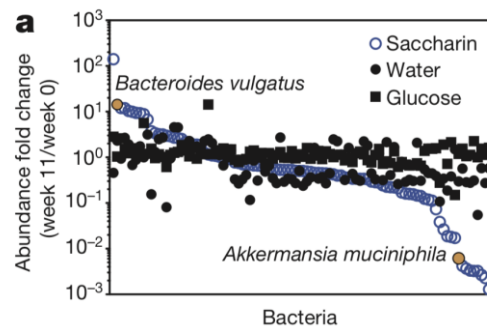


Figura 8. Alterazione delle specie batteriche nel topo dopo aver consumato saccarina commerciale, acqua o glucosio per 11 settimane. Da Desai et al. (2016).

Dal punto di vista funzionale, la saccarina potenzia i percorsi di degradazione dei glicani, molecole che i batteri fermentano per ottenere energia, portando al cosiddetto “*energy harvest*”, condizione scientificamente associata all'obesità sia nei topi che negli uomini. Inoltre, l'eccessiva fermentazione ha portato ad una sovrapproduzione livelli di SCFA (come acetato e propionato, il cui eccesso altera l'omeostasi energetica del fegato, favorendo la lipogenesi e la gluconeogenesi, condizioni che contribuiscono allo sviluppo di obesità e diabete). Infine, nei topi nutriti con una dieta iperlipidica, la saccarina favorisce la produzione di lipopolisaccaride (LPS), driver di tossine metaboliche (10).

2.3 Assenza di fibre nei cibi UPF

Il quadro delineato dagli additivi chimici negli UPF è ulteriormente aggravato da una caratteristica di questi prodotti, ossia l'assenza di fibre alimentari.

La quantità di fibre da assumere al giorno nella normale dieta umana si aggira attorno ai 28-35 g/die ed un deficit di questa sostanza è correlato a diverse malattie. La fibra fornisce dei benefici fisici diretti, fornendo inoltre un substrato importante per la comunità di microbi che popola l'intestino distale. Il nostro microbiota produce migliaia di enzimi che sono in grado di depolimerizzare e fermentare i polisaccaridi alimentari in SCFA assorbibili, fondamentali per l'omeostasi dell'ospite; nonostante ciò, la fisiologia del microbiota è strettamente collegata al metabolismo dei polisaccaridi ed in loro assenza il microbiota è costretto a modificare le proprie strategie di sopravvivenza. Gli studi a riguardo hanno utilizzato un microbiota sintetico (SM) in modelli murini dimostrando che, in condizioni di privazione di fibre (FF), il microbiota non reagisce attraverso una riduzione metabolica, ma usa le glicoproteine del muco secreto dall'ospite come fonte alternativa di nutrienti, provocando seri danni.

Ad esempio, lo strato di muco del colon rappresenta la prima difesa contro patogeni invasori. Esso è costituito principalmente dalla glicoproteina MUC2 ed è mantenuto in equilibrio precario tra la continua secrezione da parte delle cellule caliciformi (secretrici di MUC2) e la degradazione batterica. È stato dimostrato dunque che la carenza di fibre rompe questo equilibrio: è il microbiota stesso che inizia ad autoalimentarsi dalla mucosa, portando a un'erosione fisica drastica. In particolare, nei topi, questa condizione ha portato ad una riduzione dello spessore del muco colico di circa 5-6 volte rispetto a topi alimentati con una dieta ricca in fibre (FR) (11) (*Figura 9*).

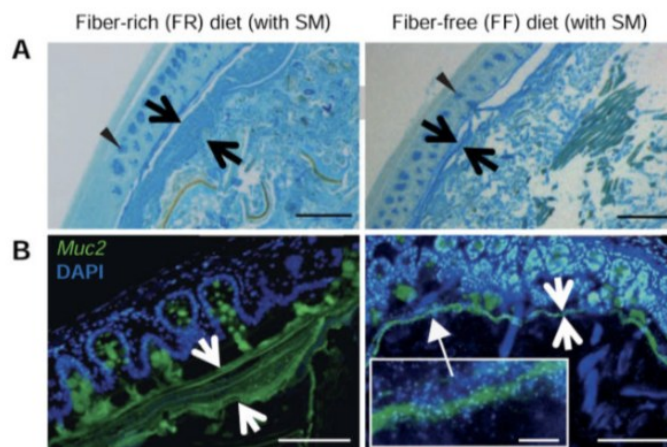


Figura 9. Erosione della barriera mucosa colica mediata dal microbiota e la relativa risposta dell'ospite. Sezioni del colon colorate con blu di alcian (A) e analisi in immunofluorescenza (B). Da Zinöcker & Lindseth (2018).

La transizione verso una dieta priva di fibre porta a cambiamenti rapidi nei confronti delle specie batteriche. È stata osservata una proliferazione specifica di specie in grado di degradare i glicani del muco, come *A. muciniphila* e *Bacteroides caccae*.

In particolare, *B. caccae* svolge un ruolo critico nell'erosione della barriera mucosa poiché possiede un vasto corredo di geni che codificano per le proteasi di tipo *M60-like*. Questi enzimi sono in grado di degradare lo scheletro proteico delle glicoproteine muciniche, facilitando l'accesso ai carboidrati complessi e rendendoli disponibili come risorsa energetica per l'intera comunità batterica, accelerando significativamente la velocità di assottigliamento dello strato di muco (11).

Analizzando inoltre il trascrittoma fecale, risulta evidente che in presenza di fibre prevalgono i trascritti per enzimi che bersagliano i polisaccaridi vegetali (come la β -glucosidasi), mentre in assenza di fibre avviene un forte incremento di enzimi attivi sui carboidrati (CAZymes) che mirano a degradare i glicani dell'ospite.

L'assottigliamento della barriera mucosa non solo ha risvolti metabolici, ma ha anche conseguenze sulla funzione immunitaria dell'intestino: la degradazione del muco porta i batteri luminali a diretto contatto con l'epitelio e questa fragilità è stata testata utilizzando il patogeno enterico *Citrobacter rodentium*, modellatore dell'infezione umana da *Escherichia coli*. I risultati mostrano come i topi privati di fibre mostrano una carica patogena significativamente più alta, portando ad infiammazione diffusa e mortalità elevata (11) (Figura 10).

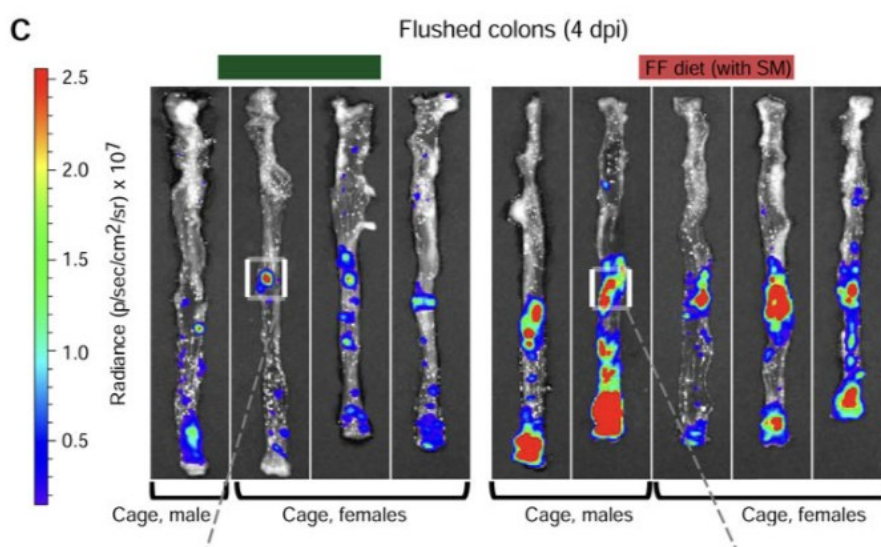


Figura 10. Immagini di bioluminescenza che mostrano che la privazione di fibre accelera l'accesso di *C. rodentium* all'epitelio colico. Da Zinöcker & Lindseth (2018).

Spesso, l'industria alimentare tenta di porre un rimedio alla carenza di fibre negli UPF aggiungendo fibre isolate (insulina, arabinoxilani o beta-glucani); tuttavia, è stato evidenziato come la dieta prebiotica non sia in grado di mitigare l'erosione della barriera mucosa. Infatti, sebbene queste fibre abbiano un impatto a livello batterico, esse non sono così performanti da riuscire a sostituire l'efficacia della fibra naturale contenuta nelle pareti cellulari intatte delle piante. In assenza di queste strutture, il microbiota è costretto a consumare le difese dell'ospite (11) (*Figura 11*).

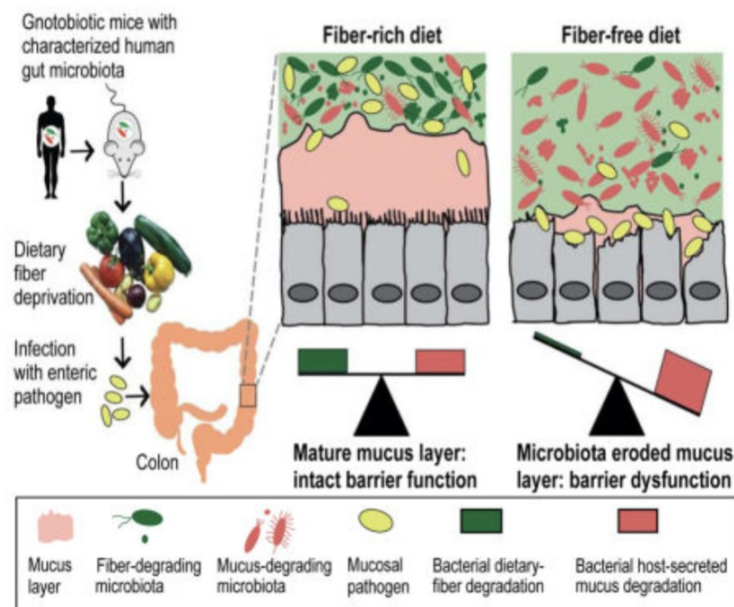


Figura 11. Impatto della biodisponibilità delle fibre sulla stabilità della barriera mucosa. Confronto tra una dieta ricca di fibre (FR) e una povera di fibre (FM). Da Zinöcker & Lindseth (2018)

CAPITOLO 3: DALLA DISBIOSI ALL'INFIAMMAZIONE SISTEMICA

Il consumo sistematico di alimenti ultra-processati (UPF) agisce come un catalizzatore in grado di trasformare una disbiosi locale in una patologia sistemica. Il fulcro di questa transizione è rappresentato dall'infiammazione metabolica, uno stato di flogosi cronica di basso grado indotto dall'interazione tra i componenti degli UPF e il microbiota intestinale (12).

L'endotossiemia metabolica è una condizione che si sviluppa a seguito dell'erosione della barriera mucosa, che comporta l'insorgenza delle malattie sistemiche. Come analizzato in precedenza, l'azione detergente degli emulsionanti (9) e l'autofagia del muco indotta dalla carenza di fibre (11) rendono l'epitelio intestinale permeabile.

In questo contesto di "*leaky gut*", il lipopolisaccaride (LPS), una componente della membrana dei batteri Gram-negativi la cui proliferazione è stimolata dai dolcificanti artificiali, è in grado di traslocare nel circolo sanguigno. A differenza di una sepsi acuta, il costante ingresso di piccole quantità di LPS non scatena una risposta immunitaria violenta, bensì mantiene il sistema immunitario in uno stato di allerta perenne. Questo flusso continuo di endotossine attiva i recettori *Toll-like* (TLR4) nel fegato e nel tessuto adiposo, promuovendo il rilascio di citochine pro-infiammatorie che interferiscono direttamente con la sensibilità insulinica (12).

Inoltre, la flogosi indotta da LPS non si limita a danneggiare i tessuti periferici, ma altera la comunicazione tra intestino e cervello. Questo stato infiammatorio interferisce infatti con i sistemi di rilevamento dei nutrienti, portando ad una resistenza alla leptina, l'ormone che segnala la sazietà. Il risultato è un persistente stato di fame che spinge verso l'iperfagia. Un altro effetto dannoso è l'alterazione del nervo vago: la disbiosi altera i segnali che questo invia al cervello per modulare il bilancio energetico. Quando il microbiota è nutrito con UPF, produce sostanze che inibiscono i peptidi intestinali come la colecistochinina (CCK), riducendo drasticamente il senso di sazietà post-prandiale (12).

Un aspetto spesso trascurato nella valutazione degli UPF riguarda non solo ciò che viene aggiunto, ma il modo in cui il cibo viene trasformato. La lavorazione industriale introduce due fattori critici di rischio: i PAMPs (*Pathogen-Associated Molecular Patterns*) e gli AGEs (*Advanced Glycation End products*). Per quanto riguarda i primi, durante le fasi di pre-trattamento industriale (come la macinazione o il sezionamento), l'aumento della superficie esposta favorisce una rapida crescita batterica. Anche se il prodotto finale viene sterilizzato termicamente, i residui molecolari dei batteri (PAMPs), essendo termostabili, rimangono intatti. Una dieta ricca di

questi residui è stata correlata a un aumento dei globuli bianchi nel sangue e della circonferenza vita, evidenziando come la "pulizia" microbiologica apparente non coincida con l'inerzia infiammatoria (12). Gli AGEs invece sono generati dalle alte temperature, dai processi di estrusione e dall'assenza di umidità tipici della produzione di *snack* e cereali, portando quindi a prodotti di glicazione avanzata. Queste molecole, difficilmente assorbibili nell'intestino tenue, giungono nel colon dove agiscono come substrato per ceppi batterici patogeni, esacerbando la permeabilità colica e alimentando il circolo vizioso dell'infiammazione (12).

CAPITOLO 4: CONCLUSIONI

In conclusione, l'analisi condotta in questo lavoro di tesi evidenzia come l'impatto degli alimenti ultra-processati (UPF) sulla salute umana trascenda la semplice valutazione del contenuto calorico o dei singoli nutrienti. La rivoluzione tecnologica alimentare, pur avendo garantito sicurezza e palatabilità, ha introdotto alcuni elementi critici nell'equilibrio tra l'ospite e il suo microbiota intestinale, trasformando il cibo da fonte di nutrimento a potenziale catalizzatore di infiammazione sistemica (2).

Dalle ricerche è evidente che la modifica strutturale della matrice alimentare (1) e l'aggiunta di additivi chimici non sono processi trascurabili (9,10), data la loro capacità di erodere la barriera mucosa e indurre un rimodellamento tassonomico a discapito delle specie protettive del microbiota. Allo stesso modo, la carenza di fibre alimentari e di carboidrati accessibili al microbiota (MAC) costringe i microrganismi a nutrirsi delle glicoproteine del muco secreto dall'ospite per sopravvivere (7,11). Questo fenomeno non solo indebolisce le difese immunitarie, ma facilita il passaggio di endotossine quali il LPS nel circolo sanguigno, innescando l'endotossiemia metabolica che è alla base dell'obesità e delle malattie croniche non trasmissibili.

Inoltre, la presenza di residui molecolari termostabili (PAMPs) e la formazione di prodotti di glicazione avanzata (AGEs) dimostrano che anche l'alimento più sicuro a livello microbiologico possa conservare un elevato potenziale pro-infiammatorio (12).

Alla luce di quanto esposto, i risultati di questa analisi supportano la necessità di un nuovo approccio nelle politiche nutrizionali internazionali. Non è più sufficiente monitorare i singoli ingredienti: è fondamentale tenere presente anche il grado di trasformazione industriale e l'integrità della matrice alimentare all'interno delle raccomandazioni dietetiche.

Per preservare al meglio il nostro organismo è richiesta un approccio alla semplicità alimentare, dove il *“real food”* sia la base del mantenimento dell'omeostasi del nostro sistema immunitario e metabolico.

BIBLIOGRAFIA

1. *Minimally processed foods are more satiating and less hyperglycemic than ultra-processed foods: a preliminary study with 98 ready-to-eat foods.* Fardet, A. s.l.: Food & Function, 26 Apr 2016, Vol. 7, p. 2338-2346. DOI: 10.1039/c6fo00107f
2. *Ultra-processed foods, diet quality, and health using the NOVA classification system.* Monteiro, C.A., Cannon, G., Lawrence, M., Costa Louzada, M.L. and Pereira Machado, P. Roma: FAO, 2019, p. 1-44. ISBN 978-92-5-131701-3
3. Ministère du Travail, de l'Emploi et de la Santé. (2011). Programme National Nutrition Santé 2011-2015 (PNNS 3). Recuperato da https://sante.gouv.fr/pnns_2011-2015.pdf
4. Ministère des Solidarités et de la Santé. (2019). *Programme National Nutrition Santé 2019-2023 (PNNS 4)*. République Française. Recuperato da www.mangerbouger.fr
5. Kennedy, R. F., Jr. Rollins, B. L., *Dietary Guidelines for Americans, 2025-2030*, U.S. Department of Agriculture (USDA) e U.S. Department of Health and Human Services (HHS). Gennaio 2026, realfood.gov
6. *The intestinal barrier: a fundamental role in health and disease.* Vancamelbeke, M. and Vermeire, S. 9, s.l.: Expert Review of Gastroenterology & Hepatology, Sep 2017, Vol. 11, p. 821-834. DOI: 10.1080/17474124.2017.1343143
7. *Introduction to the human gut microbiota.* Thursby, E. and Juge, N. s.l.: Biochemical Journal, 16 May 2017, Vol. 474, p. 1823-1836. DOI: 10.1042/BCJ20160510
8. *A comprehensive repertoire of prokaryotic species identified in human beings.* Hugon, P., Dufour, J.-C., Colson, P., Fournier, P.-E., Sallah, K. and Raoult, D. s.l.: Lancet Infectious Diseases, 2015, Vol. 15, p. 1211-1219. DOI: 10.1016/S1473-3099(15)00293-5
9. *Dietary emulsifiers impact the mouse gut microbiota promoting colitis and metabolic syndrome.* Chassaing, B., Koren, O., Goodrich, J. K., Poole, A. C., Srinivasan, S., Ley, R. E. and Gewirtz, A. T. s.l.: Nature, 5 Mar 2015, Vol. 519, p. 92-96. DOI: 10.1038/nature14232
10. *Artificial sweeteners induce glucose intolerance by altering the gut microbiota.* Suez, J., Korem, T., Zeevi, D., Zilberman-Schapira, G., Thaïss, C. A., Maza, O., Israeli, D., Zmora, N., Gilad, S., Weinberger, A., Kuperman, Y., Harmelin, A., Kolodkin-Gal, I., Shapiro, H., Halpern, Z., Segal, E. and Elinav, E. s.l. : Nature, 9 Oct 2014, Vol. 514, p. 181-186. DOI: 10.1038/nature13793

11. *A dietary fiber-deprived gut microbiota degrades the colonic mucus barrier and enhances pathogen susceptibility.* Desai, M.S., Seekatz, A.M., Koropatkin, N.M., Kamada, N., Hickey, C.A., Wolter, M., Pudlo, N.A., Kitamoto, S., Terrapon, N., Muller, A., Young, V.B., Henrissat, B., Wilmes, P., Stappenbeck, T.S., Núñez, G. and Martens, E.C. 5, s.l. : Cell, 17 Nov 2016, Vol. 167, p. 1339-1353. DOI: 10.1016/j.cell.2016.10.043
12. *The Western Diet-Microbiome-Host Interaction and Its Role in Metabolic Disease.* Zinöcker, M.K. and Lindseth, I.A. s.l.: Nutrients, 17 Mar 2018, Vol. 10, p. 365. DOI: 10.3390/nu10030365