



QUARTA EDIZIONE

Alessandro Targhetta

INTOLLERANZE ALIMENTARI

Le recenti scoperte
e la soluzione definitiva



EDIZIONI IL PUNTO D'INCONTRO

Dottor Alessandro Targhetta

INTOLLERANZE ALIMENTARI

Le recenti scoperte
e la soluzione definitiva

QUINTA EDIZIONE



INDICE

Introduzione	7
Capitolo 1: Fisiologia dell'apparato gastro-intestinale	9
Capitolo 2: Intolleranza alimentare: primo "campanello d'allarme" dello stato di salute	29
Capitolo 3: Le conseguenze sulla salute	39
Capitolo 4: Il sovraccarico degli organi emuntori: fegato e reni	47
Capitolo 5: La "via" dei bronchi	57
Capitolo 6: Intolleranze alimentari: le cause	61
Capitolo 7: Il circolo vizioso: le intolleranze più frequenti	85
Capitolo 8: Un discorso a parte per glutine e latticini	93
Capitolo 9: Quanto siamo predisposti alle intolleranze alimentari	109
Capitolo 10: I metodi per la diagnosi delle intolleranze	113
Capitolo 11: Intolleranze alimentari: la soluzione possibile, oltre che auspicabile, per la salute di oggi e di domani	119
Capitolo 12: Il mantenimento dei risultati è una questione di stile	141
Riferimenti bibliografici	147
Glossario	149
Lecture consigliate	151
Nota sull'autore	152

FISIOLOGIA DELL'APPARATO GASTRO-INTESTINALE

"SELF" E "NON-SELF"

"Self" e "non-self": ogni meccanismo vitale che ha sede nell'organismo umano parte da qui, da questa semplice quanto fondamentale e complessa differenziazione. Tutto ciò che è "self" ci è familiare e come tale ci può appartenere senza porre il nostro organismo in difficoltà, anzi ci fa del bene, ci nutre, ci permette di vivere e di mantenerci in salute. Al contrario, ciò che è "non-self" è estraneo e potenzialmente dannoso; l'organismo perciò ne diffida e lo considera un ostacolo da superare, un nemico da sconfiggere o, per prudenza, uno sconosciuto da allontanare.

Una rete complessa di meccanismi "sentinella" si attiva ogni qualvolta veniamo a contatto con un qualsiasi agente esterno, per individuare, prima di qualsiasi altra cosa, se si tratta di un "amico" (self) oppure di un "nemico" (non-self). Ciò che accade poi, in un corpo fisiologicamente sano, è semplicemente una risposta: un "sì" di accoglienza se l'agente estraneo è riconosciuto come amico, un "no" di attacco o di repulsione se si tratta di un nemico o di uno sconosciuto.

Affinché il lavoro costante e senza sosta dei meccanismi sentinella vada a buon fine è necessaria la comunicazione efficace tra gli "addetti ai lavori" deputati al riconoscimento, all'eliminazione e allo smaltimento, in particolar modo il sistema immunitario e gli organi emuntori (pelle e ghiandole sudoripare/ sebacee, reni e vie urinarie, fegato e vie biliari, intestino, polmoni e mucose respiratorie).

Il sistema immunitario, diffuso in tutto l'organismo, si può paragonare a un organo di senso, rivolto però verso l'interno, in allerta continua, intento a monitorare tempestivamente eventuali situazioni o sostanze dannose al funzionamento dell'organismo. La funzione di "sentinella" è svolta principalmente dai linfociti, cellule specializzate del sistema immunitario in comunicazione continua con i sistemi endocrino e nervoso; il "nemico" individuato viene solitamente distrutto ponendo l'organismo nella necessità di eliminarne i residui, riconosciuti con il termine di "tossine".

Entrano in gioco a questo punto gli organi emuntori (dal latino *emunctus*:

espellere, estrarre) i quali si fanno carico, oltre che del loro lavoro abituale, di "buttare fuori" dall'organismo le tossine indesiderate. Tra questi, in particolare, pelle, intestino e polmoni, oltre a essere organi di pulizia, sono barriere protettive nei confronti di tutto ciò che giunge "da fuori". Mentre la pelle fa da barriera verso l'esterno, le mucose che rivestono gli apparati respiratorio, gastro-intestinale e genito-urinario costituiscono l'interfaccia verso cavità interne e hanno perciò un ruolo fondamentale nella difesa dell'organismo.

La qualità straordinaria e fondamentale di tali barriere è la selettività: ciò che è funzionale alla vita passa, ciò che invece è ritenuto dannoso resta escluso; siamo così tornati al nocciolo della questione: l'organismo dispone di molteplici meccanismi per comprendere e discriminare ciò che è "self" e ciò che è "non-self". Poniamo ora attenzione sul fatto che questa selettività, in determinate condizioni, può venir meno. È noto a tutti che un'alterazione del manto cutaneo (ferita, escoriazione, ulcera, ecc.) altera la funzione barriera della pelle e può esporre alla penetrazione di agenti patogeni e allo sviluppo di infezioni; ciò accade per-

ché viene meno la capacità di filtro selettivo della pelle. È inoltre diffusa la consapevolezza che un'alterazione delle mucose respiratorie e genito-urinarie può dar luogo a infezioni e infiammazioni. Fin qui nulla di nuovo, nulla che non sia noto ai più. Pochi conoscono invece che anche le mucose dell'apparato gastro-intestinale possono subire alterazioni nella loro capacità selettiva. Come vedremo nel dettaglio in seguito, l'intestino tenue, in particolare, è il luogo deputato all'assorbimento delle sostanze nutritive necessarie all'organismo; come tale, è un organo che dovrebbe essere altamente selettivo, in grado di discriminare ciò che è "buono" per il corpo e ciò che non lo è. Eppure non sempre è così. Molti fattori, che analizzeremo nel dettaglio, portano nel tempo alla perdita della capacità selettiva della barriera intestinale, esponendo l'organismo a una serie infinita di sostanze non idonee alle corrette funzioni fisiologiche e creando il presupposto per l'insorgenza di intolleranze alimentari. Per comprendere appieno il come e il perché questo può accadere, iniziamo il nostro viaggio partendo proprio dal luogo ove tutto ciò ha origine, l'apparato gastro-intestinale.

LE MOLTEPLICI FUNZIONI DELL'APPARATO GASTRO-INTESTINALE

All'apparato gastro-intestinale, chiamato comunemente *sistema digerente* o *tubo digerente*, sono state per anni attribuite esclusivamente semplici funzioni di di-

gestione, assorbimento ed eliminazione. Si è ora a conoscenza che oltre al suo indiscusso ruolo "alimentare", esso gioca una parte importante in numerosi pro-

cessi fisiologici tra cui la produzione di energia, la trasmissione dei segnali nervosi, il controllo ormonale, la detossificazione dell'organismo..., una rete complessa di funzioni, in dialogo continuo tra loro, tra le quali la più affascinante, la più sconosciuta, che solo ora si inizia a comprendere, sta nel ruolo di difesa dell'organismo. Difesa che si realizza perché la mucosa gastro-intestinale, oltre che di una fitta schiera di batteri residenti, con funzioni protettive e digestive, è tappezzata di vere e proprie cellule immunocompetenti. Ma c'è di più: l'epitelio della mucosa intestinale, con i suoi 300 mq di estensione, è il filtro difensivo più importante dell'organismo. È l'in-

testino, nella sua finezza e integrità, che distingue tra self e non-self, tra buono e cattivo, tra particelle idonee al metabolismo cellulare e macromolecole non adeguatamente digerite e perciò ancora identificate come nemiche. In pratica, l'apparato gastro-intestinale è attrezzato per riconoscere e selezionare tutto ciò che "tocca". Non è frase fatta, ma verità, dire che la salute dell'intestino si riflette sul benessere dell'intero organismo e che un'alterazione delle sue funzioni si può tradurre in una patologia o in un disagio organico a qualsiasi livello del corpo, anche in tessuti, organi o apparati che sembrano "ben lungi" dall'essere in relazione con l'intestino.

LE TAPPE DI UN VIAGGIO PER NUTRIRE E PROTEGGERE L'ORGANISMO

LA PRIMA TAPPA: dalla bocca allo stomaco

A partire dalla cavità buccale, il mondo esterno fa il suo ingresso nel nostro corpo. Assieme al cibo, e ai nutrienti potenziali in esso contenuti, entrano in noi microrganismi di varia natura, residui di inquinanti, conservanti, additivi, farmaci, coloranti... Tutto ciò è assolutamente "non-self" per l'organismo, persino gli alimenti, perché come tali sono ancora troppo "grossi" per poter essere impiegati dalle nostre cellule. Per utilizzare quanto di buono è arrivato, ed eliminare invece il dannoso, inizia allora un com-

plesso lavoro di riconoscimento, setaccio e demolizione. Un'opera questa che parte dalla bocca, ove il materiale ingerito viene tritato dai denti e impastato con la saliva; in questo modo si facilita la deglutizione e contemporaneamente si dà il via alla digestione chimica. La saliva infatti contiene la *ptialina*, un enzima che inizia la demolizione dei carboidrati, trasformandoli in catene più corte. Nel siero salivare vi sono anche il *lisozima*, un enzima antibatterico con funzione antiseptica, e la *mucina*, un complesso di glicoproteine con funzione lubrificante e di coesione del bolo alimentare. Durante la deglutizione il bolo entra a forza nell'esofago.

fago, il condotto che porta dalla faringe allo stomaco e che ha funzione quasi esclusivamente di transito. Le pareti dell'esofago sono costituite da strati muscolari che si contraggono ritmicamente nel senso della lunghezza dell'organo, determinando la peristalsi, una successione di onde che fanno avanzare gli alimenti spingendoli nello stomaco.

Fino a questo punto la funzione selettiva del sistema gastro-intestinale, a parte l'azione del lisozima salivare, è pressoché nulla. La ptialina ha però già iniziato il "processo di riconoscimento" dei carboidrati da parte dell'organismo; la demolizione dell'amido (troppo grande, quindi *non-self*) in catene più corte (destrine) è infatti il primo passo per arrivare alla molecola di glucosio che sarà, al momento opportuno (ossia nell'intestino tenue), finalmente riconosciuta come idonea (*self*) alle funzioni dell'organismo.

Proteine e grassi arrivano invece pressoché intatti alla prima vera e propria "stazione di sosta" del cibo ingerito, lo stomaco. È qui che gli alimenti temporaneamente si accumulano per essere sottoposti all'azione digestiva del succo gastrico, formando una soluzione detta chimo. La parete interna dello stomaco, estremamente elastica, è sollevata in pieghe, dette pliche gastriche, la cui distensione consente l'adattamento ai volumi di cibi solidi e liquidi ingeriti. La mucosa dell'organo è disseminata di numerose strutture ghiandolari che secernono i componenti del succo gastrico. La prima fase della secrezione gastrica, oltre che dall'attività mu-

scolare della masticazione, è stimolata da impulsi nervosi che il cervello invia allo stomaco e che coinvolgono la vista, l'odorato, il gusto e a volte il pensiero stesso del cibo. Quando poi gli alimenti arrivano nello stomaco, ulteriori segnali inducono un considerevole aumento della secrezione gastrica: da una parte i neuroni sensori dell'organo rivelano l'entità del contenuto gastrico e inviano al sistema nervoso centrale la richiesta di "aiuti" per la digestione, dall'altra le cellule endocrine locali secernono *gastrina*, un ormone che stimola direttamente la secrezione di acido cloridrico. L'acido cloridrico abbassa il pH intragastrico al valore di 2, uccidendo quasi tutti i batteri e i parassiti del cibo e creando l'ambiente favorevole all'azione della *pepsina*, enzima che avvia la digestione degli alimenti di natura proteica. Per impedire che lo stomaco digerisca se stesso, la pepsina viene secreta sotto forma di un precursore inattivo, il pepsinogeno, attivato poi a pepsina nella cavità dello stomaco. Il secreto gastrico comprende anche sostanze glicoproteiche alcaline la cui funzione barriera sulla superficie interna dello stomaco è garanzia ulteriore di protezione dal logorio dell'ambiente acido e degli enzimi proteolitici.

Onde di contrazione lente (circa 3 per minuto), attivate da segnali elettrici originati da una zona muscolare specializzata, permettono di amalgamare il cibo con il succo gastrico e promuovono lo svuotamento dello stomaco a lavoro completato. Mentre i liquidi abbandonano lo stomaco nell'arco di pochi minuti,

i cibi solidi vi restano per un lasso di tempo considerevole (carboidrati: 1-2 ore; proteine: 2-3 ore; lipidi: più di 5 ore). In prossimità del piloro (valvola che regola il deflusso del cibo dallo stomaco all'intestino tenue) le onde peristaltiche raggiungono la massima intensità. Il lume si restringe fino al calibro di pochi millimetri. La regione pilorica, ricolma di chimo gastrico, è sottoposta a un'elevata pressione meccanica. Quando i recettori avvertono la presenza di particelle di oltre un millimetro di diametro, il piloro si chiude, le onde peristaltiche si bloccano e gli alimenti sono sospinti all'indietro. Tale movimento sminuzza le particelle del chimo fino a ridurle a un diametro di mezzo millimetro circa. A questo punto, sempre in seguito alle onde peristaltiche, il piloro si apre leggermente e una piccola parte del chimo passa, a ogni "ondata", nell'intestino tenue.

Fino a questo punto il lavoro dell'apparato gastro-intestinale è volto a sminuzzare il più possibile il cibo per prepararlo all'azione di quello che è il vero "discriminante" del tubo digerente, l'intestino tenue.

LA SECONDA TAPPA: L'intestino tenue, il luogo ove avviene la selezione

La mucosa che riveste l'intestino tenue è senza dubbio l'ambiente più affascinante e complesso di tutto il sistema digerente. A questa sede l'organismo affida un compito delicatissimo: assorbire ciò

che è "buono" e allontanare ciò che è "nocivo". Non a caso la mucosa, per la ricchezza dei suoi "filtri" anatomici e chimici, è comunemente definita "barriera" intestinale, strutturata per essere impermeabile a tutto ciò che è *non-self*. Ridurre la funzione dell'intestino a semplici processi di digestione e assorbimento è perciò estremamente limitativo poiché, unitamente a tali processi essenziali e al suo ruolo di transito, esso è assolutamente determinante per la difesa di tutto l'organismo. Corretto assorbimento (e quindi nutrizione) e difesa si realizzano assieme, mediati dagli stessi meccanismi; se c'è il primo, anche la difesa sarà efficiente, altrimenti un intestino incapace di escludere ciò che può essere dannoso non è neppure in grado di assorbire correttamente le sostanze nutritive.

I sistemi di difesa anatomici: l'epitelio della mucosa e le giunzioni serrate

L'intestino tenue è un tubo che nell'adulto raggiunge 6-7 metri di lunghezza e circa 2,5 centimetri di diametro. Come tale la superficie interna a contatto con gli alimenti dovrebbe essere più o meno di mezzo metro quadrato. In realtà la mucosa è ripiegata e disseminata di villi e microvilli, tanto che finisce con l'occupare un'area talmente estesa che ci risulta difficile pensare possa essere contenuta nel corpo umano. Eppure è così: il filtro selettivo dell'intestino tenue raggiunge i 300 metri quadrati, ben 150 volte più esteso

dell'intera superficie cutanea! Villi e microvilli aumentano a dismisura la capacità assorbente (e filtrante) dell'intestino come accade in un asciugamano di spugna, che si imbeve di acqua molto più di un asciugamano di tela liscia.

In questo luogo il chimo gastrico viene a contatto con i succhi pancreatici e la bile, che, come vedremo meglio in seguito, completano la scomposizione delle macromolecole alimentari nei loro "mattoni" di base (monosaccaridi per i glucidi, aminoacidi per le proteine, glicerolo e acidi grassi per i lipidi). L'epitelio è incredibilmente sottile per consentire la rapida diffusione dei nutrienti verso la fitta rete dei capillari sottostanti. Le cellule che lo compongono (enterociti) hanno la crescita più rapida di tutto l'organismo (si rigenerano ogni 48 ore); ciò testimonia l'estrema importanza che la loro efficienza riveste per la salute di tutto l'organismo. Infatti, nonostante lo spessore minimo (40 millesimi di millimetro), esse costituiscono la prima linea di difesa contro microbi, tossine e altre sostanze antigeniche. Piccole e giovani cellule, dunque, ma estremamente selettive, attraverso le quali può passare solamente ciò che è *self* per l'organismo. I nutrienti devono letteralmente attraversare queste cellule e il loro passaggio è controllato dai sistemi di trasporto: solo le piccole molecole (monosaccaridi, aminoacidi, glicerolo, acidi grassi) sono traghettate al di là della cellula ed entrano nel circolo sanguigno; le macromolecole non possono accedere e come tali devono veni-

re ulteriormente digerite oppure eliminate. Si tratta di un meccanismo che consente l'ingresso nell'organismo solo alle sostanze direttamente utilizzabili per il metabolismo cellulare. Allo stesso tempo patogeni, tossine e antigeni di varia natura sono tenuti alla larga. Come viene garantita la selettività di questa barriera? Normalmente le cellule dell'epitelio intestinale sono adese saldamente le une alle altre grazie a complesse strutture specializzate, le *tight junctions* (giunzioni serrate). Queste chiudono, sbarrano, gli spazi tra cellula e cellula, formando una barriera per "sigillare" la cavità dell'intestino; sono come dei cancelli che impediscono alle sostanze presenti nel lume intestinale di attraversare l'epitelio sfruttando gli spazi intercellulari e forzano le molecole ad attraversare, se ci riescono, la membrana cellulare. Solo la via transcellulare è selettiva; se le *tight junctions* rimangono serrate, l'organismo è in grado di discriminare il *self* dal *non-self*; in tal caso sia la protezione dell'organismo che l'assorbimento dei nutrienti possono avvenire correttamente.

Purtroppo la selettività (detta anche impermeabilità) della mucosa può venire meno. Come analizzeremo nel dettaglio in seguito, molteplici fattori, legati prevalentemente all'alimentazione e allo stile di vita, possono portare nel tempo a un aumento di permeabilità dell'intestino. Le maglie del filtro, un tempo selettivo, si allargano consentendo il passaggio anche a particelle di cibo non sufficientemente digerite, a tossine, a patogeni...

Giungono così al sangue sostanze che dovrebbero essere tenute alla larga: è l'inizio della *Leaky gut syndrom* (Sindrome dell'intestino "gocciolante"). L'organismo si trova a dover rispondere a un carico di antigeni mai conosciuto prima: il sistema immunitario e il fegato si attivano per eliminare gli intrusi e detossificare l'organismo. Per quanto efficienti, se l'alterata permeabilità intestinale persiste, sono messi a dura prova e prima o poi non sono più in grado di far fronte al crescente carico di lavoro; alcuni antigeni possono sfuggire e, una volta in circolo, sono in grado di raggiungere qualsiasi organo o tessuto del corpo. Sfortunatamente, il *non-self* ha fatto il suo ingresso nell'organismo: può essere il presupposto per un'intolleranza alimentare. Al di là delle implicazioni sistemiche, in questa situazione, l'attivazione del sistema immunitario associato alle mucose, iperrecitato dalla spropositata esposizione ad antigeni di varia natura, scatena una

risposta infiammatoria a carico delle cellule stesse della mucosa intestinale, aggravandone ancor più la funzione barriera. È un vero e proprio circolo vizioso. Inoltre, anche se può sembrare un paradosso, l'alterata permeabilità intestinale innesca situazioni di malassorbimento dei nutrienti fondamentali. Con le maglie del filtro allargate ci si aspetterebbe un aumento della penetrazione di tutte le sostanze; l'infiammazione dell'intestino danneggia invece i meccanismi di trasporto necessari all'assorbimento di vitamine e minerali, oltre a ridurre sensibilmente la superficie assorbente dei villi intestinali. L'alterazione della permeabilità intestinale si associa perciò sia a intolleranze alimentari che a carenza organica di nutrienti fondamentali. È perciò estremamente importante che l'epitelio della mucosa mantenga la sua integrità e impermeabilità, onde evitare sia il passaggio del *non-self* nell'organismo sia pericolose carenze nutrizionali.

TEST PER LA DETERMINAZIONE DELLA PERMEABILITÀ INTESTINALE

L'integrità della mucosa intestinale può essere valutata con un test non invasivo che misura la capacità di attraversare la barriera intestinale di due sostanze con diverso indice di permeabilità. Si utilizzano un monosaccaride (mannitolo), assorbito dalla mucosa intestinale, e un disaccaride (lattulosio), normalmente escluso ed eliminato direttamente con le feci. Il mannitolo viene utilizzato come marker dell'assorbimento transcellulare, il lattulosio come marker dell'integrità della mucosa. In condizioni normali il mannitolo viene assorbito, passa nel sangue, va ai reni e poi viene eliminato attraverso le urine. Per indicare l'integrità della mucosa, l'esame delle urine dovrebbe rilevare un rapporto elevato tra mannitolo-lattulosio. Variazioni di tale rapporto sono indicative di un'alterazione di

permeabilità. Se il livello di mannitolo è nella norma e la quantità di lattulosio è elevata vi è la presenza di “*intestino gocciolante*”, ossia la barriera intestinale non è più in grado di escludere il lattulosio e con ogni probabilità consente il passaggio anche ad altre macromolecole non digerite. La presenza del rapporto invertito tra i due zuccheri (elevate quantità di lattulosio e basse di mannitolo) è indicativa, oltre che di permeabilità intestinale, anche di malassorbimento, ossia di una probabile alterazione dei meccanismi di trasporto transcellulari.

L'esecuzione del test è molto semplice: il paziente ingerisce 5 g di lattulosio e 3 g di mannitolo in una soluzione di glicerolo. Per 6 ore vengono poi raccolte le urine, nelle quali sono misurate le quantità di ciascun zucchero.

Il test è altamente attendibile, a basso costo e viene eseguito anche in Italia nelle strutture pubbliche più attrezzate.

I sistemi di difesa non-anatomici: la flora batterica fisiologica

Al fine di svolgere al meglio le sue funzioni metaboliche e di difesa dell'organismo, l'apparato digerente, l'intestino in particolare, necessita non solo di strutture anatomiche integre e selettive ma anche della presenza della microflora intestinale.

Si tratta di un vero e proprio ecosistema microbico, costituito da oltre trecento specie di batteri diversi. Sono in numero enorme, miliardi di miliardi, distribuiti lungo tutto il canale digerente, non solo nell'intestino tenue. La loro concentrazione, e anche la tipologia di batterio preponderante, dipende molto dalle caratteristiche del tratto gastro-intestinale considerato. Il valore del pH (in aumento, dallo stomaco verso il colon) e la quantità di ossigeno (in diminuzione,

procedendo nella stessa direzione) sono due tra i fattori principali che influenzano quantità e tipologia di flora presente. Dieta, stile di vita e caratteristiche del singolo individuo “personalizzano” ancora di più il mix di questi abitanti intestinali.

Come in qualsiasi ecosistema che si rispetti, anche qui gli esseri viventi presenti (microrganismi in questo caso) sono in equilibrio e in relazione continua sia con l'ambiente fisico-chimico che li circonda sia con gli altri abitanti. Queste interazioni da una parte sono necessarie per la stessa sopravvivenza e riproduzione, dall'altra impediscono il prevalere di una specie sull'altra. In altre parole, in condizioni di equilibrio intestinale le varie specie si controllano a vicenda e si autoregolano. Oltre ai microrganismi di tipo batterico vi sono miceti, protozoi, persino alcuni virus, tutti perfettamente in grado di convivere gli

uni con gli altri in reciproco rapporto di tolleranza e "cortesia". In questa situazione (che è definita con il termine di *eubiosi*, da "eu":bene e "bios":vita) la microflora intestinale, oltre a facilitare i processi digestivi e assimilativi, costituisce una vera e propria barriera sia batteriologica che chimica ed è parte integrante dei meccanismi di difesa anatomici e immunologici dell'intestino.

Sviluppo della flora batterica nel neonato

Nel periodo precedente alla nascita, l'apparato intestinale del neonato è totalmente privo di flora batterica. Il primo contatto con il mondo esterno avviene durante il passaggio attraverso il canale vaginale materno: il bambino passa da un ambiente asettico a uno popolato di microrganismi, patogeni e non. La natura ha previsto che il neonato, attraversando il canale del parto, possa rifornirsi del primo mix di batteri benefici indispensabili per affrontare il nuovo mondo. La mucosa vaginale, in una madre sana, è infatti popolata da lactobacilli e bifidobatteri, con i quali il neonato viene a contatto e che sono i primi colonizzatori del suo piccolo intestino. Essi provvedono a creare un ambiente sfavorevole all'inseediamento dei patogeni e fungono da prima barriera di difesa nell'interfaccia tra cavità intestinale e ambiente esterno. I bambini nati con taglio cesareo partono decisamente svantaggiati perché viene loro a mancare il contatto con la flora

vaginale materna e il naturale spontaneo rifornimento di batteri benefici.

Se il tipo di parto e la salute della madre sono sicuramente determinanti per iniziare con una buona dotazione di batteri utili per la difesa dell'organismo, è indubbio che il merito di continuare la costruzione dell'ecosistema intestinale spetta all'alimentazione. È riconosciuto che il latte materno è l'alimento migliore per il neonato, non solo dal punto di vista nutrizionale. È stato scoperto che in esso è presente una speciale proteina in grado di stimolare in modo specifico la proliferazione dei bifidobatteri. I bambini allattati al seno hanno una microflora intestinale ricca di *b. infantis*, *b. bifidum*, *b. longum*, batteri abilissimi nel creare un ambiente acido particolarmente ostile ai patogeni. Al contrario, l'ecosistema dei bambini allattati artificialmente è carente di batteri benefici e contiene spesso livelli elevati di bacteroides, clostridium ed escherichia coli. È bene chiarire che queste specie batteriche fanno parte dell'ecosistema intestinale dell'adulto ma, in condizioni di eubiosi, la loro quantità, tenuta sotto controllo da lattobacilli e bifidobatteri, non arreca problemi. Al contrario, la presenza di queste specie nel lattante, la cui microflora è ancora in formazione, può creare il presupposto per uno squilibrio nell'ecosistema intestinale difficilmente sanabile. In seguito, a svezzamento compiuto, la tipica alimentazione del mondo occidentale, ricca di alimenti raffinati e povera di fibre, unita all'abuso di antibiotici, non contri-

buisce di certo alla costruzione di un'efficace barriera batteriologica intestinale.

Affinità della flora batterica con l'ambiente circostante: i principali microrganismi che popolano i vari tratti dell'intestino

Comportamento alimentare e stile di vita a parte, non tutti i microrganismi che entrano a contatto con la mucosa intestinale sono in grado di colonizzarla; inoltre, anche i grandi colonizzatori (lactobacilli, bifidobatteri), non si distribuiscono uniformemente lungo tutto il canale ma selezionano l'ambiente che maggiormente si adatta al loro sviluppo, creando con esso una cooperazione, un rapporto di reciproco aiuto.

Precedentemente abbiamo accennato al fatto che il pH e la quantità di ossigeno influenzano la preferenza di una specie per un tratto del canale piuttosto che un altro. Il *Lactobacillus acidophilus* è il più importante colonizzatore del tenue. Esso vive bene con il pH ancora leggermente acido di questo tratto di intestino ed ha la straordinaria capacità di crescere sia in presenza che in assenza di ossigeno (batterio anaerobico facoltativo); in questo modo, se sono presenti patogeni aerobi (per i quali l'ossigeno è indispensabile), l'*acidophilus* sottrae loro tutto l'ossigeno a disposizione, impedendone la crescita e la diffusione. La sua presenza è importantissima per l'ecosistema del tenue, non solo per la difesa dagli aggressori esterni, ma anche per tenere sotto

controllo le specie opportunistiche, per esempio la candida, facenti parte dell'ecosistema stesso.

Il principale abitante dell'intestino crasso è invece (o meglio dovrebbe essere) il *bifidobacterium bifidum*. Questo batterio amico prospera bene in assenza di ossigeno e al pH debolmente alcalino che caratterizza quest'ambiente. Quando colonie di bifidobatteri sono presenti in forza, non vi è più spazio né nutrimento per i patogeni, cui non resta altro che abbandonare il corpo.

Indipendentemente dalla specie, come avviene in realtà la colonizzazione dell'intestino? È importante sapere che gli abitanti benefici della microflora possiedono apparati specializzati (fimbrie, flagelli, proteine di membrana, lipopolisaccaridi, ecc.) con i quali si ancorano all'epitelio intestinale. Inoltre, sulla mucosa stessa, sono distribuiti recettori in grado di riconoscere le specie microbiche maggiormente idonee alla difesa del luogo. In un certo senso, batteri benefici e intestino si conoscono già e, nel momento in cui si incontrano, si riconoscono e si uniscono. Si tratta di un'interazione estremamente dinamica, suscettibile di mutazioni continue. Occupando stabilmente la mucosa, questi batteri rafforzano la funzione barriera dell'intestino poiché ostacolano la colonizzazione dei patogeni esogeni sottraendo loro lo spazio ove ancorarsi e le sostanze di cui nutrirsi.

Accanto alle specie residenti, altri batteri, detti "transienti", pur essendo be-

nefici per l'organismo, non colonizzano l'intestino ma, durante il loro passaggio attraverso il canale alimentare, contribuiscono ad aumentare le difese dell'organismo e a favorire i processi di digestione e di assimilazione. Il *Lactobacillus bulgaricus* è uno di questi graditi viaggiatori.

I servizi essenziali resi da questi difensori di prima linea: le "batteriocine" e la produzione di enzimi

La microflora, distribuita nei vari distretti del canale digerente, è quindi come un esercito amico schierato in modo uniforme lungo la mucosa dell'intestino. Come abbiamo già visto, per il solo fatto di essere presenti, i germi intestinali benefici ostacolano l'insediamento dei patogeni; occupano infatti tutti i siti di adesione a disposizione e si cibano dei nutrimenti presenti, ostacolando le possibilità di sviluppo e di colonizzazione dei microbi "cattivi". Come se ciò non bastasse, i batteri amici sono in grado di produrre delle vere "armi chimiche" efficaci contro i batteri pericolosi ma assolutamente innocue verso i buoni. La convivenza nell'ecosistema intestinale ha reso necessario il controllo sulla proliferazione degli altri batteri, per questa ragione i residenti del canale alimentare hanno imparato a elaborare dei veri e propri antibiotici naturali (batteriocine) ad azione inibitoria sulle altre specie. Il *Lactobacillus acidophilus* produce un mix di sostanze (acidolina, acidofilina, lattobacillina e lactocidina) in grado di mettere

in fuga persino alcune specie di salmonella e di clostridium. La bifidina, elaborata, come dice il nome stesso, dal *Bifidobacterium bifidum* è invece attiva contro shigella dysenteriae, salmonella typhosa e staphylococcus aureus; il *Lactobacillus bulgaricus*, con il suo bulgaricano, quando transita nell'intestino contribuisce a tenere sotto controllo le specie microbiche indesiderate. Oltre a produrre queste batteriocine, la microflora libera acidi organici (a. acetico, a. lattico) e acqua ossigenata, i quali rendono l'ambiente decisamente ostile ai patogeni, costringendoli alla fuga. Finora abbiamo dato una grande rilevanza al ruolo di difesa della flora batterica intestinale nei confronti di altre specie microbiche. Li abbiamo paragonati a un esercito schierato in prima linea, in cooperazione continua con l'ambiente circostante, per la difesa dagli aggressori. Non dobbiamo però dimenticare che, nel loro abitare stabilmente l'intestino, i batteri benefici vengono a contatto con tutto quanto transita nel canale, in primis gli alimenti predigeriti che arrivano dallo stomaco. Se i batteri patogeni sono sicuramente *non self* per l'organismo e vanno tenuti rigorosamente alla larga, è pur vero che anche gli alimenti che arrivano al tenue sono *non-self*, semplicemente perché ancora troppo voluminosi per poter usufruire dei meccanismi di trasporto che regolano l'assorbimento dei nutrienti. Tuttavia, se possiamo fare a meno delle specie microbiche dannose, non così è invece per i nutrien-

ti. Fortunatamente, quando il bolo alimentare lascia lo stomaco e arriva nel tenue, le macromolecole hanno la possibilità di essere demolite nei loro spezzoni di base (monosaccaridi, aminoacidi, acidi grassi e glicerolo) e diventare finalmente *self* per l'organismo. A questo fine collaborano, oltre al succo pancreatico e alla bile, anche gli stessi microrganismi della flora batterica intestinale. Essi sono infatti straordinari produttori di enzimi digestivi; alfa-amilasi, proteinasi, lipasi, deossiribonucleasi, lattasi, isomaltasi, ecc. di origine batterica cooperano con le sostanze enzimatiche prodotte dal pancreas e lavorano in sinergia per decomporre gli alimenti nei suoi mattoni costitutivi. In questo senso, lavorando per trasformare il *non-self* in *self*, la microflora intestinale esercita un ulteriore importantissimo ruolo di difesa dell'organismo. Se la mucosa intestinale non è completamente integra (come nel caso della *Leaky gut syndrome*), eventuali macromolecole indigerite possono trovare un varco tra le cellule dell'epitelio e fare il loro ingresso nell'organismo, innescando allergie o intolleranze. Tuttavia, se la flora intestinale è efficiente nello svolgere il suo ruolo digestivo, il rischio di ingresso di macromolecole nell'organismo risulta notevolmente ridotto. In questo senso è evidente che la microflora collabora strettamente con l'epitelio della mucosa, aiutando la demolizione dei nutrienti nelle dimensioni idonee affinché l'or-

ganismo possa riconoscerle e assimilarle. Se vogliamo questo è un tipo di difesa indiretta, ma come tale non meno importante.

Teniamo inoltre presente che l'equilibrio dell'ecosistema tiene sotto controllo i microrganismi opportunistici, vere minacce per l'integrità stessa dell'epitelio della mucosa. Nel tenue, in situazione di deficit dei lattobacilli (disbiosi, l'opposto di eubiosi), la candida, regina tra i microrganismi opportunistici, può prendere il sopravvento trasformandosi da forma innocua non invasiva in micelio ramificato. Sotto questa veste essa è estremamente pericolosa: le sue ife hanno la capacità di infiltrarsi tra le cellule epiteliali della mucosa creando dei varchi, degli spazi intercellulari ove le macromolecole indigerite possono, ahimé, infiltrarsi. La candida determina così una sensibile riduzione della selettività della barriera intestinale. Il controllo su di essa da parte della flora benefica intestinale è indispensabile per l'efficienza dei sistemi di difesa intestinali.

Alla luce di queste considerazioni si può affermare che la struttura e il funzionamento dei componenti del sistema difensivo intestinale dipendono dai batteri presenti. La mucosa dell'intestino, unitamente a chi la abita, è veramente un luogo affascinante. Solo se in essa esiste cooperazione ed efficienza si può essere certi che ciò che è "buono" sarà assorbito e ciò che è "nocivo" sarà con determinazione respinto e allontanato.