

Immunonutrizione, stili di vita e benessere





Milano, giugno 2022

Gruppo 2003 per la ricerca scientifica

via Ampère 59, 20131 Milano

Presidente: Maria Pia Abbracchio

www.gruppo2003.org

Redazione: Camilla Orlandini

Progetto grafico e impaginazione: Luisa Goglio

Immunonutrizione, stili di vita e benessere

Paolo Vineis

Imperial College, Londra
Consiglio Superiore di Sanità
Socio Gruppo 2003

Mario Clerici

Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università di Milano e
Fondazione Don Carlo Gnocchi, IRCCS
Socio Gruppo 2003

Daniele Del Rio

Scuola di Studi Superiori in Alimenti e Nutrizione,
Università di Parma
Socio Gruppo 2003

Kieran M. Tuohy

Unità Nutrizione e Nutrigenomica, Centro Ricerca e
Innovazione, Fondazione Edmund Mach
School of Food Science and Nutrition, University of Leeds, UK
Socio Gruppo 2003

Mauro Serafini

Facoltà di Bioscienze e Tecnologie Alimentari ed Ambientali,
Università di Teramo
Socio Gruppo 2003

Indice

Introduzione	5
01. La salute umana attraverso il modello dell'esposoma	6
02. Intestino, dieta e funzione immunitaria	9
L'infiammazione come fondamentale meccanismo immunologico	9
Il microbiota e le sue interazioni con il sistema immunitario	10
Gli effetti della composizione del microbiota e relativi prodotti del metabolismo microbico sulla salute dell'essere umano	11
È possibile modificare la risposta immune intervenendo sulla composizione del microbiota?	13
03. Modulazione dello stress metabolico post-prandiale per una nutrizione "real-life"	18
Lo stress metabolico post-prandiale	19
Nutrizione "real-life"	22
04. Ambiente e salute: la necessità di una transizione ecologica	25
Bibliografia	27

Introduzione

Il cibo ha accompagnato l'essere umano nella sua evoluzione, spesso agendo da ago della bilancia nel mantenere il suo benessere fisiologico o nel portarlo su un baratro pre-patologico, caratterizzato da uno stato infiammatorio cronico e da un'alterazione delle difese immunitarie.

Un'alimentazione “funzionale” associata a dei corretti stili di vita rappresenta una strategia polivalente per evitare il declino della funzione immunitaria, rafforzando la resistenza alle infezioni e alle infiammazioni croniche.

Il documento si propone, tramite un format comunicativo, semplice e scientificamente solido, di discutere aspetti legati ai rapporti tra immunità, nutrizione e ambiente, offrendo suggerimenti pratici inseriti in un comprensibile contesto teorico, al fine di promuovere delle abitudini alimentari e degli stili di vita protettivi, in grado di modulare il sistema immunitario e impedire l'insorgenza di stati infiammatori cronici.

01. La salute umana attraverso il modello dell'esposoma

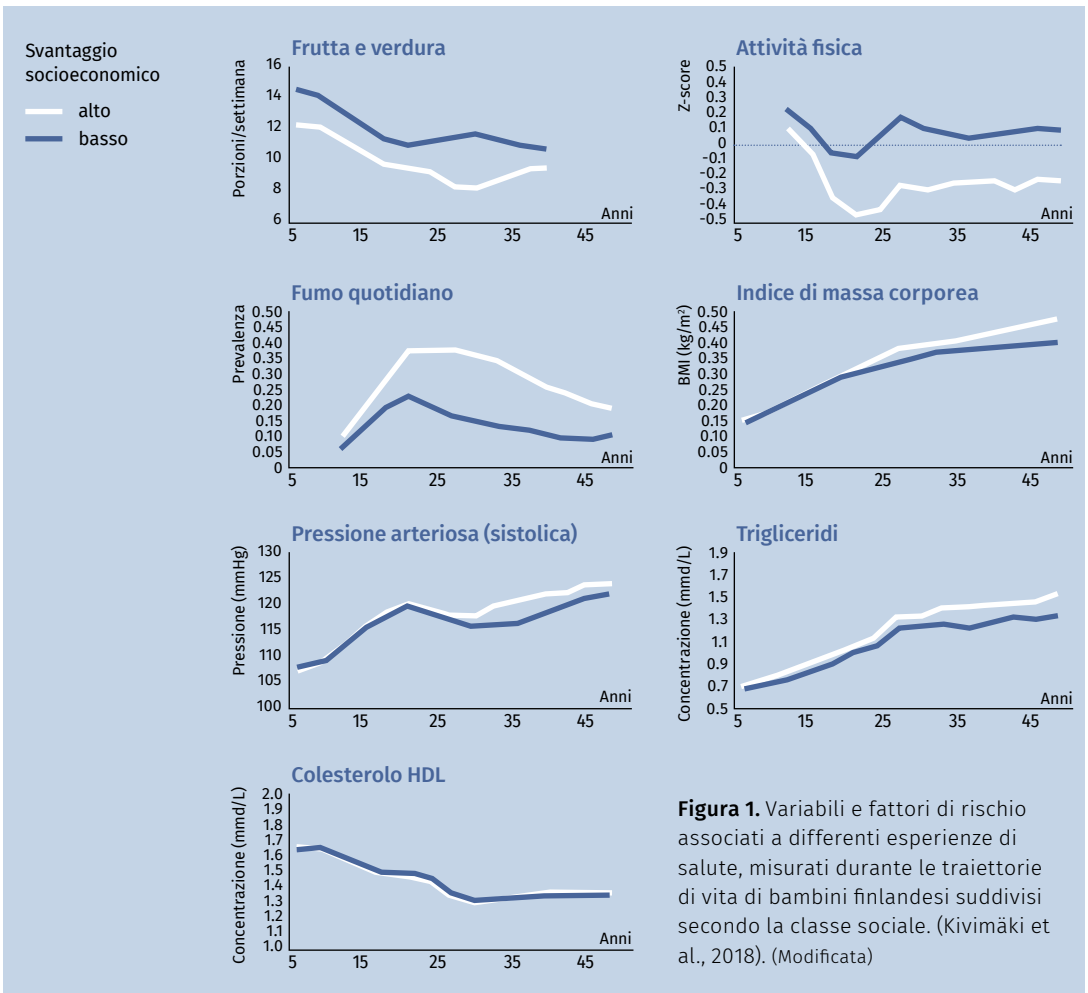
La pandemia ci ha messi di fronte al fatto che le malattie “vengono da lontano”. Se è stata la fisica per prima ad abituarci all'idea degli effetti a distanza (il famoso esempio del battito delle ali della farfalla), ora lo stesso concetto si sta affermando anche per le malattie umane. Non solo una pandemia può essere scatenata da un turbamento degli equilibri ai confini tra natura selvaggia (*wilderness*) e società umane, ma la diffusione delle malattie in generale sembra sempre più soggetta a condizioni globali che vanno sotto il nome di “salute planetaria”.

Questa nuova consapevolezza può essere implementata su due piani differenti: uno concettuale (modelli di interazione essere umano-ambiente) e uno pratico (modelli di decisione politica).

Il modello teorico proposto si fonda sul concetto di “esposoma”, vale a dire lo studio di tutte le influenze ambientali che, nel corso della vita di una persona, possono modificarne lo stato di salute. In questo contesto, il termine “ambiente” viene inteso in senso lato, ovvero a comprendere le esposizioni voluttuarie e comportamentali e le condizioni socio-economiche dell'individuo. Questo modello fu proposto dall'epidemiologo Christopher Wild nei primi anni del 2000 per sottolineare come fosse ormai chiaro che almeno il 90% dei casi di malattia è dovuto all'ambiente, nonostante l'enorme quantità di risorse posta negli anni precedenti sullo studio del genoma, (Wild, 2012).

Oggi il concetto di esposoma è in corso di ulteriore specificazione. In effetti, l'esposoma si può anche definire come lo studio della transizione dalla biografia alla biologia, cioè di come le molteplici esperienze cui ogni individuo va incontro nel corso della vita interagiscano tra loro e con le molecole organiche per determinare lo stato di salute. Si va così dai casi più semplici come la presenza di una mutazione ad alta penetranza alla nascita (poniamo, per esempio la Corea di Huntington), per cui le esposizioni ambientali hanno un ruolo minimo, a casi in cui l'ambiente gioca un ruolo decisivo (includendovi le esposizioni voluttuarie come il fumo o quelle professionali come l'amianto) fino a situazioni più elusive come le differenze socio-economiche. Se consideriamo queste ultime, esse giocano ruoli decisivi già a partire dall'infanzia, poiché, per esempio, classi sociali diverse sono sottoposte a diverse esposizioni ambientali, in-

cluse quelle voluttuarie. La **Figura 1** mostra le traiettorie di vita di bambini appartenenti a differenti classi sociali seguiti per decenni nell'ambito di uno studio di coorte finlandese. Si vede che le esperienze di salute si diversificano già nei primi anni e includono le abitudini alimentari e di esercizio fisico, una differente comparsa di obesità e di alterazioni metaboliche, quali un aumento dei trigliceridi e della pressione arteriosa; così



come una diversa assunzione dell'abitudine al fumo, fino a esperienze molto diverse di malattia (Kivimäki et al., 2018).

Questo è un modo molto semplice di vedere concretamente come biografia e biologia si intreccino. Ma si possono proporre modi più sofisticati. Come abbiamo proposto nel network Lifepath, per esempio, possiamo utilizzare i concetti espressi dal sociologo francese Pierre Bourdieu di capitale sociale, economico e culturale per sottolineare l'importanza di tali fattori ambientali e integrarvi anche il capitale biologico. L'idea di fondo è che ciascuno nasce con un dato capitale biologico (nel caso estremo, una mutazione ad alta penetranza), che viene modulato dalle altre tre forme di capitale di Bourdieu. L'influenza del capitale economico è ovvia e risiede nella ricchezza che permette il consumo di cibo di qualità maggiore e un migliore accesso alla prevenzione e alle cure. Il capitale culturale è quello che consente di comprendere i messaggi degli esperti, e dunque seguirne le raccomandazioni, come vaccinarsi, non esporsi a rischi superflui (come il fumo) e avere un'alimentazione basata su cibi freschi anziché industriali. Il capitale sociale, infine, consiste nella rete di relazioni che l'individuo instaura, la quale influisce sullo stile di vita e la capacità di orientarsi nel sistema sanitario. Nel 2007 due ricercatori proposero una reinterpretazione dell'obesità come malattia trasmissibile, in quanto in una vasta ricerca mostrarono che nel corso di un'osservazione longitudinale (ovvero condotta per un lungo periodo di tempo, in questo caso 32 anni) le persone obese tendevano a frequentare più spesso altre persone obese, e chi non lo era tendeva a diventarlo se frequentava persone che anch'esse acquisivano peso (Christakis e Fowler, 2007). Le reti di relazione, in altre parole, sono cruciali nello stabilire i comportamenti a rischio per la salute. È dunque possibile definire il capitale biologico come l'impatto che le altre tre forme di capitale hanno sulla nostra fisiologia, quello che si chiama "embodiment", cioè l'incorporazione del sociale nel biologico.

Tra i numerosi fattori ambientali che compongono l'esposoma umano, la nutrizione rappresenta un elemento centrale. I comportamenti alimentari concorrono al mantenimento dello stato di benessere e all'ottimizzazione dei vari aspetti della fisiologia del corpo, soprattutto per un'efficace funzionalità del sistema immunitario.

02. Intestino, dieta e funzione immunitaria

L'infiammazione come fondamentale meccanismo immunologico

L'organizzazione del sistema immune è articolata a comprendere una serie di diversi tipi cellulari che si attivano in seguito al riconoscimento di sostanze estranee e potenzialmente dannose, e che, tramite diversi meccanismi effettori, ne neutralizzano gli effetti e le eliminano. È consuetudine riconoscere due diversi tipi di immunità: innata e adattativa; tuttavia è sempre più chiaro come questa sia una suddivisione artificiale poiché questi due meccanismi si sovrappongono e sfumano l'uno nell'altro.

L'infiammazione è un meccanismo immunitario che tipicamente fa parte dell'immunità innata ed è finalizzato a una rapida risposta difensiva diretta contro infezioni e lesioni, con il vantaggio di essere assai rapido ma, d'altro canto, poco specifico. La risposta infiammatoria acuta comprende una serie di fenomeni mediati dalla produzione di chemochine e citochine che modificano il flusso sanguigno e permettono la migrazione di cellule immuni dai vasi ai tessuti, al fine di eliminare l'agente patogeno. Uno stato infiammatorio cronico, invece, soprattutto quando persistente nel lungo periodo e di limitata intensità, sembra essere un fattore comune a diverse condizioni patologiche e para-fisiologiche.

Il ruolo patogenetico dell'infiammazione cronica nello sviluppo di tali condizioni non è ancora del tutto chiarito, tuttavia il danno tissutale conseguente al persistere dell'infiammazione e l'eccessiva stimolazione di cloni linfocitari con loro conseguente esaurimento (*exhaustion*) sono senza dubbio fattori di grande importanza. Come anticipato, l'infiammazione cronica, di basso grado e persistente, è presente in numerose situazioni patologiche, quali per esempio l'infezione con HIV, e para-fisiologiche, come, in modo specifico, l'invecchiamento.

La ricerca di un possibile fattore eziologico comune tra queste condizioni ha suggerito la possibilità che le alterazioni della permeabilità intestinale e la conseguente penetrazione nel circolo sistemico di endotossine batteriche (come LPS), possano essere uno dei trigger (o fatto-

ri scatenanti) condivisi. Questa ipotesi evidenzia il ruolo cruciale che l'intestino e il microbiota intestinale, l'insieme di microrganismi che popolano il nostro intestino, ricoprono nella modulazione del processo infiammatorio e nella conseguente insorgenza di condizioni patologiche o nell'acutizzazione di un quadro para-fisiologico.

Il microbiota e le sue interazioni con il sistema immunitario

La linea di divisione tra immunità innata e acquisita è artificiale e sfumata, dunque il riconoscimento del possibile ruolo delle alterazioni della permeabilità intestinale come momento fondamentale nella eziopatogenesi dell'infiammazione cronica deve essere inserito all'interno del molto più complesso quadro di funzioni svolto dall'apparato gastrointestinale nella genesi e nella modulazione della risposta immune.

Per riassumere: i T linfociti, e in particolare i T linfociti Helper CD4+ (Th) sono precipuamente delegati a svolgere la funzione di riconoscimento dei patogeni e indirizzare la selezione dei meccanismi effettori da stimolare. Pochi anni fa si è capito che la maggior parte dei Th sono localizzati a livello intestinale, dove interagiscono costantemente con gli alimenti ingeriti e con i microrganismi residenti nell'intestino. Il tratto intestinale umano difatti è colonizzato da una vasta collezione di batteri, funghi, protozoi e virus, denominati nel loro insieme come "microbiota intestinale". Questa raccolta di microrganismi agisce come una comunità e influenza i processi immunitari e metabolici dell'ospite attraverso due principali canali di comunicazione: diretto, tramite il riconoscimento immunitario dei profili molecolari associati ai patogeni microbici (PAMP) e degli antigeni, o indiretto, attraverso metaboliti e sostanze chimiche rilasciate dal metabolismo microbico. Le interazioni dirette e indirette (attraverso i segnali chimici rappresentati dai metaboliti microbici) stanno emergendo come importanti fattori nella funzione del metabolismo, della reattività o della tollerogenicità delle cellule immunitarie e possono essere considerati determinanti chiave di un sistema immunitario sano, guidando risposte immunitarie appropriate ed efficaci e influenzando il riconoscimento stesso dei patogeni. Inoltre, le molecole di segnalazione cellulare (acidi grassi a catena corta o SCFA, piccoli acidi fenolici, amminoacidi e derivati di amminoacidi, acidi biliari secondari e non coniugati e vitamine) prodotte o modificate dal microbiota intestinale, hanno il ruolo di messaggeri chiave lungo gli assi di comunicazione e interazione intestino-cervello, intestino-fegato e intestino-tessuto adiposo, con effetti sulla regolazione dell'assunzione di cibo, dell'accumulo di grasso, della termogenesi, del metabolismo dei lipidi e del glucosio, della sensibilità all'insulina e dell'infiammazione in diversi siti e tessuti del corpo. I metaboliti prodotti dal microbiota intestinale forniscono quindi l'immediato

collegamento meccanicistico tra la modulazione del microbiota intestinale e la modulazione della fisiologia dell'ospite e offrono nuove informazioni sull'immuno-metabolismo, un importante processo fisiologico che coinvolge le vie metaboliche e immunitarie dell'ospite.

In generale dunque, le continue interazioni tra linfociti Th, microbiota e alimenti, che avvengono a livello intestinale, possono dare origine a due diverse situazioni:

1. in assenza di patogeni o tossine, e quando la composizione del microbiota è fisiologica (eubiosi), il sistema immune non viene attivato;
2. in presenza di tossine alimentari o di alterazioni del microbiota (disbiosi), la risposta immune viene stimolata e si genera un processo infiammatorio.

Il modello di continua interazione a livello intestinale tra sistema immune e microbiota suggerisce che sarebbe possibile identificare composizioni del microbiota associate a uno stato di salute e altre correlate con stati patologici. Una serie di ricerche ha confermato questa idea e ha fatto capire che tali interazioni sono determinanti per definire la qualità della risposta immune e dell'infiammazione a essa correlata, non solo a livello locale, ma anche a quello sistemico. Nel corso di questi anni, alterazioni caratteristiche del microbiota sono state correlate a patologie metaboliche (es. diabete), neurodegenerative (es. sclerosi multipla), del neurosviluppo (es. disturbo dello spettro autistico), o psichiatriche (es. depressione maggiore). I processi metabolici microbici e le interazioni con il sistema immunitario forniscono quindi nuovi approcci terapeutici o preventivi per le malattie croniche caratterizzate da forti basi patologiche nel disordine metabolico e nell'infiammazione irrisolta, come per esempio obesità e invecchiamento.

Gli effetti della composizione del microbiota e relativi prodotti del metabolismo microbico sulla salute dell'essere umano

Tra i metaboliti microbici più studiati vi sono gli acidi grassi a catena corta (SCFA), tra cui acetato, propionato e butirato, che derivano principalmente dalla fermentazione nel colon dei carboidrati che sfuggono alla digestione e all'assorbimento nell'intestino superiore, come per esempio i carboidrati derivati da fibra alimentare, amidoresistenti, oligosaccaridi non digeribili o anche mucina secreta dalla mucosa intestinale. Gli SCFA stimolano l'attivazione di una complessa serie di meccanismi immunologici che sopprimono l'infiammazione e regolano l'espressione delle proteine a giunzione stretta, responsabili del mantenimento dell'integrità intestinale (Elamin et al., 2013). Altri composti, in particolare piccoli acidi fenolici prodotti dalla trasformazione microbica dei polifenoli complessi presenti

negli alimenti vegetali (Westfall et al., 2021; Man et al., 2020) e anche alcuni metaboliti microbici degli amminoacidi, in particolare acido gamma-ammino butirrico (GABA) (Ren et al., 2017) e metaboliti del triptofano (Haq et al., 2021), hanno dimostrato di influenzare la funzione immunitaria e il rischio di malattie metaboliche negli animali da laboratorio. Per quanto riguarda l'essere umano, la conversione microbica delle fibre alimentari e di altri fitochimici vegetali in derivati immuno-modulatori e metabolico-modulatori è coerente con l'evidenza epidemiologica osservata sulla popolazione che dimostra come il consumo di alimenti di origine vegetale o l'adozione di modelli dietetici sani, quale la dieta mediterranea, possa ridurre il rischio di malattie croniche, in particolare per malattie con forti componenti infiammatorie e metaboliche, come per esempio obesità, sindrome metabolica, malattie cardiovascolari e demenza.

Al contrario, è stato dimostrato che alcuni metaboliti microbici mediano attività infiammatorie, tossiche, genotossiche e persino cancerogene (Al Hinai et al., 2018; Zhao et al., 2020; Diteher et al., 2019), come per esempio alcuni derivati degli amminoacidi, quali ammoniaca, p-cresolo, trimetilammina (TMA) e composti di n-nitroso. Anche questi dati sono coerenti con l'aumento del rischio di malattie infiammatorie e metaboliche correlato alle abitudini alimentari tipiche della dieta occidentale, quindi una dieta ricca di carne (fonte di proteine e dunque di amminoacidi) rossa e lavorata, zucchero, grassi modificati e saturi e prodotti finali della glicazione avanzata (AGE) e basso contenuto di bioattivi vegetali (fibre, polifenoli ecc.) e acidi grassi polinsaturi.

Le concentrazioni relative dei composti regolatori del metabolismo e con effetto antinfiammatorio da un lato, e sostanze nocive, principalmente infiammatorie e metaboliti tossici dall'altro, derivano dalla somma dei processi metabolici mediati dalle centinaia di specie microbiche nell'intestino. Inoltre, il rapporto tra vari microrganismi nell'assetto del microbiota intestinale determina il profilo dei modelli molecolari associati ai patogeni (PAMP), infiammatori o tollerati, che regolano le risposte immunitarie innate nell'intestino. La composizione del microbiota quindi, in termini di tipologia e abbondanza relativa delle specie microbiche, è un aspetto determinante nell'interazione con il sistema immunitario e negli effetti della flora intestinale sulla fisiologia e il metabolismo dell'ospite.

In particolare, alcune famiglie di batteri, per esempio Bifidobacteriaceae e Lactobacillaceae (comunemente note come bifidobatteri e lattobacilli), sembrano essere dotati di una prevalente e benefica attività anti-infiammatoria; altri, tra i quali i Clostridia, sembrano invece prevalere in situazioni patologiche. Un ruolo fondamentale sembra essere giocato dal *Faecalibacterium prausnitzii*, che ha il compito di elaborare le fibre vegetali alimentari per la produzione di muco, che protegge le superfici del colon, e, soprattutto, per la produzione di acidi grassi a catena corta (SCFA). Tra le alterazioni più caratteristiche, d'altro canto, l'aumento dei Prote-

obacteria, in particolare dei microrganismi appartenenti alla famiglia delle Enterobacteriaceae, è stato visto caratterizzare diverse condizioni associate alla presenza di uno stato infiammatorio cronico di basso grado, come quello che tipicamente caratterizza il processo di invecchiamento (*inflammaging*). Dunque, l'aumento dei Proteobacteria nel microbiota viene osservato nella quasi totalità delle specie analizzate, dall'essere umano ai pesci, ed è presente anche in situazioni patologiche, quali il diabete mellito e alcuni tumori, anch'esse accompagnate da infiammazione cronica. Approfondite analisi immunologiche hanno fornito una spiegazione a questo fenomeno: i Proteobacteria sbilanciano la risposta immunitaria, riducendo l'efficacia dei meccanismi associati a tolleranza (es. diminuzione della azione dei linfociti T regolatori) e aumentando invece quelli che risultano nella stimolazione della infiammazione (es. linfociti Th 17). L'invecchiamento sano, il cosiddetto “healthy aging”, corrisponde a una situazione immunologica nella quale il processo infiammatorio è tenuto sotto controllo, mentre l'invecchiamento patologico, accompagnato da fragilità e da alterazioni multi-sistemiche a insorgenza precoce, sembra accompagnarsi alla assenza/inefficienza di tale controllo.

È possibile modificare la risposta immune intervenendo sulla composizione del microbiota?

Diverse ricerche scientifiche dimostrano come la modificazione della composizione del microbiota, mirata al ripristino dell'eubiosi, può avere un effetto benefico sulla salute. Ciò può essere ottenuto in diversi modi. I primi tentativi in tal senso si sono basati sull'utilizzo di supplementi alimentari in grado, con effetto enzimatico, di aumentare la popolazione batterica “benefica” a livello intestinale. I prebiotici, in primis gli oligosaccaridi, sono nutrimento preferenziale per Lacto e Bifidobatteri che, consumandoli, si espandono. Inoltre è stato dimostrato che i prebiotici (fruttani di tipo inulina) annullano l'endotossiemia metabolica indotta da diete ricche di grassi nei topi di laboratorio, attraverso la modulazione del microbiota (Cani et al., 2007), in cui l'abbondanza di batteri produttori di SCFA aumenta, così come gli organismi che stimolano il rilascio di mucina (sostanza che ricopre il tratto gastrointestinale e ne migliora la funzione di barriera). Tale effetto si ottiene anche con l'assunzione di fibre e polifenoli (Everard et al., 2013; Ezzat-Zadeh et al., 2021; Walker et al., 2019; Rodriguez et al., 2020).

I probiotici, invece, sono preparazioni alimentari che contengono grandi concentrazioni di batteri benefici vivi e che vanno così a ristabilire una “normale” composizione del microbiota. Molti alimenti in commercio, sono formulati in questo senso e una lunga serie di progetti di ricerca è finalizzata a sviluppare nuovi prodotti da utilizzare in questo modo. Numerosissimi studi dimostrano che l'utilizzo di pre- e probiotici

può ridurre, per esempio, l'incidenza di manifestazioni patologiche minori, quali le ricorrenze di Herpes labiale o di infezioni delle vie respiratorie in soggetti in età pediatrica o senile. Il principale limite di questo approccio è che l'effetto è limitato nel tempo e svanisce pochi giorni dopo la cessazione della assunzione dei pre- o probiotici.

L'utilizzo di diete bilanciate, infine, è una logica modalità per modificare la composizione del microbiota. Infatti, l'abbondanza relativa delle singole specie e la conseguente produzione metabolica complessiva del microbiota intestinale è fortemente influenzata dalla dieta, dalle consuetudini comportamentali (come orario dei pasti, o abitudini del sonno), dagli xenobiotici e dagli stati patologici a cui l'individuo è sottoposto nel corso della vita. Tali fattori influenzano le condizioni "ambientali" (ovvero del distretto intestinale) in cui i singoli microrganismi della comunità microbica sopravvivono e si espandono, collaborando e competendo per risorse e substrati destinati a diverse vie cataboliche (Leeming et al., 2021).

Un'elevata assunzione di proteine animali e una bassa assunzione di fibre vegetali e polifenoli per esempio è stata associata a una maggiore abbondanza di Proteobacteria, la cui macromolecola della parete cellulare Gram-negativa LPS è altamente infiammatoria (Qu et al., 2017; Winglee et al., 2017). Inoltre, la maggiore abbondanza relativa di Proteobacteria o la presenza di alcuni ceppi particolari (per es. *Escherichia coli*-*Shigella*, *Salmonella*, *Hemophilus*, *Yersinia*, *Aeromonas*, *Pseudomonas*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Vibrio*, *Campylobacter*, *Helicobacter pylori*) sono stati associati a un certo numero di stati patologici cronici. LPS di questi batteri può innescare una risposta infiammatoria se il sistema immunitario dell'ospite lo incontra in un distretto corporeo inappropriato o inaspettato; LPS infatti viene riconosciuto in maniera specifica dal recettore della immunità innata TLR4, espresso da molteplici linee cellulari linfoidi. I patogeni gastrointestinali, ovvero i ceppi che causano infezioni di origine alimentare, appartenenti a questo Phylum hanno sviluppato specifici fattori di virulenza che consentono loro di invadere le cellule epiteliali dell'ospite e produrre tossine che ne distruggono l'integrità o modificano l'architettura intestinale a proprio favore, causando infiammazione della mucosa e permeabilità intestinale. LPS, chiamato anche endotossina, in seguito alla traslocazione attraverso la mucosa intestinale è stato identificato come un fattore che contribuisce all'infiammazione sistemica cronica di basso grado (chiamata anche endotossiemia metabolica) caratteristica della sindrome metabolica e dell'obesità, e presente anche negli anziani, contribuendo "all'inflammaging", una condizione di invecchiamento patologico (Régnier et al., 2021; Kühn et al., 2020). In questi casi, la permeabilità della mucosa può essere innescata da diete ricche di grassi, quindi infiammazione intestinale e/o ridotta produzione di SCFA dalle fibre. Interventi dietetici basati sulla riduzione drastica di proteine animali, alcol e insaccati sembrano in grado di migliorare an-

che il quadro clinico di patologie complesse quali, per esempio la sclerosi multipla.

Al contrario, un'elevata assunzione di fibre fermentabili, polifenoli vegetali o in generale l'adesione a modelli alimentari sani basati sulla dieta in stile mediterraneo, può influire positivamente sulla composizione del microbiota, aumentando l'abbondanza di batteri come i bifidobatteri (ricchi di DNA antinfiammatorio CpG non metilato) (Li et al., 2020; Rastall e Gibson, 2015), batteri produttori di butirrato, un tipo di SCFA, (es. *Faecalibacterium prausnitzii*, *Roseburia inulinivorans* e alcune *Ruminococcaceae*) (Ghosh et al., 2020) e batteri che fortificano la mucosa intestinale (es. *Akkermansia muciniphila*) (Ottman et al., 2017). L'aumento della quantità di fibra fermentabile che raggiunge il colon aumenta la produzione di SCFA e ritarda la fermentazione delle proteine, spostandola distalmente, così riducendo la produzione di composti nocivi durante la fermentazione degli amminoacidi. Allo stesso modo la maggiore produzione di SCFA può migliorare il controllo dell'assunzione di energia e del metabolismo energetico dell'ospite, ottimizzare la funzione immunitaria e, soprattutto, potenziare la funzione di barriera intestinale.

Studi su animali da laboratorio hanno suggerito che alcuni composti bioattivi di origine vegetale possono ridurre i marcatori del rischio di malattie metaboliche (lipidemia e insulino-resistenza), influenzando le interazioni microbiota-amminoacidi nell'intestino. Allo stesso modo, Nie et al., (2021) hanno studiato la capacità di diverse fibre alimentari di ridurre i marcatori della malattia metabolica nei topi alimentati con diete ad alto contenuto di grassi. La maggior parte delle fibre ha modificato il microbiota intestinale, aumentando l'abbondanza di batteri produttori di butirrato (con relativo incremento delle concentrazioni di butirrato) e modificando i livelli di acidi biliari, acilcarnitina e amminoacidi. L'intervento dietetico DIRECT-PLUS su 294 soggetti prediabetici ha recentemente dimostrato che una dieta mediterranea "verde" (anche detta "green Med") ricca di polifenoli (circa 1.300 mg di polifenoli al giorno) per sei mesi, potrebbe mediare un miglioramento significativo della perdita di peso corporeo, un miglioramento dei marcatori delle malattie del metabolismo e una modulazione del microbiota intestinale (Tsaban et al., 2020; Yaskolka Meir et al., 2021). La dieta "green Med" ha aumentato l'abbondanza di membri del microbiota relativamente rari e non "core" e in particolare ha aumentato l'abbondanza relativa di *Prevotella* e degli enzimi di degradazione dei BCAA associati (i BCAA, amminoacidi ramificati a catena corta, vengono spesso interpretati come marcatori di patologie metaboliche) e ridotto gli enzimi biosintetici BCAA. Inoltre, il grado di aderenza alla dieta "green Med" si rifletteva nel grado di modulazione del microbiota, statisticamente la modulazione del microbiota osservata sembrava mediare l'associazione tra aderenza alla "green

Med”, peso corporeo e riduzione del rischio cardiometabolico. L'importante ruolo del microbiota intestinale nel mediare almeno parte dell'effetto fisiologico di questa dieta è stato elegantemente illustrato da Rinott et al., (2021a). I ricercatori hanno scoperto che l'utilizzo del microbiota di un paziente, dopo 6 mesi di dieta “green Med” e conseguente perdita di peso e/o miglioramento dello stato metabolico, attraverso il trapianto fecale autologo orale (100 capsule in 8 mesi), ha ridotto significativamente il recupero di peso e rimbalzo della resistenza all'insulina rispetto a un trattamento con placebo (Rinott et al., 2021a; Rinnott et al., 2021b).

Tuttavia, tali dimostrazioni di tipo causa ed effetto nell'essere umano sono rare in letteratura ed esistono diverse incongruenze, in particolare intorno al ruolo di alcuni metaboliti nei meccanismi cardiopatici (come le TMAO), o per quanto riguarda lo status di biomarcatori per patologie in diverse popolazioni di pazienti (ad es. i BCAA in soggetti sani vs obesi/diabetici). Inoltre, è stata osservata una maggiore presenza di SCFA nelle feci di individui obesi rispetto a individui magri e sani. Nello studio della modulazione del microbiota, le variabili del sesso e della presenza di malattia o terapia in corso potrebbero essere fattori di confusione, così come le differenze nel disegno e nell'approccio sperimentale possono avere un impatto sulle associazioni osservate. Inoltre, sta diventando evidente che anche i phyla di batteri lontanamente imparentati possono mediare la stessa funzione ecologica in ospiti diversi e che la ridondanza metabolica è un fenomeno comune tra i membri dominanti del microbiota intestinale. Nonostante la variabilità dei risultati, gli studi di cui sopra forniscono ampio supporto per indagini mirate, continue e più approfondite sul microbiota, in particolare focalizzate sul flusso metabolico microbico, con l'obiettivo di fornire la base meccanicistica su come la dieta e i componenti dietetici specifici possono regolare il rischio di malattie metaboliche e infiammatorie.

In sintesi, l'aver svelato il ruolo dell'intestino quale organo immunologico maggiore e quello del complesso e continuo network di interazione tra cellule immunitarie e microbiota che ha luogo nell'intestino, ha dato origine a un'area di ricerca che sta generando una serie di risultati interessanti e spesso inattesi e ha rivoluzionato la comprensione del ruolo della nutrizione nel mantenimento della condizione di salute.

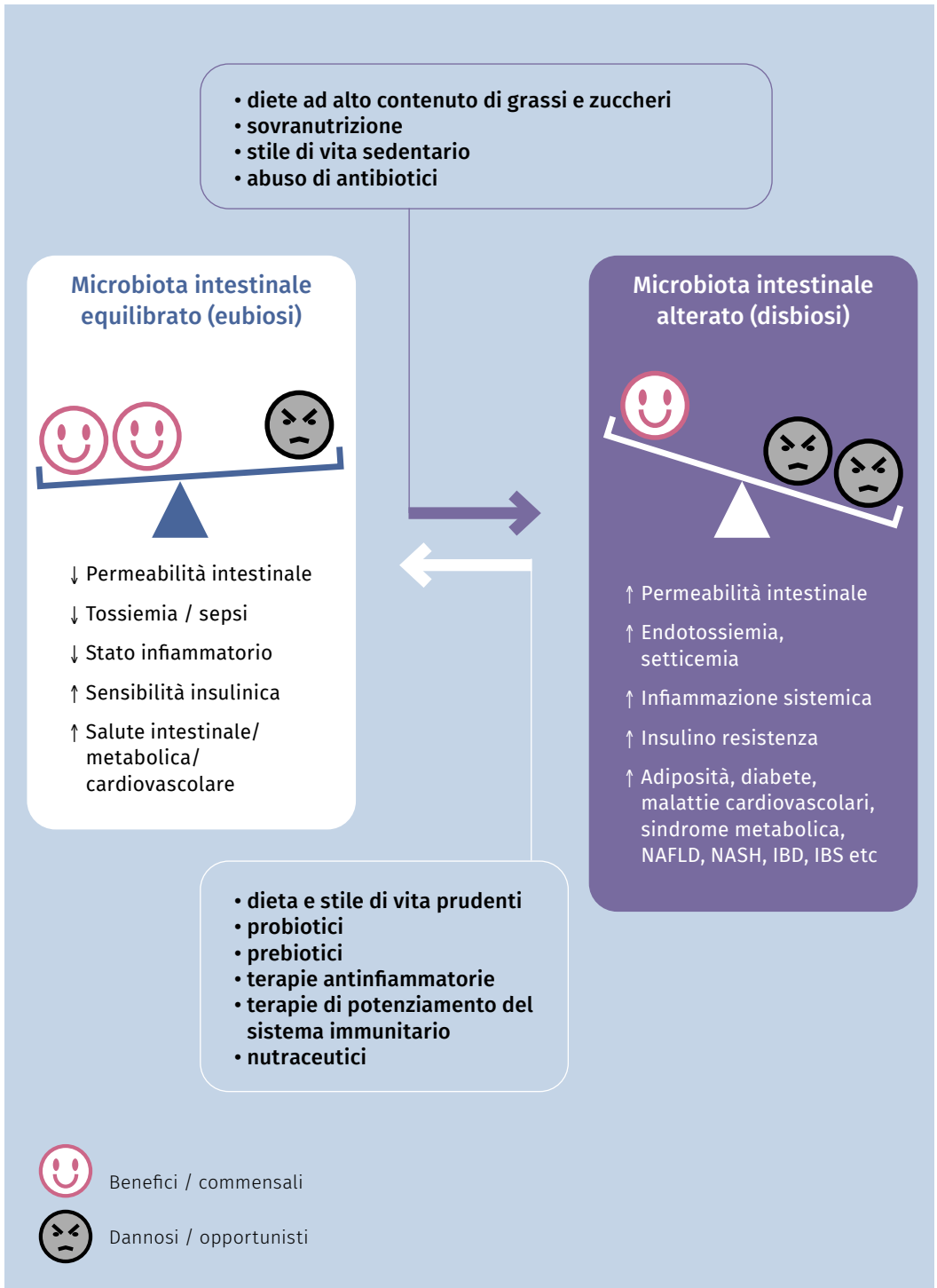


Figura 2. Rappresentazione schematica del cross-talk tra dieta, stile di vita, microbiota e sistema immunitario, con relative conseguenze sulla salute dell'essere umano. NAFLD, steatosi epatica non alcolica; NASH, steatoepatite non alcolica; IBD, malattie infiammatorie croniche intestinali; IBS, sindrome dell'intestino irritabile

03. Modulazione dello stress metabolico post-prandiale per una nutrizione “real-life”

L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha lanciato l'allarme, indicando l'obesità e l'inattività fisica tra i principali fattori di rischio per lo sviluppo di malattie non trasmissibili individuandola come un vero e proprio problema di “salute pubblica di proporzioni epidemiche”. Nell'ultimo decennio la percentuale di individui obesi in Italia è aumentata di circa l'82%, coinvolgendo oltre 5 milioni di persone, di cui circa 800 mila gravemente obese. Per far fronte a questa situazione, ogni anno, nel nostro paese, si spendono oltre 23 miliardi di euro. In Europa il sovrappeso e l'obesità sono responsabili di circa l'80% dei casi di diabete tipo due, del 55% dei casi di ipertensione arteriosa e del 35% di casi di cardiopatia ischemica. Questi dati si traducono in un milione di morti e 12 milioni di malati all'anno.

L'obesità è una malattia caratterizzata dall'accumulo patologico di grasso corporeo causato da diverse condizioni psicologiche, sociali e soprattutto alimentari. Si entra in una condizione obesigena quando, in genere, si apportano più nutrienti e calorie rispetto al fabbisogno soggettivo, comportando quindi un accumulo di grasso che causa l'incremento ponderale (Serafini e Jirillo 2015). La pericolosità maggiore è relativa all'accumulo di tessuto adiposo nella zona addominale e viscerale e all'aumento sequenziale di una serie di fattori di rischio metabolici e immunitari che incrementano in maniera esponenziale il rischio di patologie degenerative.

Nella condizione obesigena, oltre che a un'alterazione del profilo lipidico, con aumento dei livelli di colesterolo e trigliceridi e diminuzione delle HDL (lipoproteine ad alta densità, il cosiddetto “colesterolo buono”), si manifestano ipertensione, una riduzione della funzione endoteliale, spesso una condizione di resistenza all'insulina e uno stato di stress ossidativo e infiammatorio, indicatore di uno stress metabolico in atto. Tale condizione, a sua volta, è il segnale di un'alterazione della situazione omeostatica di equilibrio dell'organismo, associata al benessere e all'ottimizzazione della risposta agli stress. Questo stato, caratterizzato anche da un'attivazione costante della risposta immunitaria cellulo-mediata, indica che il nostro corpo sta combattendo una battaglia per tornare all'equilibrio omeostatico che non riesce a vincere e la condizione

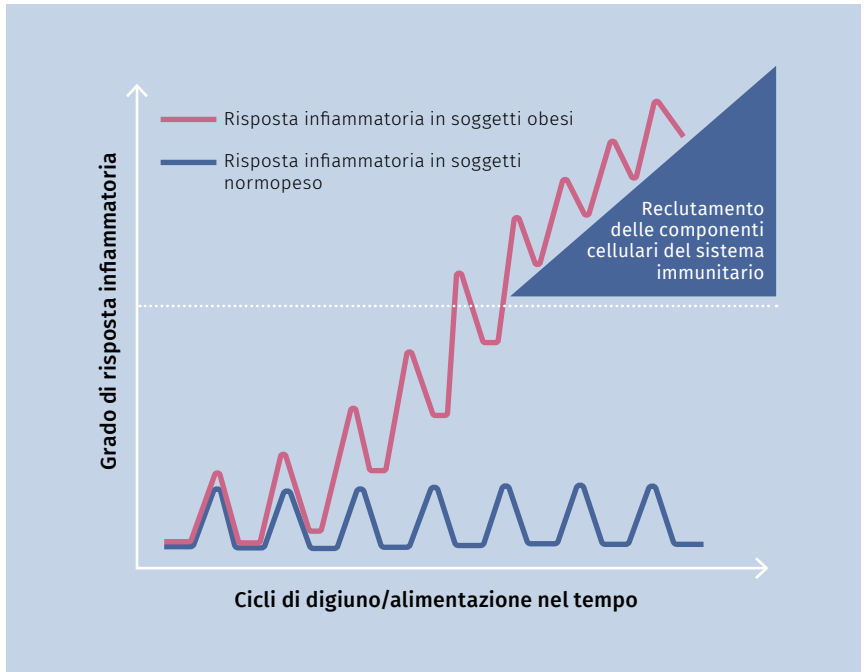
di stress infiammatorio/ossidativo persiste nel tempo e si cronicizza, causando così una costante produzione di radicali liberi, citochine e molecole infiammatorie che rappresentano un fattore di rischio delle patologie degenerative.

Lo stress metabolico post-prandiale

Il nocciolo del problema consiste nell'aumento esponenziale dei consumi di alimenti ultra-processati, di origine animale e a elevata densità energetica, come conseguenza dell'aumentato benessere delle classi medie, che ha portato a un incremento generalizzato dell'apporto calorico e a regimi nutrizionalmente sbilanciati, responsabili dell'epidemia obesigena attuale (Willet et al., 2019). Il consumo di pasti ad alto contenuto energetico, o sbilanciati dal punto di vista nutrizionale, causa nell'organismo uno stress post-prandiale, caratterizzato da un'intensa attività metabolica e immunitaria, finalizzata a metabolizzare efficientemente lipidi, carboidrati, proteine e altri nutrienti e neutralizzare i potenziali composti tossici o indesiderati (Serafini e Jirillo 2015). L'ingestione di pasti sbilanciati, ad alto contenuto in lipidi (High Fat Meal, HFM) o carboidrati (High Carbohydrate Meal, HCM), oltre a far aumentare i livelli circolanti di classici fattori di rischio, come lipidi e glucosio, scatena una risposta infiammatoria/ossidativa sistemica che induce un aumento dei fattori di rischio cardiovascolare e, se protratta nel tempo, causa una maggiore predisposizione a patologie degenerative. In particolare, durante la fase post-prandiale è stato riscontrato un aumento del numero di leucociti, soprattutto granulociti, e dei livelli di espressione di marcatori di attivazione di neutrofili e monociti, con la conseguente produzione di citochine pro-infiammatorie e radicali liberi. L'aumento del *burst* ossidativo, ovvero della produzione di radicali da parte delle cellule immunitarie, contribuisce allo stress ossidativo post-prandiale che avviene in contemporanea con lo stress infiammatorio (Serafini et al., 2016). Tale condizione inizia già 30 minuti dopo il pasto, suggerendo come tutto il corpo sia attivamente impegnato durante il periodo post-prandiale, in cui quindi l'organismo si trova in un permanente stato di "stress metabolico", fino

a circa 6-8 ore dall'ingestione del pasto, secondo il numero e il tipo di calorie ingerite. Se l'evento post-prandiale stressogeno è saltuario e limitato nel tempo, l'organismo gestisce la risposta infiammatoria, tornando in uno stato di equilibrio. Se al contrario, i pasti stressogeni rappresentano un evento continuo, considerando il numero di pasti che vengono consumati quotidianamente, la condizione di stress post-prandiale di 6-8 ore può estendersi per la maggior parte della giornata e, di conseguenza, cronicizzarsi con il tempo. Non solo, la risposta metabolica allo stesso pasto assume significati molto diversi a seconda delle caratteristiche dell'individuo. Nei soggetti affetti da sindrome metabolica, diabete od obesità, caratterizzati da uno stato infiammatorio cronico basale, la risposta infiammatoria al pasto è molto più marcata e protratta nel tempo, quindi potenzialmente più deleteria, rispetto a soggetti non caratterizzati da condizioni infiammatorie preesistenti come i normopeso. L'alternanza dei pasti induce un picco di stress metabolico che poi torna ai livelli basali con l'esaurirsi della reazione immunitaria, permettendo all'organismo di rispondere efficacemente al pasto successivo. Se al contrario la maggior parte dei pasti induce uno stress continuo e costante, la risposta infiammatoria/ossidativa risulterà sempre più marcata e diventerà una costante temporale, peggiorando al susseguirsi dei pasti e così causando un netto aumento di fattori di rischio cardiovascolare (**Figura 3**).

Figura 3. La risposta infiammatoria all'alternanza pasti/digiuno nel tempo mostra un andamento oscillatorio. Reazioni in soggetti normopeso (linea blu) e obesi (linea rossa) a confronto (Gregor e Hotamisligil, 2011). (Modificata)



In un'ottica di prevenzione, diventa quindi focale impedire l'insorgenza di stati cronici di stress metabolico, evitando l'assunzione per lungo tempo di pasti ripetutamente calorici e nutrizionalmente sbilanciati, oppure utilizzando delle accortezze che permettano di ridurre lo stress a ogni pasto. A tale proposito, le evidenze disponibili suggeriscono come sia importante associare a un pasto "stressogeno" un alimento o una bevanda d'origine vegetale che, grazie al suo contenuto in molecole bioattive, aiuti l'organismo a contenere la risposta infiammatoria e ossidativa e i danni associati (Morabito et al., 2014; Peluso et al., 2012; Serafini e Jirillo, 2015). La presenza negli alimenti di origine vegetale di concentrazioni molto elevate di composti antiossidanti e antinfiammatori, come i polifenoli, sarebbe alla base di questo effetto protettivo. La loro presenza in associazione a un pasto stressogeno garantisce un'efficace azione antiossidante e antinfiammatoria, indipendentemente dal loro assorbimento nei fluidi biologici, grazie a un'azione "sacrificale" durante i processi digestivi, vista la loro elevata concentrazione negli alimenti (micro-millimolare). Azione che non sarebbe così efficace lontano dai pasti causa la loro bassa concentrazione nei fluidi biologici (nanomolare), e l'elevata azione di trasformazione metabolica e di escrezione dall'organismo. Sebbene sia opportuno evitare pasti eccessivamente "stressogeni", gli aspetti edonici e sociali del pasto hanno un ruolo fondamentale per l'essere umano; è quindi consigliabile associare sempre ai pasti un alimento di origine vegetale, frutta o verdura, per ridurre lo stress metabolico postprandiale.

Un altro aspetto importante nella modulazione dello stress post-prandiale è rappresentato dall'orario dei pasti. Un recente studio internazionale pubblicato sulla rivista *Nature Medicine* ha evidenziato significative differenze in termini di risposta glicemica (68%), insulinemica (59%) e di trigliceridi ematici (103%) in seguito a uno stesso pasto tra i soggetti appartenenti alla coorte sperimentale "PREDICT1", che include 1.000 soggetti sani, tra cui gemelli mono- ed eterozigoti. I ricercatori hanno evidenziato come la genetica e la composizione del microbiota intestinale avessero un ruolo minoritario nella risposta post-prandiale rispetto a fattori modificabili, quali glicemia e livelli di trigliceridi plasmatici (Berry et al., 2020).

Ma la vera novità dello studio è legata a come la sequenza e l'orario dei pasti, la composizione del pasto precedente, il periodo di digiuno tra i pasti e la qualità del sonno fossero variabili cruciali nella fluttuazione della glicemia post-prandiale, aprendo la strada a raccomandazioni basate non solo sulla composizione del pasto, ma su variabili modificabili legate agli orari dei pasti stessi (Berry et al., 2020). Sebbene le evidenze disponibili non siano ancora molte, è stato osservato inoltre come la risposta glicemica e insulinemica di soggetti diabetici a uno stesso pasto sia molto più marcata quando la cena viene consumata alle 21 rispetto alle

18 (Imai et al., 2017). I risultati di questi studi sembrerebbero coerenti con le dinamiche dei ritmi circadiani, ovvero le fluttuazioni cicliche dei parametri fisiologici dell'organismo nell'arco della giornata. Infatti, in linea con i ritmi circadiani, il nostro metabolismo la sera rallenta, quindi è altamente probabile che, a parità di composizione del pasto, l'ora tarda porti a un maggior stress metabolico post-prandiale, caratterizzato da una risposta infiammatoria/ossidativa che si protrae nella notte, causando disturbi della qualità del sonno. A tal proposito, uno studio condotto sulle abitudini alimentari dei centenari abruzzesi ha mostrato come l'orario medio della cena fosse fissato alle ore 19.30, seguito da una colazione salata intorno alle 6.30 e dal pasto più abbondante della giornata alle 12.30 (Angelino et al., 2022). Questi dati fanno pensare ad abitudini alimentari caratterizzate da una riduzione dello stress post-prandiale notturno, in linea con i ritmi circadiani, e a una finestra oraria di circa 17,5 ore (intervallo tra cena e pranzo, inframezzato da una colazione di circa 200-300 calorie) di restrizione calorica, ottimale per contenere efficacemente lo stress metabolico del pasto principale. Tale abitudine protratta nel tempo potrebbe rappresentare, insieme alla genetica, l'alimentazione e l'attività fisica, una variabile importante nella longevità dei centenari abruzzesi.

Nutrizione “real-life”

Un'ultima riflessione deve essere fatta analizzando l'epidemia obesi-gena in un contesto più ampio di “real-life”, intesa come l'alimentazione seguita dalla maggior parte della popolazione, legata alle scelte personali degli individui. Non vi è ormai più alcun dubbio sul fatto che un'alimentazione varia ed equilibrata sia alla base di una vita in salute. Una corretta alimentazione passa per un adeguato apporto di energia, di macro e micronutrienti, come dettato dalle Linee Guida per una corretta alimentazione, pubblicate dalle varie nazioni e finalizzate a un mantenimento del benessere e alla prevenzione delle patologie. Purtroppo, negli ultimi anni abbiamo osservato un crescendo rossiniano di aumento dell'obesità e delle patologie correlate, espressione del corto circuito culturale nell'applicazione delle linee guida da parte della maggior parte della popolazione. Secondo le recenti linee guida statunitensi (**Figura 4**), la maggioranza della popolazione americana consuma quantità ampiamente al di sotto delle dosi raccomandate per quanto riguarda gli alimenti di origine vegetale e i cereali integrali, cioè quei prodotti invece che dovrebbero essere consumati in maniera preferenziale. Al contrario, si osserva una tendenza opposta per alcuni gruppi alimentari, come cereali raffinati e prodotti di origine animale, che la maggior parte della popolazione consuma in quantità molto al di sopra delle raccomandazioni.

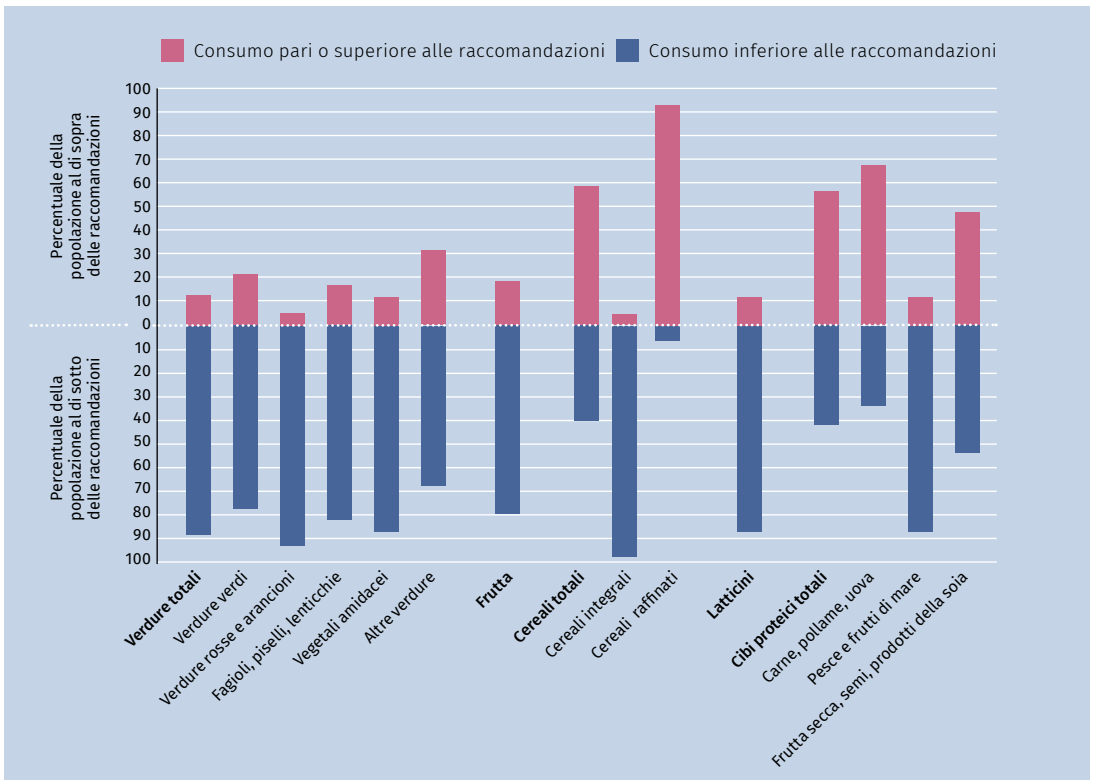
Indicazioni simili arrivano anche dalla recente pubblicazione del

rapporto EAT-Lancet, finalizzato a definire la dieta sostenibile per la salute dell'essere umano e del pianeta, dal quale si evince come, a livello mondiale, ci sia un enorme consumo di prodotti di origine animale (+288%) e di vegetali amidacei (+293%), quali le patate, e un consumo molto inferiore alle dosi raccomandate per quanto riguarda prodotti di origine vegetale, come frutta, verdure e legumi (Willett et al., 2019). Una delle motivazioni per questo fenomeno si cela senz'altro nel significato che il cibo - l'atto del mangiare - rappresenta per l'essere umano: un atto di convivialità, edonismo e piacere; il cibo rappresenta sicuramente un fattore centrale nella vita di molte persone. In quest'ottica, accade spesso che le raccomandazioni non vengano seguite fino a che non insorgano problemi di salute.

Fermo restando che sono necessarie campagne di comunicazione legate alle corrette pratiche alimentari che raggiungano tutti gli strati sociali e tutte le fasce di reddito della popolazione, bisognerebbe iniziare a ragionare sull'importanza di suggerimenti alternativi alle classiche

Figura 4. Assunzioni dietetiche rispetto alle raccomandazioni nella popolazione degli Stati Uniti. Percentuale di popolazione (di età pari o superiore a 1 anno) al di sotto o al di sopra delle quantità raccomandate

U.S. Department of Agriculture and U.S. Department of Health and Human Services. *Dietary Guidelines for Americans, 2020-2025.* 9th Edition. December 2020. Available at DietaryGuidelines.gov. (Modificata)



raccomandazioni, che possano essere seguiti più facilmente e che siano altresì efficaci per ridurre la pandemia obesigena, focalizzandosi sulla riduzione dello stress metabolico post-prandiale.

In quest'ottica, nonostante il concetto di non eccedere con alimenti energeticamente densi e ricchi di sale, zucchero e grassi non sani, rimanga un punto cardine per una sana alimentazione, sicuramente possiamo suggerire di associare a ogni pasto un alimento di origine vegetale, al fine di tamponare la risposta infiammatoria e ossidativa, con l'obiettivo di evitare la cronicizzazione dell'infiammazione, situazione che a sua volta causa un peggioramento di tale risposta nel susseguirsi dei pasti. L'altro aspetto sul quale si potrebbe lavorare riguarda l'orario dei pasti, suggerendo di prediligere una cena precoce, in linea con i ritmi circadiani, in modo da evitare un affaticamento metabolico durante la notte, e di concentrare la maggior parte dell'apporto calorico durante il pranzo. Uno dei maggiori ostacoli all'adozione di questi suggerimenti è rappresentato dalla vita caotica che spesso conduciamo e che il più delle volte impedisce di poter avere un pasto completo e salutare nell'orario di pranzo, portandoci a consumare una cena troppo abbondante e sbilanciata, a orari notturni. Al fine di delineare in maniera più puntuale queste raccomandazioni, gli studi sia epidemiologici che d'intervento nell'essere umano dovrebbero provare a rispondere a questi quesiti.

In conclusione, sebbene sia ancora prematuro pensare a strategie di nutrizione personalizzata basate sulla risposta post-prandiale individuale, visti i numerosi limiti ancora esistenti, l'importanza dei meccanismi metabolico-immunitari individuali in risposta allo stress post-prandiale rimane un aspetto cruciale. La comprensione di questi fenomeni fisiologici, legati ai ritmi circadiani, all'orario e alla tipologia del pasto, potrebbero rivelarsi uno strumento chiave nell'elaborazione di suggerimenti efficaci per la riduzione dello stress metabolico, in condizioni "real life" e che quindi possano essere facilmente seguiti dalla maggioranza della popolazione.

04. Ambiente e salute: la necessità di una transizione ecologica

Come in parte descritto nei capitoli precedenti, le conseguenze dei comportamenti alimentari sulla salute dell'individuo sono molteplici e diversificate; tuttavia, tale impatto si estende ulteriormente, se analizzato in un'ottica più ampia, ma altrettanto decisiva, di salute planetaria, intesa come salute della civiltà umana e dei sistemi naturali da cui questa dipende.

Riprendendo il modello delle diverse forme di capitale introdotto nel capitolo 1, vi è infatti un'altra forma che non va dimenticata e che anzi sta emergendo prepotentemente in relazione alla salute: il capitale naturale. La perdita di biodiversità per esempio è una grave forma di impoverimento del capitale naturale che può mettere a repentaglio la nostra sicurezza alimentare. Come abbiamo visto, la deforestazione, forma di degrado ambientale, ha un impatto sulle zoonosi. Se consideriamo i rapporti tra salute planetaria e salute umana, possiamo formulare un modello generale basato sul concetto di "economia circolare" opposto a quello di "economia estrattiva". Quest'ultimo è un tipo di economia che depaupera il pianeta e pertanto finisce per influire negativamente anche sulla nostra salute in diversi modi (incluso il cambiamento climatico). Ricordiamo che l'Earth Overshoot Day, cioè il giorno in cui le risorse disponibili per un certo anno si esauriscono, è di anno in anno sempre più anticipato (nel 2021 cadeva a fine luglio). La produttività dell'estrazione di risorse si sta riducendo, e questo bilancio va fatto non solo per le fonti di energia ma anche per la nutrizione. Una metrica usata quando si valuta la produttività energetica è chiamata "EROI" (Murphy e Hall, 2010), e misura la differenza tra l'energia disponibile per scopi produttivi (per esempio energia elettrica) e quella necessaria per produrla. A seconda delle fonti, EROI può essere grande (come per i combustibili fossili anni fa) o molto piccola (come per la biomassa nei climi temperati). Lo stesso concetto si può applicare alla nutrizione: nei paesi in cui la fame è ancora endemica, l'energia necessaria a produrre cibo tende a essere superiore all'energia immagazzinata nel cibo stesso (da cui la sottanutrizione), mentre nei paesi ad alto reddito ciascuno di noi consuma energia che non ha contribuito a produrre con l'attività dei propri muscoli, e questo sbilanciamento è alle radici dell'obesità. Il problema di EROI è che non

considera le diseconomie esterne, che nel caso della produzione di cibo includono sia gli impatti negativi sulla salute sia le emissioni di gas serra.

Questo ci conduce all'ultimo problema, cioè il fatto che nell'equilibrio generale dei rapporti tra pianeta e specie umana, la produzione di cibo contribuisce al degrado ambientale e al cambiamento climatico (per circa il 25% di emissioni di gas serra) ma anche alle malattie, in particolare quelle associate a un eccesso di calorie in carenza di esercizio fisico. A questa duplice diseconomia si cerca oggi di ovviare attraverso proposte come la “dieta per l'Antropocene” della Commissione EAT-Lancet (Willet et al., 2019), la prima dieta che mira a ridurre al contempo le malattie legate all'alimentazione e l'impatto della produzione di cibo sul pianeta. In una nostra ricerca (Laine et al., 2021) abbiamo mostrato che in una popolazione europea di 500.000 persone l'adesione a EAT-Lancet potrebbe prevenire più del 19% delle morti e ridurre considerevolmente le emissioni di gas serra e il consumo di suolo.

Per concludere, affrontare oggi in modo efficace le malattie umane richiede un approccio preventivo che tenga conto dei complessi rapporti con il pianeta e che quindi implichi una “transizione ecologica” (Laine et al., 2021).

Bibliografia

1. Al Hinai EA, Kullamethee P, Rowland IR, Swann J, Walton GE, Commane DM (2019). Modelling the role of microbial p-cresol in colorectal genotoxicity. *Gut Microbes*; 10(3):398-411.
2. Angelino D, Pietrangeli F, and Serafini M (2022). Early Dinner Time and Caloric Restriction Lapse Contribute to the Longevity of Nonagenarians and Centenarians of the Italian Abruzzo Region: A Cross-Sectional Study. *Frontiers in nutrition*; 9, 863106.
3. Aureli P, Capurso L, Castellazzi AM, Clerici M, Giovannini M, Morelli L, et al. (2011) Probiotics and health: an evidence-based review. *Pharmacological Research*; 63(5), 366-376.
4. Barone M, Turrone S, Rampelli S, Soverini M, D'Amico F, Biagi E, et al. (2019) Gut microbiome response to a modern Paleolithic diet in a Western lifestyle context. *PLoS One*; 14(8):e0220619.
5. Berry SE, Valdes AM, Drew DA et al. (2020) Human postprandial responses to food and potential for precision nutrition. *Nat Med*; 26, 964-973.
6. Cani PD, Neyrinck AM, Fava F, Knauf C, Burcelin RG, Tuohy KM, Gibson GR, Delzenne NM (2007). Selective increases of bifidobacteria in gut microflora improve high-fat-diet-induced diabetes in mice through a mechanism associated with endotoxaemia. *Diabetologia*; 50(11):2374-83.
7. Diether NE, Willing B (2019). Microbial Fermentation of Dietary Protein: An Important Factor in Diet-Microbe-Host Interaction. *Microorganisms*; 7(1):19
8. Elamin EE, Masclee AA, Dekker J, Pieters HJ, Jonkers DM (2013). Short-chain fatty acids activate AMP-activated protein kinase and ameliorate ethanol-induced intestinal barrier dysfunction in Caco-2 cell monolayers. *The Journal of nutrition*; 143(12), 1872-1881
9. Everard A, Belzer C, Geurts L, Ouwerkerk JP, Druart C, Bindels LB, Guiot Y, Derrien M, Muccioli GG, Delzenne NM, De Vos WM, Cani PD (2013). Cross-talk between *Akkermansia muciniphila* and intestinal epithelium controls diet-induced obesity. *Proceedings of the National Academy in Science USA*; 28; 110(22):9066-71.
10. Ezzat-Zadeh Z, Henning SM, Yang J, Woo SL, Lee RP, Huang J, Thames G, Gilbuena I, Tseng CH, Heber D, Li Z (2021). California strawberry consumption increased the abundance of gut microorganisms related to lean body weight, health and longevity in healthy subjects. *Nutritional Research*; 85:60-70.
11. Franceschi C, Garagnini P, Parini P, Giuliani C, Santoro A (2018). Inflammaging: a new immune-metabolic viewpoint for age-related diseases. *Nature Reviews in Endocrinology*; 14(10):576-590.

12. Ghosh TS, Rampelli S, Jeffery IB, Santoro A, Neto M, Capri M, Giampieri E, Jennings A, Candela M, Turrone S, Zoetendal EG, Hermes GDA, Elodie C, Meunier N, Brugere CM, Pujos-Guillot E, Berendsen AM, De Groot LCPGM, Feskens EJM, Kaluza J, Pietruszka B, Bielak MJ, Comte B, Maijo-Ferre M, Nicoletti C, De Vos WM, Fairweather-Tait S, Cassidy A, Brigidi P, Franceschi C, O'Toole PW (2020). Mediterranean diet intervention alters the gut microbiome in older people reducing frailty and improving health status: the NU-AGE 1-year dietary intervention across five European countries. *Gut*; 69(7):1218-1228.
13. Gregor MF, Hotamisligil GS (2011). Inflammatory mechanisms in obesity. *Annual review of immunology*; 29, 415-445.
14. Haq S, Grondin JA, Khan WI (2021). Tryptophan-derived serotonin-kynurenine balance in immune activation and intestinal inflammation. *FASEB Journal*; 35(10).
15. Imai S, Kajiyama S, Hashimoto Y, et al. (2017). Divided consumption of late-night-dinner improves glycemic excursions in patients with type 2 diabetes: A randomized cross-over clinical trial. *Diabetes Research and Clinical Practice*; 129, 206-212.
16. Kivimäki M, Vahtera J, Tabák AG, Halonen JJ, Vineis P, Pentti J, Pahkala K, Rovio S, Viikari J, Kähönen M, Juonala M, Ferrie JE, Stringhini S, Raitakari OT (2018). Neighbourhood socioeconomic disadvantage, risk factors, and diabetes from childhood to middle age in the Young Finns Study: a cohort study. *The Lancet. Public health*; 3(8), e365-e373.
17. Kühn F, Adiliaghdam F, Cavallaro PM, Hamarneh SR, Tsurumi A, Hoda RS, Munoz AR, Dhole Y, Ramirez JM, Liu E, Vasani R, Liu Y, Samarabafzadeh E, Nunez RA, Farber MZ, Chopra V, Malo MS, Rahme LG, Hodin RA (2020). Intestinal alkaline phosphatase targets the gut barrier to prevent aging. *JCI Insight*; 5(6):e134049.
18. Laine JE, Huybrechts I, Gunter MJ, Ferrari P, Weiderpass E, Tsilidis K, Aune D, Schulze MB, Bergmann M, Temme EHM, Boer JMA, Agnoli C, Ericson U, Stubbendorff A, Ibsen DB, Dahm CC, Deschasaux M, Touvier M, Kesse-Guyot E, Sánchez Pérez MJ, Rodríguez Barranco M, Tong TYN, Papier K, Knuppel A, Boutron-Ruault MC, Mancini F, Severi G, Srouf B, Kühn T, Masala G, Agudo A, Skeie G, Rylander C, Sandanger TM, Riboli E, Vineis P (2021). Co-benefits from sustainable dietary shifts for population and environmental health: an assessment from a large European cohort study. *Lancet Planet Health*; (11):786-79.
19. Leeming ER, Louca P, Gibson R, Menni C, Spector TD, Le Roy CI (2021). The complexities of the diet-microbiome relationship: advances and perspectives. *Genome Medicine*; 13(1):10.
20. Li D, Cheng J, Zhu Z, Catalfamo M, Goerlitz D, Lawless OJ, Tallon L, Sadzewicz L, Calderone R, Bellanti JA (2020). Treg-inducing capacity of genomic DNA of *Bifidobacterium longum* subsp. *infantis*. *Allergy Asthma Proceedings*; 41(5):372-385.
21. Man AWC, Zhou Y, Xia N, Li H (2020). Involvement of Gut Microbiota, Microbial Metabolites and Interaction with Polyphenol in Host Immunometabolism. *Nutrients*; 12(10):3054.
22. Morabito G, Miglio C, Peluso I and Serafini M (2014). Fruit polyphenols and

- postprandial inflammatory stress. *Polyphenols in human health and disease*. Academic Press UK.
23. Morrison DJ, Preston T (2016). Formation of short chain fatty acids by the gut microbiota and their impact on human metabolism. *Gut Microbes*; 7(3):189-200.
 24. Murphy DJ and Hall CAS (2010), Year in review - EROI or energy return on (energy) invested. *Annals of the New York Academy of Sciences*; 1185: 102-118.
 25. Nie Q, Hu J, Gao H, Li M, Sun Y, Chen H, Zuo S, Fang Q, Huang X, Yin J, and Nie S (2021). Bioactive Dietary Fibers Selectively Promote Gut Microbiota to Exert Antidiabetic Effects. *Journal of agricultural and food chemistry*; 69(25), 7000-7015.
 26. Ottman N, Geerlings SY, Aalvink S, De Vos WM, Belzer C (2017). Action and function of *Akkermansia muciniphila* in microbiome ecology, health and disease. *Best Practices and Research in Clinical Gastroenterology*; 31(6):637-642.
 27. Peluso I, Raguzzini A, Villano DV, et al. (2012) High fat meal increase of il-17 is prevented by ingestion of mixed fruit juice drink in healthy overweight subjects. *Curr Pharmacol Design* 2012; 18(1),85-90.
 28. Qu W, Yuan X, Zhao J, Zhang Y, Hu J, Wang J, Li J (2017). Dietary advanced glycation end products modify gut microbial composition and partially increase colon permeability in rats. *Molecular Nutrition and Food Research*; 61(10).
 29. Rastall RA, Gibson GR (2015). Recent developments in prebiotics to selectively impact beneficial microbes and promote intestinal health. *Current Opinion in Biotechnology*; 32:42-46.
 30. Régnier M, Van Hul M, Knauf C, Cani PD (2021). Gut microbiome, endocrine control of gut barrier function and metabolic diseases. *Journal of Endocrinology*. 2021 Feb; 248(2):R67-R82.
 31. Ren W, Yin J, Xiao H, Chen S, Liu G, Tan B, Li N, Peng Y, Li T, Zeng B, Li W, Wei H, Yin Z, Wu G, Hardwidge PR, Yin Y (2017). Intestinal Microbiota-Derived GABA Mediates Interleukin-17 Expression during Enterotoxigenic *Escherichia coli* Infection. *Frontiers in Immunology*; 7:685.
 32. Rinott E, Youngster I, Yaskolka Meir A, Tsaban G, Zelicha H, Kaplan A, Knights D, Tuohy KM, Fava F, Scholz MU, Ziv O, Reuven E, Tirosh A, Rudich A, Blüher M, Stumvoll M, Ceglarek U, Clement K, Koren O, Wang DD, Hu FB, Stampfer MJ, Shai I (2021). Effects of Diet-Modulated Autologous Fecal Microbiota Transplantation on Weight Regain. *Gastroenterology*; 160(1):158-173.e10.
 33. Rinott E, Youngster I, Yaskolka Meir A, Tsaban G, Zelicha H, Kaplan A, Knights D, Tuohy KM, Fava F, Scholz MU, Ziv O, Reuven E, Tirosh A, Rudich A, Blüher M, Stumvoll M, Ceglarek U, Clement K, Koren O, Wang DD, Hu FB, Stampfer MJ, Shai (2021)I. Effects of Diet-Modulated Autologous Fecal Microbiota Transplantation on Weight Regain. *Gastroenterology*; 160(1):158-173.e10.
 34. Rodriguez J, Hiel S, Neyrinck AM, Le Roy T, Pötgens SA, Leyrolle Q, Pachikian BD, Gianfrancesco MA, Cani PD, Paquot N, Cnop M, Lanthier N, Thissen JP, Bindels LB, Delzenne NM (2020). Discovery of the gut microbial signature driving the efficacy of prebiotic intervention in obese patients. *Gut*; 69(11):1975-1987.

35. Saresella M, Mendozzi L, Rossi V, Mazzali F, Piancone F, La Rosa F, et al. (2017). Immunological and Clinical Effect of Diet Modulation of the Gut Microbiome in Multiple Sclerosis Patients: A Pilot Study. *Frontiers Immunology*; 8:1391.
36. Serafini M e Jirillo E (2015). *Mangiare per prevenire. L'Immunonutrizione a tavola*. Books & Company Editore.
37. Serafini M, Del Rio D, Battino M. Nutrizione sostenibile per la salute dell'uomo e del pianeta. In: *La Ricerca scientifica in Italia per una società sostenibile e sicura*. Gruppo 2003 per la Ricerca Scientifica. 2019. Zadig SrL, Milano.
38. Sun M, He C, Cong Y, Liu, Z (2015). Regulatory immune cells in regulation of intestinal inflammatory response to microbiota. *Mucosal Immunol*; 8(5):969-978.
39. Sun M, Wu W, Chen L, Yang W, Huang X, Ma C, et al. (2018). Microbiota-derived short-chain fatty acids promote Th1 cell IL-10 production to maintain intestinal homeostasis. *Nat Commun*; 9:3555.
40. Tsaban G, Yaskolka Meir A, Rinott E, Zelicha H, Kaplan A, Shalev A, Katz A, Rudich A, Tirosh A, Shelef I, Youngster I, Lebovitz S, Israeli N, Shabat M, Brikner D, Pupkin E, Stumvoll M, Thiery J, Ceglarek U, Heiker JT, Körner A, Landgraf K, Von Bergen M, Blüher M, Stampfer MJ, Shai I (2020). The effect of green Mediterranean diet on cardiometabolic risk; a randomised controlled trial. *Heart*; 2020 Nov 23:heartjnl-2020-317802.
41. Vineis P, Carra L, Cingolani R, *Prevenire*. Einaudi, 2020.
42. Vineis P, Robinson O, Chadeau-Hyam M, Dehghan A, Mudway I, Dagnino S. What is new in the exposome? *Environ Int.*; 2020 143:105887.
43. Yaskolka Meir A, Rinott E, Tsaban G, Zelicha H, Kaplan A, Rosen P, Shelef I, Youngster I, Shalev A, Blüher M, Ceglarek U, Stumvoll M, Tuohy KM, Diotallevi C, Vrhovsek U, Hu F, Stampfer M, Shai I (2021). Effect of green-Mediterranean diet on intrahepatic fat: the DIRECT PLUS randomised controlled trial. *Gut*; 70(11):2085-2095.
44. Walker JM, Eckardt P, Aleman JO, Da Rosa JC, Liang Y, Lizumi T, Etheve S, Blaser MJ, L Breslow J, Holt PR (2018). The effects of trans-resveratrol on insulin resistance, inflammation, and microbiota in men with the metabolic syndrome: A pilot randomized, placebo-controlled clinical trial. *Journal of Clinical and Translational Research*; 4(2):122-135.
45. Westfall S, Caracci F, Zhao D, Wu QL, Frolinger T, Simon J, Pasinetti GM (2021). Microbiota metabolites modulate the T helper 17 to regulatory T cell (Th17/Treg) imbalance promoting resilience to stress-induced anxiety- and depressive-like behaviors. *Brain Behav Immun*; 91:350-368.
46. Willett W, Rockström J, Loken B, Springmann M, Lang T, Vermeulen S, et al. (2019). Food in the Anthropocene: the EAT-Lancet Commission on healthy diets from sustainable food systems. *The Lancet*; 393(10170).
47. Winglee K, Howard AG, Sha W, Gharaibeh RZ, Liu J, Jin D, Fodor AA, Gordon-Larsen P (2017). Recent urbanization in China is correlated with a Westernized microbiome encoding increased virulence and antibiotic resistance genes. *Microbiome*; 5(1):121.
48. Zhao Y, Wang Z (2020). Impact of trimethylamine N-oxide (TMAO) metaorganismal pathway on cardiovascular disease. *Journal of Laboratory and Precision Medicine*; 5:16.

Il cibo è legato al benessere fisiologico dell'uomo, e squilibri nutrizionali possono generare uno stato infiammatorio cronico e un'alterazione delle difese immunitarie. Come argomenta questo *Dossier* degli esperti del Gruppo 2003, un'alimentazione "funzionale" associata a corretti stili di vita rappresenta una strategia per evitare il declino della funzione immunitaria, rafforzando la resistenza alle infezioni e alle infiammazioni croniche.

Il dossier si propone quindi di chiarire gli aspetti scientifici legati ai rapporti tra immunità, nutrizione e ambiente, offrendo suggerimenti pratici per promuovere abitudini alimentari e stili di vita protettivi, in una chiave di prevenzione primaria.

Il Gruppo 2003 per la ricerca scientifica è una associazione del terzo settore composta da circa 100 ricercatori di valore internazionale che lavorano in Italia e che si prefiggono il compito di diffondere una corretta cultura scientifica e di far sì che – attraverso adeguate politiche – la ricerca venga adeguatamente promossa e sostenuta nel nostro paese. Il Gruppo agisce attraverso documenti, convegni e articoli divulgativi e di approfondimento sul giornale online www.scienzainrete.it.

Per informazioni: www.gruppo2003.org