



## NUTRIZIONE E INFIAMMAZIONE CRONICA SILENTE

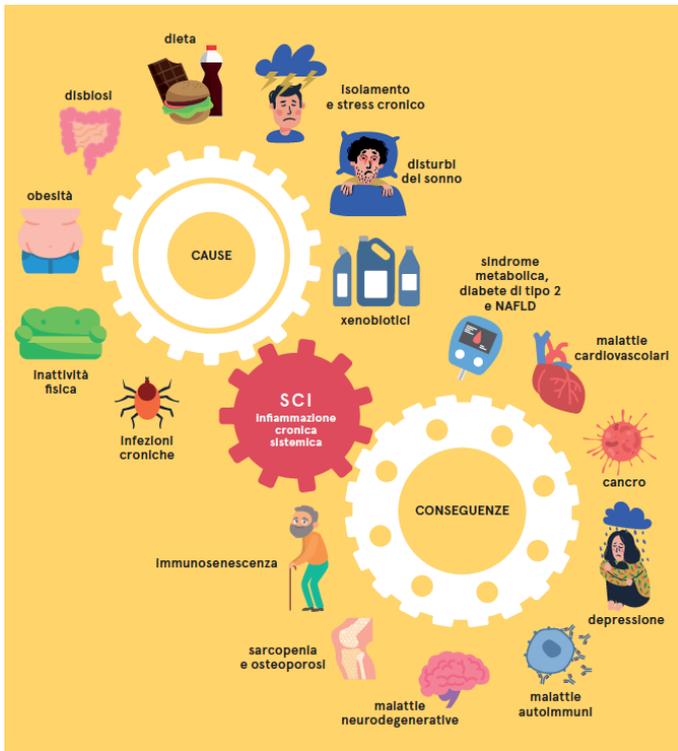
di Antonella Viola\*

Fino a qualche anno fa, quando si insegnava agli studenti di medicina l'infiammazione, si diceva che essa si attiva in risposta al danno, che può essere di natura chimica (un acido, per esempio), fisica (calore, radiazioni) o biologica (infezioni). Oggi sappiamo che tra le cause che possono indurre infiammazione c'è lo stile di vita e, in particolare, la nutrizione. L'infiammazione causata dallo stile di vita è però un tipo molto specifico: l'infiammazione cronica silente.

L'infiammazione è una risposta dei nostri tessuti a un danno. Il corpo è in grado di percepire il danno come alterazione dell'equilibrio e di agire di conseguenza. L'infiammazione è quindi un processo che si attiva nei nostri tessuti al fine di ripristinare l'equilibrio perduto. Un esempio classico di infiammazione è quello che si ha come conseguenza di una caduta (il ginocchio che si gonfia, diventa rosso, caldo e dolente) o un'infezione (come nel caso dell'influenza o del Covid-19, accompagnate da febbre, dolori muscolari e stanchezza). In entrambi i casi, il sistema immunitario sta reagendo al danno (a livello del ginocchio o delle vie respiratorie) e sta rilasciando in circolo delle molecole infiammatorie. Tra queste, le citochine sono tra le più importanti e studiate. Si tratta di proteine in grado di agire su cellule bersaglio di varia natura e di provocare importanti cambiamenti nei tessuti e in vari organi. Tuttavia, mentre l'infiammazione legata a

una caduta, una ferita o un'infezione è un fenomeno acuto, intenso (ce ne accorgiamo perché i sintomi sono evidenti) ma di breve durata, l'infiammazione silente o di basso grado ci accompagna per anni senza farsi sentire. E i suoi effetti sono deleteri per la nostra salute a tal punto che è stato coniato un neologismo: *inflammaging*, termine inglese che deriva dalla fusione di due parole, *inflammation* (infiammazione) ed *aging* (invecchiamento). Che l'infiammazione sia associata ad alcune patologie tipiche dell'invecchiamento, come aterosclerosi, diabete o demenza, non è una novità, ma che da essa dipenda il processo stesso dell'invecchiamento è un concetto piuttosto recente. La teoria dell'*inflammaging* sostiene che lungo la vita si accumulano danno e che questo danno, percepito dal sistema immunitario, generi infiammazione. A seconda della quantità di danno accumulato, possiamo quindi raggiungere una soglia di infiammazione oltre la quale è l'infiammazione stessa a causare problemi al nostro corpo. Da guardiana dell'equilibrio, l'infiammazione diventa il nostro nemico silenzioso che ci fa invecchiare con disabilità e malattie.

Tra le cause che possono indurre l'infiammazione silente c'è una nutrizione sbilanciata. Il legame fra cibo e infiammazione è molto complesso e coinvolge il tessuto adiposo, lo stato di salute del nostro intestino e i microbi che lo abitano.



Schema che riassume le più comuni cause e le possibili conseguenze dell'infiammazione cronica sistemica (SCI). Figura tratta dal libro *Il digiuno intermittente*, Gribaudo, 2023 (fig. 7, pag. 54).

Il sistema immunitario è un fine sensore dello stato nutrizionale di un individuo. L'attività connessa alla risposta immunitaria richiede un grandissimo consumo di energie: fagocitosi ed eliminazione dei patogeni, proliferazione cellulare, produzione di anticorpi, migrazione delle cellule, rilascio da parte di vari tessuti e organi di mediatori chimici sono tutte attività che necessitano di energia e che sono, infatti, accompagnate da importanti cambiamenti metabolici a livello cellulare e sistemico. Per non parlare della febbre, un meccanismo associato all'infiammazione acuta, presente in tutti i vertebrati, che consiste nel trasformare l'energia chimica in calore, consumando quindi la nostra preziosa 'benzina' non per la costruzione di cellule o la produzione di molecole essenziali per il funzionamento del nostro corpo, ma con il solo scopo di aumentare la nostra temperatura corporea. La forte dipendenza delle

risposte immunitarie dall'energia è chiara da sempre e, purtroppo, toccata con mano nei paesi poveri, dove la nutrizione è ancora un problema. La denutrizione infantile è, infatti, associata ad un aumentato rischio di infezioni e all'incapacità di rispondere ad esse in modo adeguato. Ad esempio, i bambini denutriti sembrano essere a rischio sostanzialmente più elevato di ammalarsi di diarrea e polmoniti; ma oltre a una maggiore frequenza di infezioni, essi mostrano conseguenze più gravi a seguito di queste malattie. In più, in questi casi, si instaura un circolo vizioso, in cui le infezioni peggiorano il quadro della malnutrizione.

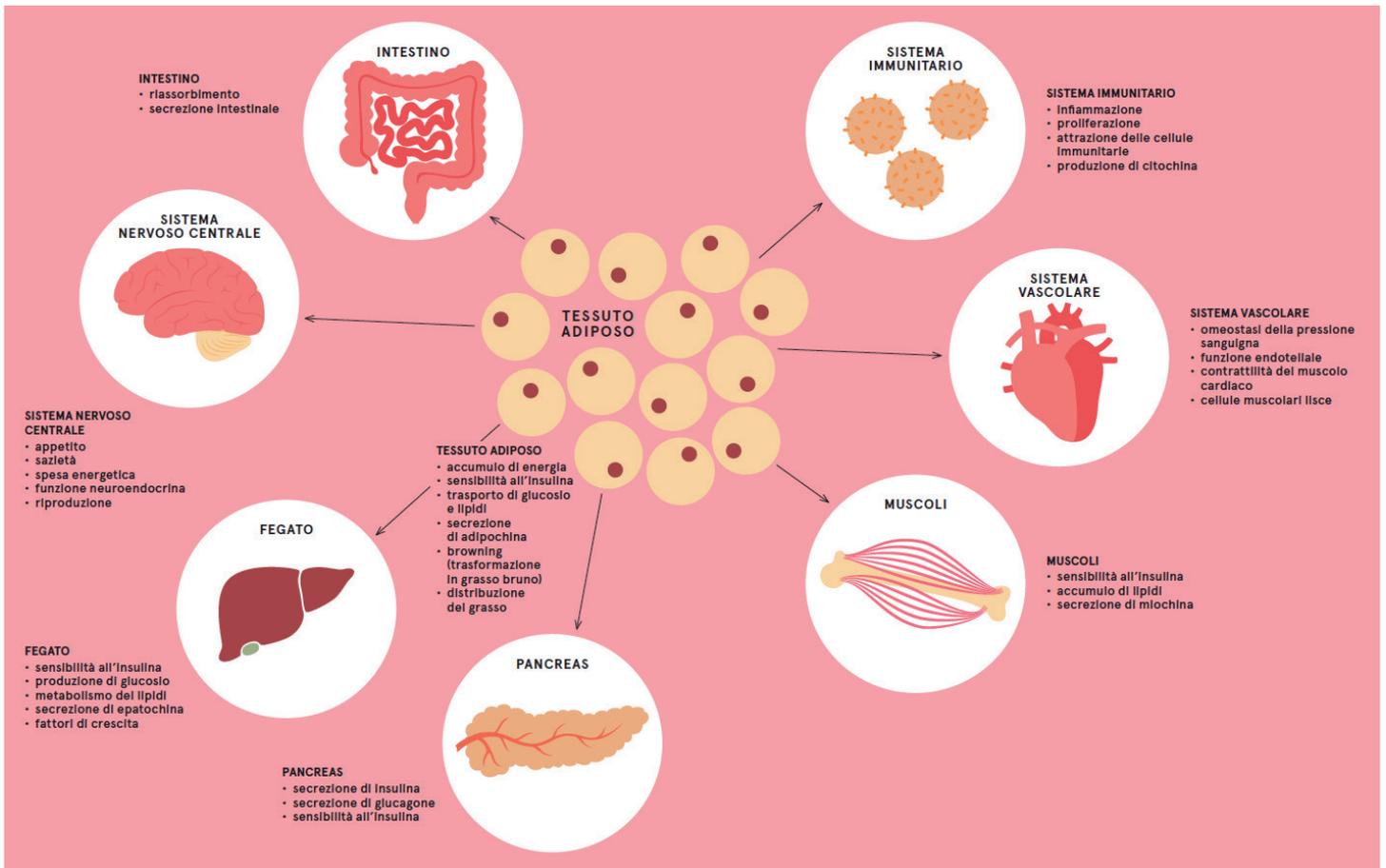
Se però questa dipendenza della risposta immunitaria dall'energia, e quindi dallo stato nutrizionale del soggetto, era nota da molto tempo, e anche facilmente intuibile, quello che si è scoperto in anni più recenti è invece sorprendente. Proprio come un fine sensore dello stato metabolico, se, da un lato, una forte carenza di calorie compromette la funzionalità del sistema immunitario, e ci predispone alle infezioni, dall'altro, anche una dieta troppo ricca ha conseguenze negative e causa uno stato pro-infiammatorio generalizzato. Il legame tra dieta occidentale (intendendo con dieta occidentale uno stile alimentare troppo ricco e sbilanciato a favore di alimenti ipercalorici e raffinati) e sistema immunitario è molto complesso, e proverò a semplificarlo in tre concetti: tessuto adiposo, microbiota e permeabilità intestinale.

Il tessuto adiposo bianco rappresenta il principale deposito di grassi nei mammiferi. Esso è costituito da cellule chiamate adipociti che accumulano all'interno i lipidi in un'unica grande goccia (lipidi e grassi sono sinonimi; 'lipidi' deriva dal greco,

mentre 'grasso' è di origine latina). I grassi presenti all'interno dell'adipocita derivano dall'alimentazione e dalla trasformazione in grassi di altre sostanze disponibili (per esempio gli zuccheri). La quantità di tessuto adiposo presente in una persona dipende in larga misura dal rapporto tra calorie ingerite e spese ed è quindi fortemente legata al tipo di alimentazione che si segue, naturalmente in rapporto all'attività fisica e alla predisposizione genetica. Cosa ha a che fare un deposito di grassi con il sistema immunitario? Il punto è che il tessuto adiposo non è solo un deposito inerte, una sorta di ripostiglio in cui possiamo ammassare quello che non ci serve, ma è un organo metabolicamente attivo e produce molecole in grado di condizionare pesantemente la risposta immunitaria. Il tessuto adiposo è oggi considerato un organo endocrino, cioè una struttura capace di produrre e rilasciare ormoni. Gli adipociti producono molecole simili alle citochine, le adipochine, che oltre a regolare il metabolismo energetico hanno anche una profonda influenza sulla funzione riproduttiva, sulla regolazione della pressione sanguigna, sulla risposta immunitaria e su molti altri processi fisiologici. Per quanto riguarda l'infiammazione, le adipochine possiedono proprietà pro e antinfiammatorie e svolgono un ruolo fondamentale nel collegare il metabolismo con la funzione immunitaria. Quando siamo in forte restrizione calorica, le adipochine proinfiammatorie diminuiscono e aumentano le adipochine antinfiammatorie e immunosoppressive. Questi segnali contribuiscono quindi direttamente alla soppressione della funzione immunitaria. Negli individui normopeso, quando la quantità di calorie ingerite è sufficiente e non eccede le nostre necessità, vi è un

equilibrio nel rilascio di adipochine pro e antinfiammatorie. Questo equilibrio viene però perso in presenza di una dieta ipercalorica: in questo caso, aumentano i mediatori proinfiammatori e, inoltre, l'espansione del tessuto adiposo che accompagna l'obesità causa una grande produzione di queste adipochine. Di conseguenza, lo stato proinfiammatorio del tessuto adiposo contribuisce a creare lo stato infiammatorio cronico sistemico e i disturbi metabolici associati all'obesità.

L'infiammazione però non è solo una questione di tessuto adiposo ma anche e soprattutto di interazioni tra noi e i microbi che vivono nel nostro corpo. Nel nostro intestino vivono trilioni di microorganismi. Anche se i microbi sono presenti in varie parti del nostro corpo, come sulla pelle o nei polmoni, la popolazione microbica dell'intestino – detta anche microbiota intestinale – è non solo la più studiata in relazione al sistema immunitario e al nostro stato di salute ma anche quella che è direttamente legata alla nostra alimentazione. I batteri presenti nell'intestino svolgono delle funzioni fondamentali tra cui la produzione di vitamine, la stimolazione della digestione e dell'assorbimento degli alimenti, la regolazione della permeabilità della barriera intestinale e l'allenamento del sistema immunitario. Dopo la nascita, la colonizzazione dell'intestino del neonato da parte dei microorganismi coincide con lo sviluppo e la maturazione del suo sistema immunitario. I microbi, e le molecole da essi prodotte, agiscono sulle cellule dell'immunità e ne consentono la corretta maturazione. Sin dai primi anni di vita e, in seguito, anche nell'adulto, grazie ad un microbiota ricco e vario il sistema immunitario riuscirà a trovare la



La secrezione di adipochine aiuta a mantenere l'omeostasi e favorisce la regolazione dei processi biologici in organi target come il cervello, il fegato, l'intestino, i muscoli, il sistema vascolare e quello immunitario, il pancreas. Tuttavia, quando il tessuto adiposo non è in equilibrio col resto del corpo, le adipochine in eccesso o sbilanciate favoriscono la comparsa di malattie metaboliche, come il diabete, malattie cardiovascolari e infiammatorie o cancro. Figura tratta dal libro Il digiuno intermittente, Gribaudo, 2023 (fig. 8, pagg. 56-57).

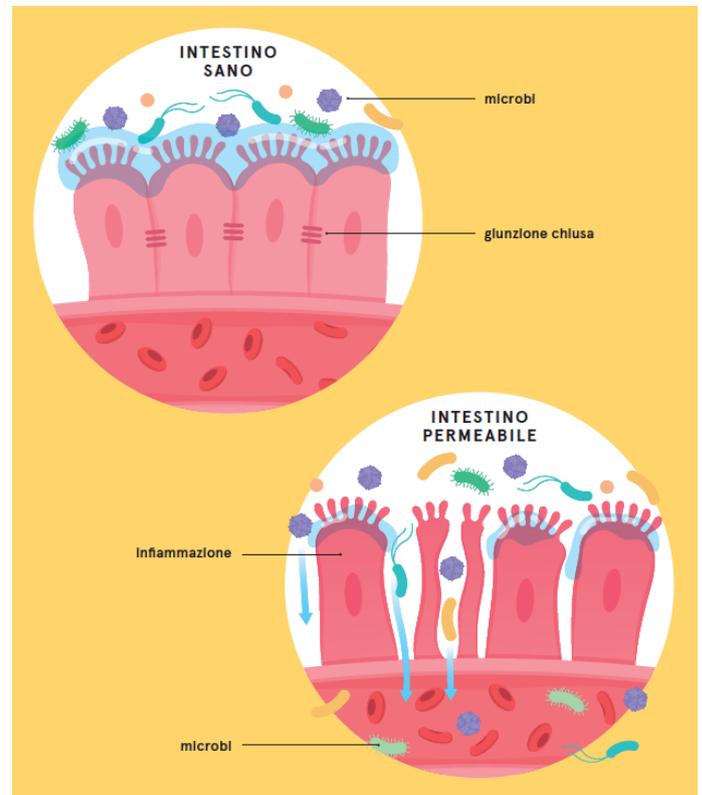
giusta via verso l'equilibrio. Per il sistema immunitario, equilibrio significa non attaccare i nostri stessi tessuti, non generare infiammazione laddove non c'è un reale pericolo, ma essere pronto ad intervenire qualora un patogeno dovesse invadere il nostro corpo. Poiché il microbiota si nutre di quello che noi mangiamo, in una relazione di dipendenza e utilità reciproca, la nostra alimentazione determinerà il prevalere di un tipo di microorganismi su un altro. Se mangeremo molte fibre, nutriremo e faremo moltiplicare i batteri che si nutrono di fibre. Al contrario, se mangiamo molti zuccheri semplici, selezioneremo un microbiota affamato di zucchero, che ce ne chiederà sempre di più. E questo ha delle conseguenze importantissime. Tra le fun-

zioni del microbiota c'è, infatti, la produzione di molecole che regolano continuamente il nostro stato infiammatorio. Le specie batteriche che si nutrono di fibre alimentari non digeribili sono particolarmente importanti per svolgere questo delicato compito. La loro azione antiinfiammatoria si esplica attraverso la produzione di acidi grassi a catena corta (SCFA), che agiscono positivamente sul colon e su tutto il sistema immunitario. L'aumento di batteri proinfiammatori, e la diminuzione di quelli che producono metaboliti antinfiammatori, inducono delle modifiche sostanziali nell'immunità associata alla mucosa intestinale, sbilanciando così il delicato equilibrio fra protezione e infiammazione. Per 'disbiosi' intestinale si intende un'alterazione della

normale composizione del microbiota, uno squilibrio microbico, in opposizione allo stato di 'eubiosi' che invece indica l'equilibrio che favorisce il benessere. Nella disbiosi si perdono una serie di microbi utili (si assiste cioè ad una riduzione della diversità microbica), e così facendo si favorisce l'attecchimento e la proliferazione di microbi dannosi o addirittura di veri e propri patogeni. Un'alimentazione ricca di zuccheri semplici e di grassi e proteine animali provoca non solo l'aumento di peso corporeo, predisponendoci all'obesità, ma seleziona anche un microbiota proinfiammatorio, molto diverso da quello che avremmo se mangiassimo verdure, legumi e cereali integrali. Non solo: un'alimentazione squilibrata, ricca di grassi e zuccheri, può causare delle alterazioni a livello della barriera intestinale che possono sfociare nella 'sindrome dell'intestino permeabile'.

La barriera intestinale è responsabile di due compiti fondamentali: l'assorbimento dei nutrienti ingeriti e digeriti, e la protezione da molecole indesiderate o microbi pericolosi. È costituita da cellule che rivestono l'intestino e che permettono di separare l'ambiente esterno, dove transita il cibo, da quello interno, dove viene assorbito ciò che è utile. La funzione di barriera dipende sia dall'adesione serrata tra le cellule sia dalla presenza di un muco, che sfavorisce l'adesione da parte di microbi indesiderati. Inoltre, il sistema immunitario dell'intestino agisce sulla parete intestinale, stimolandola e producendo molecole antimicrobiche, anticorpi e citochine. Un intestino permeabile consente l'ingresso di molecole indesiderate dall'intestino all'interno del nostro corpo, e questo passaggio può promuovere uno stato infiammatorio a livello locale (malattie infiammatorie intestinali) ma che può

anche colpire altri organi. Negli ultimi anni, diversi gruppi di scienziati hanno associato la sindrome dell'intestino permeabile allo sviluppo di malattie complesse quali il diabete, la sclerosi multipla e il lupus eritematoso sistemico (les).



Confronto tra intestino sano e intestino permeabile. Figura tratta dal libro *Il digiuno intermittente*, Gribaudo, 2023 (fig. 10, pag. 60).

Numerosi fattori possono influenzare la permeabilità intestinale, in senso positivo o negativo. Per esempio, la fibra alimentare, contenuta nei cibi di origine vegetale, potenzia l'effetto di barriera, migliorando il benessere dell'intestino e di tutto il corpo. Al contrario lo zucchero e l'etanolo agiscono negativamente sulla barriera, aumentandone la permeabilità. Tra i più importanti fattori responsabili del mantenimento della funzionalità della barriera intestinale ci sono i microbi. Non deve quindi sorprendere che una delle cause più frequenti di indebolimento della barriera – e quindi di infiammazione locale e generalizzata – sia la disbiosi intestinale.

Le risposte infiammatorie intestinali sono direttamente regolate dal microbiota intestinale. I batteri che producono SCFA sono tipicamente ridotti nella mucosa e nelle feci dei pazienti con malattie infiammatorie intestinali, rispetto agli individui sani. La colite ulcerosa e il morbo di Crohn, noti collettivamente come malattie infiammatorie intestinali (IBD), sono causati da una complessa interazione tra fattori genetici, immunologici, microbici e ambientali. Eubiosi e disbiosi non sono però legate solo a malattie infiammatorie intestinali. Così come la disfunzione del sistema immunitario è sempre più causalmente associata a una serie di malattie croniche, tra cui l'obesità, la sindrome metabolica, e persino la depressione e l'ansia, è stato anche osservato che tutti questi disturbi si associano a perturbazioni del microbioma intestinale, generalmente caratterizzate dalla perdita di diversità microbica e, in particolare, all'esaurimento di batteri specifici, tra cui *Akkermansia* e *Faecalibacterium*, che si ritiene promuovano la tolleranza immunologica. Il microbiota intestinale è oggi considerato un importante mediatore della comunicazione biochimica tra il tratto gastrointestinale e il sistema nervoso centrale, più comunemente indicato come asse intestino-cervello. Nonostante i dati siano ancora descrittivi e i meccanismi di azione poco chiari, emerge sempre più chiaramente un rapporto tra microbi-infiemmazione-patologie che dovrà essere esplorato nei prossimi anni. La possibilità di intervenire su malattie così complesse agendo sul microbiota è infatti estremamente interessante. Nel 2020, sono stati

pubblicati i risultati di un largo studio europeo (NU-AGE) volto a capire se gli stili di vita, e in particolare l'alimentazione, siano in grado di far correre più lentamente le lancette dell'orologio epigenetico, che è ad oggi la migliore misura dell'età biologica. I dati di NU-AGE sono molto importanti perché si tratta di studi controllati e randomizzati, cioè di interventi che vengono svolti sulla popolazione e che includono i giusti controlli per poter verificare la robustezza dei risultati ottenuti. I ricercatori hanno scoperto che un solo anno di dieta mediterranea – ricca di cereali, verdura, legumi e frutta – riesce a rallentare l'invecchiamento delle nostre cellule e, come in un film di fantascienza, riportare indietro le lancette dei nostri orologi molecolari.

La chiave per la longevità o, per lo meno, per un invecchiamento libero da malattie sta quindi in uno stile di vita sano, al cui centro c'è un'alimentazione che spegne l'infiammazione e combatte l'*inflammaging*. Questo ovviamente non significa che genetica e persino fortuna o sfortuna non giochino un ruolo importante, ma è ormai evidente che una larga fetta delle malattie tipiche della terza età si possono prevenire. Diversi studi hanno dimostrato senza ombra di dubbi i benefici di una dieta ricca di cereali integrali, legumi, verdura e frutta e povera di grassi e proteine animali. Un'alimentazione che è fondamentale per tenere a bada l'infiammazione nel nostro corpo e sul nostro pianeta e per permetterci di immaginare una longevità davvero sostenibile.

\*Antonella Viola è professore ordinario di Patologia generale nell'Università di Padova e socia corrispondente dell'Istituto Veneto di Scienze, Lettere ed Arti