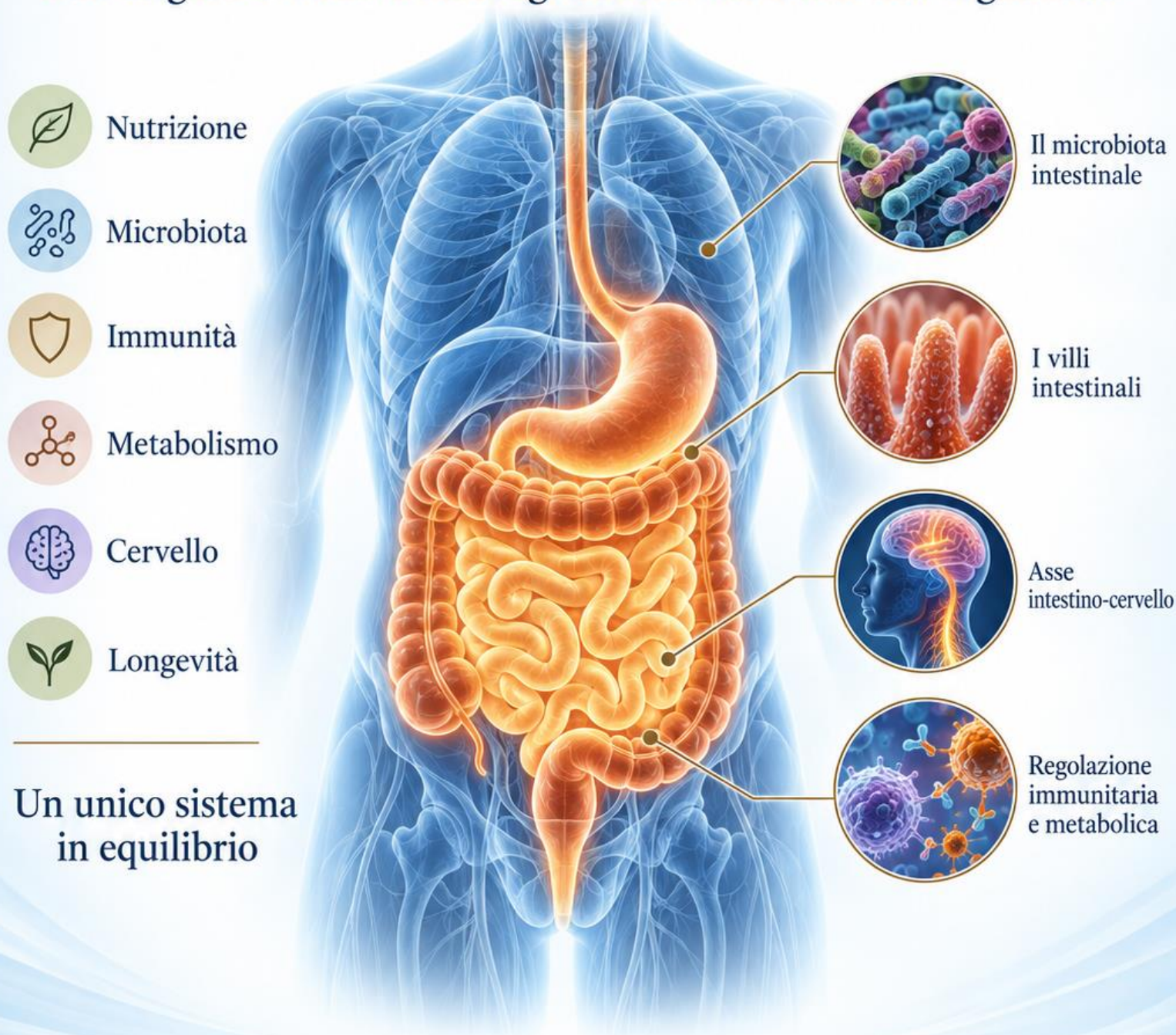


INTESTINO

L'organo primario

Dall'origine evolutiva alla regolazione sistemica dell'organismo



GIOVANNI CHETTA

PICCOLE SCELTE, GRANDI EQUILIBRI



INTESTINO

L'organo primario

Dall'origine evolutiva alla regolazione sistemica dell'organismo

Giovanni Chetta

Le Guide Love Your Life

Versione 1.0 – 2026

Sommario

Guida alla lettura.....	6
Introduzione – Un organo che mette in relazione mondi diversi.....	7
PARTE I – PERCHÉ L'INTESTINO PUÒ ESSERE CONSIDERATO UN ORGANO PRIMARIO.....	8
1. Che cosa significa “primario”	8
2. Ippocrate, l'intuizione storica e il rischio della citazione facile	8
3. Haeckel e la Gastraea: la suggestione di un animale organizzato attorno all'intestino.....	9
4. Dalla cavità digestiva al tubo passante	9
5. Gastrulazione e intestino primitivo nell'embrione umano.....	10
6. Una tesi forte che richiede limiti chiari.....	10
PARTE II – ARCHITETTURA E FISIOLOGIA: UN TUBO CHE NON È MAI SOLTANTO UN TUBO	12
7. Un organo lungo, regionale e specializzato	12
8. Il lume è “fuori” dal corpo? Una semplificazione utile, con cautela	14
9. Motilità: trasportare, mescolare, pulire	15
10. Digestione: un pasto misto è la condizione normale.....	16
11. Assorbimento: trasformare il gradiente in nutrimento.....	16
12. Acqua, elettroliti e pH: la fisiologia invisibile.....	17
13. Cellule staminali e turnover: una barriera che si ricostruisce continuamente	17
PARTE III – BARRIERA, MATRICE EXTRACELLULARE E IMMUNITÀ.....	19
14. La barriera intestinale è un sistema multilivello.....	19
15. Muco, glicocalice e difesa chimica	24
16. Tight junctions: sigillare senza bloccare.....	25
17. Matrice extracellulare, fibroblasti e barriera vascolare	25
18. L'intestino come grande organo immunitario	25
19. Tolleranza orale: imparare a non combattere il cibo	26
PARTE IV – UN ORGANO NERVOSO, ENDOCRINO E SENSORIALE	27
20. Il sistema nervoso enterico: autonomia locale e dialogo con il cervello.....	27
21. Glia enterica e cellule interstiziali di Cajal	28
22. Nervo vago, afferenze spinali e interocezione	28
23. Cellule enteroendocrine: l'intestino come organo endocrino	29
24. Serotonina intestinale: importante ma non “serotonina del cervello”	30



25. Acidi biliari: detergenti, segnali e ponte con il microbiota	30
26. Il complesso neuroendocrinoimmunitario	31
PARTE V – L'INTESTINO COME ECOSISTEMA METABOLICO	33
27. Microbiota e microbioma: un ecosistema personale	33
28. Fibre, prebiotici e substrati fermentabili	36
29. Acidi grassi a catena corta (SCFA) e cross-feeding: il metabolismo della comunità	37
30. Triptofano, indoli e recettore degli idrocarburi arilici (AhR)	39
31. Metaboliti favorevoli e metaboliti potenzialmente sfavorevoli	39
32. Viroma e micobioma: le componenti meno visibili	40
33. Disbiosi: una parola utile soltanto se viene definita	40
PARTE VI – L'INTESTINO PARLA CON IL RESTO DELL'ORGANISMO	41
34. Asse intestino-cervello	41
35. Asse intestino-fegato	43
36. Asse intestino-pancreas e metabolismo energetico	43
37. Asse intestino-tessuto adiposo	44
38. Asse intestino-cuore e intestino-rene	44
39. Asse intestino-polmone e intestino-pelle	46
40. Asse intestino-muscolo e intestino-osso	48
41. Asse intestino-endocrino, tiroide e transizioni ormonali	50
42. Asse intestino-occhio: una frontiera emergente	52
43. Asse intestino-connettivo e articolazioni	53
PARTE VII – IL TEMPO, L'ENERGIA, LO STRESS E IL MOVIMENTO	55
44. Orologi periferici dell'intestino	55
45. Il microbiota ha un ritmo	55
46. Digiuno, fase interdigestiva e complesso motorio migrante	56
47. Mitocondri, membrane e pompa Na^+/K^+ nell'epitelio intestinale	56
48. Stress, asse ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA) e sistema autonomo	58
49. Sonno e intestino: una relazione bidirezionale	59
50. Esercizio moderato: un alleato sistemico dell'intestino	60
51. Endurance, calore e ipoperfusione splanchnica	61
PARTE VIII – QUANDO L'EQUILIBRIO SI ROMPE	62
52. Permeabilità, traslocazione e infiammazione di basso grado	62



53. Sindrome dell'intestino irritabile (IBS) e disturbi dell'interazione intestino-cervello	63
54. Malattie infiammatorie intestinali	63
55. Celiachia, allergie e intolleranze	63
56. Sovracrescita batterica del tenue (SIBO), sovracrescita di metanogeni intestinali (IMO) e motilità	64
57. Stipsi, diarrea e ritmo dell'alvo	65
58. Diverticolosi e diverticolite	65
59. Helicobacter pylori e l'ecosistema gastro-duodenale	65
60. Metabolismo, obesità e diabete	66
61. Autoimmunità: intestino come modulatore, non come causa unica	66
62. Intestino e carcinogenesi	68
PARTE IX – SOSTENERE L'ORGANO PRIMARIO	69
63. Alimentazione: qualità, quantità e ritmo	69
64. Chicchi, farine, cereali antichi e pseudocereali	69
65. Prebiotici e fibre: scegliere il substrato giusto	69
66. Probiotici, sinbiotici e postbiotici	72
67. Nutraceutica: sostenere una funzione, non inseguire una lista	73
68. Farmaci e intestino: effetti utili, effetti collaterali e adattamenti	74
69. Exercise physiology per la salute intestinale	75
70. Sonno, stress e regolazione autonoma	75
PARTE X – MISURARE SENZA SEMPLIFICARE	76
71. Che cosa significa "salute intestinale" nel 2026	76
72. Anamnesi, segni di allarme e priorità cliniche	76
73. Esami: scegliere il test che risponde alla domanda	77
74. Analisi del microbiota: ciò che può dire e ciò che non può dire	78
75. Personalizzazione e monitoraggio: il valore della traiettoria	80
PARTE XI – INTESTINO, INVECCHIAMENTO E LONGEVITÀ	81
76. Il microbiota che invecchia	81
77. Barriera, immunosenescenza e inflammaging	81
78. Asse intestino-muscolo-osso nella fragilità	81
79. Asse intestino-mitocondrio e longevità cellulare	82
80. Una medicina della longevità che include l'intestino senza idolatrarlo	83



Conclusione – Organo primario, non organo sovrano.....	84
Appendice A – Mappa operativa della salute intestinale	85
Appendice B – Una giornata biologicamente coerente.....	86
Appendice C – Glossario essenziale	87
Bibliografia	95
L'Autore.....	101
Copyright e note legali	102

Guida alla lettura

La domanda che apre il volume è volutamente impegnativa: possiamo considerare l'intestino un organo primario? Il termine non indica una superiorità gerarchica e non riduce la fisiologia umana a una causa unica. In queste pagine "primario" assume quattro significati complementari: antichità evolutiva della funzione digestiva, precocità nello sviluppo embrionale, ruolo di interfaccia fra ambiente e organismo e capacità di integrare segnali nervosi, endocrini, immunitari e metabolici.

Il percorso mantiene un dialogo continuo con gli altri volumi della collana, soprattutto Noi, Ecosistema, Alimentazione e Benessere, Stress e Benessere, La Biologia del Quando, Bioenergetica della cellula, Exercise Physiology e Il Tempo Biologico. I concetti comuni ricompaiono soltanto quando servono a comprendere la fisiologia intestinale; gli approfondimenti specialistici restano nei rispettivi volumi. Ne risulta una mappa unica dei collegamenti fra sistemi, senza assegnare all'intestino il ruolo improprio di "direttore" dell'intero organismo. Per facilitare la consultazione, ogni sigla o acronimo viene esplicitato alla prima occorrenza nel capitolo; l'Appendice C – Glossario essenziale raccoglie inoltre le abbreviazioni e i termini più ricorrenti.

Come interpretare il grado di certezza

Nel volume le conoscenze consolidate restano distinte dalle associazioni, dai modelli plausibili e dalle ipotesi ancora aperte. La distinzione è essenziale quando si affrontano microbiota, assi intestino-organo, permeabilità, nutraceutica e longevità, ambiti nei quali la rapidità della ricerca può allargare la distanza fra risultato sperimentale e applicazione clinica.

Tabella 1. Quattro livelli di lettura dell'evidenza

Livello	Significato nel volume	Esempio
Consolidato	Meccanismo o osservazione sostenuti da fisiologia, studi umani e pratica clinica coerente.	Assorbimento del glucosio nel tenue; ruolo della Na ⁺ /K ⁺ -ATPasi.
Probabile / consistente	Più linee di evidenza convergono ma restano differenze tra popolazioni o metodi.	Relazione fra disallineamento circadiano e funzione metabolica intestinale.
Emergente	Il segnale scientifico è interessante ma la traduzione clinica non è ancora definita.	Asse intestino-occhio in molte patologie oculari.
Ipotesi	Il modello è biologicamente plausibile oppure storicamente rilevante ma non deve essere presentato come fatto.	Gastrea come antenato letterale; "vero serbatoio" duodenale di H. pylori.

**FERMATI UN ATTIMO**

Definire l'intestino "organo primario" non significa sostenere che ogni malattia nasca dall'intestino. Significa riconoscere che digestione, barriera, immunità mucosale, segnalazione neuroendocrina e microbiota formano un nodo antico e sistemico della fisiologia.

Introduzione – Un organo che mette in relazione mondi diversi

L'intestino riceve materia dall'esterno e la rende utilizzabile dall'organismo. Intanto seleziona ciò che può attraversare la barriera, convive con una comunità microbica vastissima, ospita cellule immunitarie e neuroni, produce ormoni e invia segnali a cervello, fegato, pancreas, muscolo e altri tessuti. Nessuna funzione, considerata da sola, ne spiega la centralità; è la loro integrazione a trasformare il tratto intestinale in un nodo fisiologico di primo piano.

La divulgazione definisce spesso l'intestino "secondo cervello". L'espressione ha avuto il merito di richiamare l'attenzione sul sistema nervoso enterico ma descrive soltanto una parte della realtà. L'intestino possiede anche funzioni endocrine, immunitarie, vascolari, metaboliche e meccaniche e ospita un ecosistema microbico complesso. La sua fisiologia nasce dal dialogo fra epitelio, matrice extracellulare, cellule stromali, microbiota, nervi, vasi e contenuto luminale.

Nel 2026 un consenso internazionale ha proposto di definire la salute intestinale come una normale funzione gastrointestinale in assenza di malattia gastrointestinale attiva e di sintomi capaci di compromettere la qualità di vita. La definizione ha un pregio pratico: impedisce di identificare la salute con un singolo biomarcatore o con una presunta firma ideale del microbiota. Funzione biologica ed esperienza clinica devono essere valutate insieme.

PARTE I – PERCHÉ L'INTESTINO PUÒ ESSERE CONSIDERATO UN ORGANO PRIMARIO

1. Che cosa significa “primario”

La parola “primario” diventerebbe fuorviante se significasse “più importante di tutti gli altri organi”. Qui indica invece una posizione strategica. Ogni organismo animale deve acquisire materia ed energia, mantenere un confine fra ambiente esterno e interno e rispondere a nutrienti, tossine, microrganismi e segnali fisici. L'apparato digerente riunisce queste necessità in una struttura specializzata.

L'intestino merita l'aggettivo “primario” anche perché converte senza sosta informazioni ambientali in risposte biologiche. Un pasto modifica secrezioni, motilità, ormoni, flussi sanguigni e substrati disponibili al microbiota; i prodotti microbici cambiano a loro volta l'attività dell'epitelio e dell'immunità. La funzione intestinale diventa così un sistema di traduzione fra ciò che arriva dall'ambiente e ciò che l'organismo decide di farne.

La sua centralità resta però inseparabile da una relazione reciproca con gli altri sistemi. Il cervello modifica motilità e sensibilità, il fegato elabora ciò che giunge dalla vena porta, il pancreas fornisce enzimi e ormoni, il sistema immunitario modula la mucosa e il muscolo influenza metabolismo e microbiota attraverso l'attività fisica. Un organo primario appartiene alla rete; non si colloca al di sopra di essa.

MESSAGGIO CHIAVE

La tesi del volume non è “tutto nasce dall'intestino”. La tesi è che l'intestino rappresenta una delle interfacce più antiche e integrate dell'organismo e partecipa alla regolazione sistemica attraverso molte vie reciprocamente connesse.

2. Ippocrate, l'intuizione storica e il rischio della citazione facile

La frase «tutte le malattie cominciano nell'intestino» viene tradizionalmente attribuita a Ippocrate ed è diventata tanto popolare da essere usata come prova storica di una tesi moderna. Una lettura rigorosa impone più cautela: l'attribuzione testuale non è certa e numerosi aforismi associati al nome di Ippocrate sono stati rielaborati nel corso dei secoli.

Il valore dell'aforisma è soprattutto concettuale. La medicina antica aveva già colto l'importanza della digestione, dell'alvo e del rapporto fra alimentazione e stato generale. La ricerca contemporanea ha aggiunto meccanismi allora sconosciuti: barriera epiteliale, immunità mucosale, sistema nervoso enterico, ormoni intestinali, metaboliti microbici e assi di comunicazione fra organi.

La scienza moderna non sostiene una causalità universale. Una frattura traumatica, una mutazione germinale oppure molte infezioni non “nascono” dall'intestino. In altri quadri il tratto intestinale



può agire come concausa, amplificatore o bersaglio secondario. L'aforisma conserva valore quando ricorda che la fisiologia digestiva non è separata dal resto dell'organismo; perde valore quando lo slogan sostituisce il ragionamento causale.

3. Haeckel e la Gastraea: la suggestione di un animale organizzato attorno all'intestino

Negli anni Settanta dell'Ottocento Ernst Haeckel formulò la teoria della Gastraea e immaginò un antenato degli animali pluricellulari simile a una gastrula: due strati cellulari organizzati intorno a una cavità digestiva dotata di un'apertura. Il modello cercava di collegare lo sviluppo embrionale alla storia evolutiva degli animali.

La suggestione della Gastraea nasce dal fatto che la digestione occupa il centro dell'organizzazione corporea. Una cavità interna destinata alla trasformazione del cibo può essere letta come una delle prime grandi innovazioni della vita animale. La digestione extracellulare consente infatti di trattare particelle e nutrienti in uno spazio specializzato e favorisce una maggiore divisione del lavoro fra cellule.

La biologia moderna non permette però di trasferire integralmente la teoria storica. Le omologie fra foglietti embrionali dei cnidari e dei bilateri sono più complesse di quanto Haeckel potesse conoscere e gli studi comparativi hanno proposto scenari differenti per l'origine del tubo digerente, della bocca e dell'ano. La Gastraea va letta come un modello storico fecondo, non come la ricostruzione fossile di un nostro antenato diretto.

Figura 1. Dalla funzione digestiva alla regionalizzazione del tubo digerente. La Gastraea è rappresentata come modello storico e non come sequenza evolutiva letterale.

FERMATI UN ATTIMO

La frase “deriviamo da un antico animale che era praticamente un intestino” può essere usata soltanto come immagine divulgativa. La formulazione scientificamente corretta parla di antichità evolutiva della funzione digestiva e di modelli gastrula-like, distinguendo questi concetti dalla ricostruzione filogenetica reale.

4. Dalla cavità digestiva al tubo passante

Negli animali più semplici la digestione può avvenire dentro le cellule oppure in cavità nelle quali ingresso del cibo ed eliminazione dei residui utilizzano la stessa apertura. Gli cnidari offrono un esempio classico di cavità gastrovascolare: una struttura che partecipa sia alla digestione sia alla distribuzione dei nutrienti.

La comparsa di un tubo digerente con bocca e ano separati ha prodotto un vantaggio organizzativo decisivo. Il contenuto può avanzare prevalentemente in una direzione e i diversi tratti possono specializzarsi. Acquisizione, triturazione, digestione, assorbimento, recupero di acqua ed



eliminazione diventano fasi coordinate di una stessa catena funzionale. La regionalizzazione crea inoltre microambienti differenti per pH, ossigeno, secrezioni e microbiota.

L'origine evolutiva di bocca e ano nei bilateri rimane discussa e il destino del blastoporo nelle diverse linee animali non racconta una storia unica. Emerge però con chiarezza l'antichità dei programmi genetici che organizzano il tratto digerente e la capacità dell'evoluzione di rimodellare una struttura di base in rapporto all'alimentazione e allo stile di vita.

5. Gastrulazione e intestino primitivo nell'embrione umano

Lo sviluppo embrionale offre un secondo argomento a favore della centralità organizzativa del tratto digerente. Durante la gastrulazione si formano i tre foglietti embrionali e si impostano assi corporei e programmi di differenziamento. Il successivo ripiegamento incorpora una parte del sacco vitellino e forma l'intestino primitivo, distinto in tratto anteriore, medio e posteriore.

L'endoderma contribuisce all'epitelio del tubo digerente e a numerose ghiandole associate. Fegato e pancreas derivano da evaginazioni endodermiche del tratto anteriore; il mesoderma forma buona parte della muscolatura liscia, del connettivo e dei vasi; le cellule della cresta neurale migrano lungo l'intestino e costruiscono gran parte del sistema nervoso enterico. La natura composita dell'organo compare dunque già durante lo sviluppo.

Embriologia ed evoluzione non vanno sovrapposte ricorrendo alla vecchia formula secondo cui l'ontogenesi ricapitolerebbe fedelmente la filogenesi. Le somiglianze fra sviluppo e storia evolutiva possono indicare continuità e vincoli, non trasformano l'embrione in una sequenza di antenati adulti. La gastrulazione mostra piuttosto quanto precocemente la costruzione di un "dentro" digestivo partecipi all'architettura del corpo.

Tabella 2. Intestino primitivo e principali derivati

Regione embrionale	Derivati gastrointestinali principali	Strutture associate
Intestino anteriore	Faringe, esofago, stomaco, duodeno prossimale	Fegato, vie biliari, pancreas; contributi alle vie respiratorie.
Intestino medio	Duodeno distale, digiuno, ileo, cieco, appendice, colon ascendente e parte del trasverso	Vascolarizzazione prevalentemente mesenterica superiore.
Intestino posteriore	Colon trasverso distale, discendente, sigma, retto superiore	Vascolarizzazione prevalentemente mesenterica inferiore; rapporti con cloaca embrionale.

6. Una tesi forte che richiede limiti chiari

L'antichità della funzione digestiva, il ruolo del tubo digerente nello sviluppo e la sua natura di interfaccia sostengono l'idea di un organo primario. Nessuno di questi argomenti dimostra una



superiorità gerarchica rispetto a cervello, cuore o sistema immunitario. La fisiologia dei mammiferi nasce dalla dipendenza reciproca fra sistemi altamente specializzati.

Una tesi scientificamente utile deve generare domande verificabili. Di fronte a una patologia sistemica occorre chiedere se esistano meccanismi intestinali plausibili e misurabili, quale sia la direzione causale, quali fattori confondenti intervengano e se correggere la funzione intestinale migliori realmente un esito clinico rilevante. Porre le domande in questo ordine riduce il rischio di attribuire ogni disturbo alla “disbiosi” o alla “permeabilità”.

Ne deriva una regola utile per tutto il volume: quanto maggiore è la distanza fra intestino e organo bersaglio, tanto maggiore deve essere la precisione nel distinguere associazione, meccanismo e prova clinica. Gli assi sistemici descrivono reti di comunicazione reali; il loro peso terapeutico cambia però da una malattia all'altra.

MESSAGGI CHIAVE

- La funzione digestiva è evolutivamente antica.
- La Gastraea è un modello storico, non un antenato umano dimostrato.
- L'intestino primitivo partecipa precocemente all'organizzazione embrionale.
- “Primario” indica centralità funzionale e di interfaccia, non superiorità gerarchica.



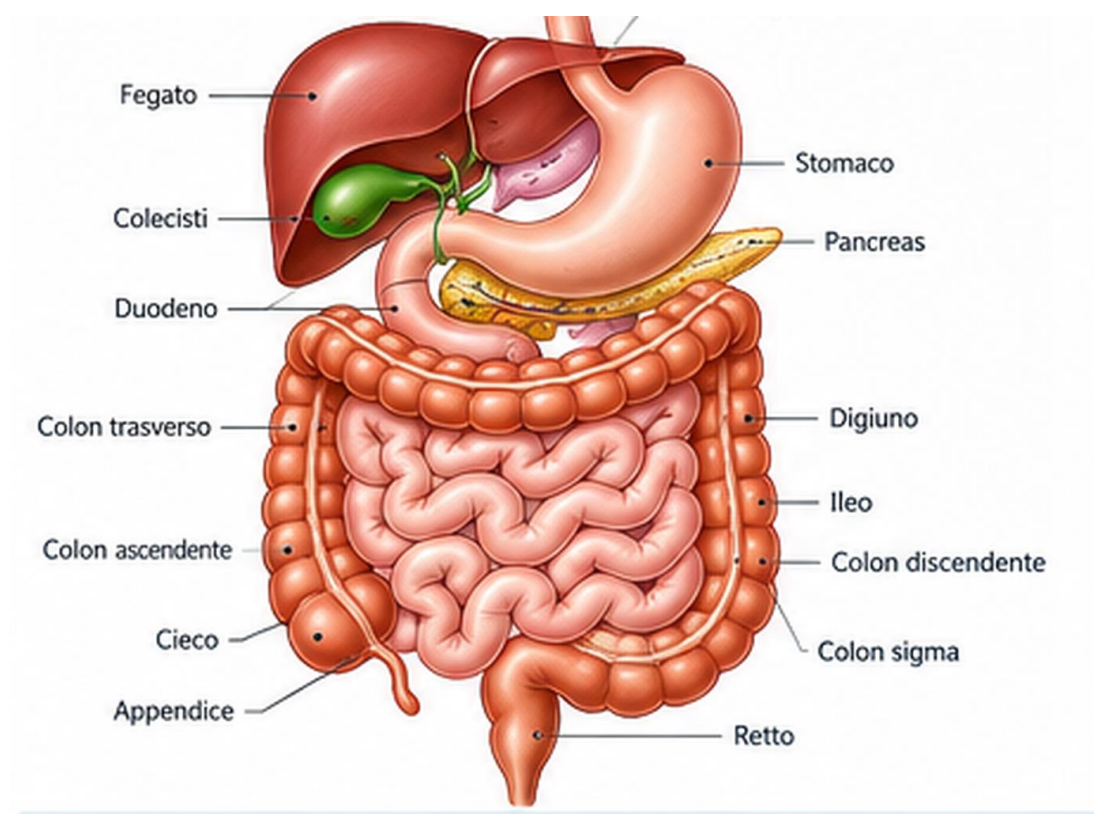
PARTE II – ARCHITETTURA E FISIOLOGIA: UN TUBO CHE NON È MAI SOLTANTO UN TUBO

7. Un organo lungo, regionale e specializzato

Il tratto gastrointestinale presenta una continuità anatomica ma non una uniformità funzionale. Stomaco, duodeno, digiuno, ileo e colon espongono il contenuto a pH, enzimi, sali biliari, concentrazioni di ossigeno, tempi di transito e densità microbiche differenti. Ogni segmento costituisce un microambiente con una propria combinazione di cellule, trasportatori e funzioni.

La parete mantiene un piano organizzativo comune. Mucosa, sottomucosa, tonaca muscolare e sierosa oppure avventizia costruiscono strati che permettono assorbimento, difesa, motilità e collegamento meccanico con il resto del corpo. Nella mucosa l'epitelio si rinnova rapidamente; nella lamina propria si trovano vasi, cellule immunitarie, fibroblasti e matrice extracellulare; nei plessi nervosi si integrano riflessi locali.

La regionalizzazione impedisce di parlare dell'"intestino" come se fosse un'unica provetta. Un risultato ottenuto sul colon non descrive necessariamente il tenue; un campione fecale rappresenta soprattutto ciò che raggiunge il tratto distale e non ricostruisce automaticamente l'ecosistema della mucosa ileale oppure duodenale.



Anatomia generale dell'apparato digerente. La regionalizzazione anatomica corrisponde a differenti funzioni digestive, assorbitive, immunitarie e microbiche.

Tabella 3. Specializzazione funzionale dei principali segmenti gastrointestinali

Segmento	Funzioni dominanti	Aspetti distintivi
Stomaco	Deposito, acidificazione, digestione proteica iniziale, controllo dello svuotamento.	Acido, pepsina, barriera mucosa, segnali di gastrina e ghrelina.
Duodeno	Neutralizzazione, miscelazione con bile ed enzimi pancreatici.	Snodo fra stomaco, pancreas, fegato e intestino.
Digiuno	Assorbimento di molti nutrienti e acqua.	Ampia superficie assorbente e trasporto rapido.
Ileo	Recupero di sali biliari, assorbimento di vitamina B12 (cobalamina) e nutrienti residui.	Importante dialogo immunitario e crescente densità microbica.
Colon	Recupero di acqua ed elettroliti, fermentazione, formazione delle feci.	Altissima densità microbica, muco più strutturato, assorbimento di acidi grassi a catena corta (short-chain fatty acids, SCFA).



Tabella 3A. Geografia funzionale dell'assorbimento: sedi prevalenti e significato clinico

Distretto	Assorbimenti / processi prevalenti	Significato funzionale
Duodeno e digiuno prossimale	Ferro, calcio e numerosi micronutrienti; avvio dell'assorbimento intensivo.	Acidità gastrica, bile e funzione pancreatica condizionano la biodisponibilità.
Digiuno	Gran parte di glucidi, aminoacidi, lipidi, acqua e vitamine idrosolubili.	Principale distretto assorbente, con ampia superficie e numerosi trasportatori.
Ileo terminale	Vitamina B12 legata al fattore intrinseco e sali biliari; nutrienti residui.	Malattia o resezione ileale può favorire carenza di B12 e malassorbimento degli acidi biliari.
Colon	Acqua ed elettroliti; SCFA prodotti dalla fermentazione microbica.	Contribuisce a consistenza fecale, nutrizione dei colonociti e omeostasi della barriera.

8. Il lume è “fuori” dal corpo? Una semplificazione utile, con cautela

Il lume gastrointestinale comunica con l'ambiente esterno attraverso bocca e ano. Per questo motivo viene spesso descritto come uno spazio topologicamente esterno all'organismo.

L'immagine aiuta a comprendere la funzione della barriera: cibo, microrganismi e antigeni possono trovarsi a pochi micrometri dal sangue senza appartenere ancora all'ambiente interno.

La metafora non deve però cancellare la complessità. Il lume viene continuamente modificato da secrezioni, enzimi, bile, muco e attività microbica. Non è un ambiente esterno indisturbato ma uno spazio biologicamente costruito dall'ospite. La barriera stessa non è un muro passivo: decide quali molecole attraversano, in quale forma e con quali segnali associati.

Leggere l'alimentazione da questa prospettiva cambia il significato stesso di “nutriente”. Una molecola non influenza l'organismo soltanto dopo l'ingresso nel sangue: già nel lume può attivare recettori, cellule enteroendocrine, riflessi nervosi e comunità microbiche. Il cibo comincia a inviare informazioni prima ancora dell'assorbimento.

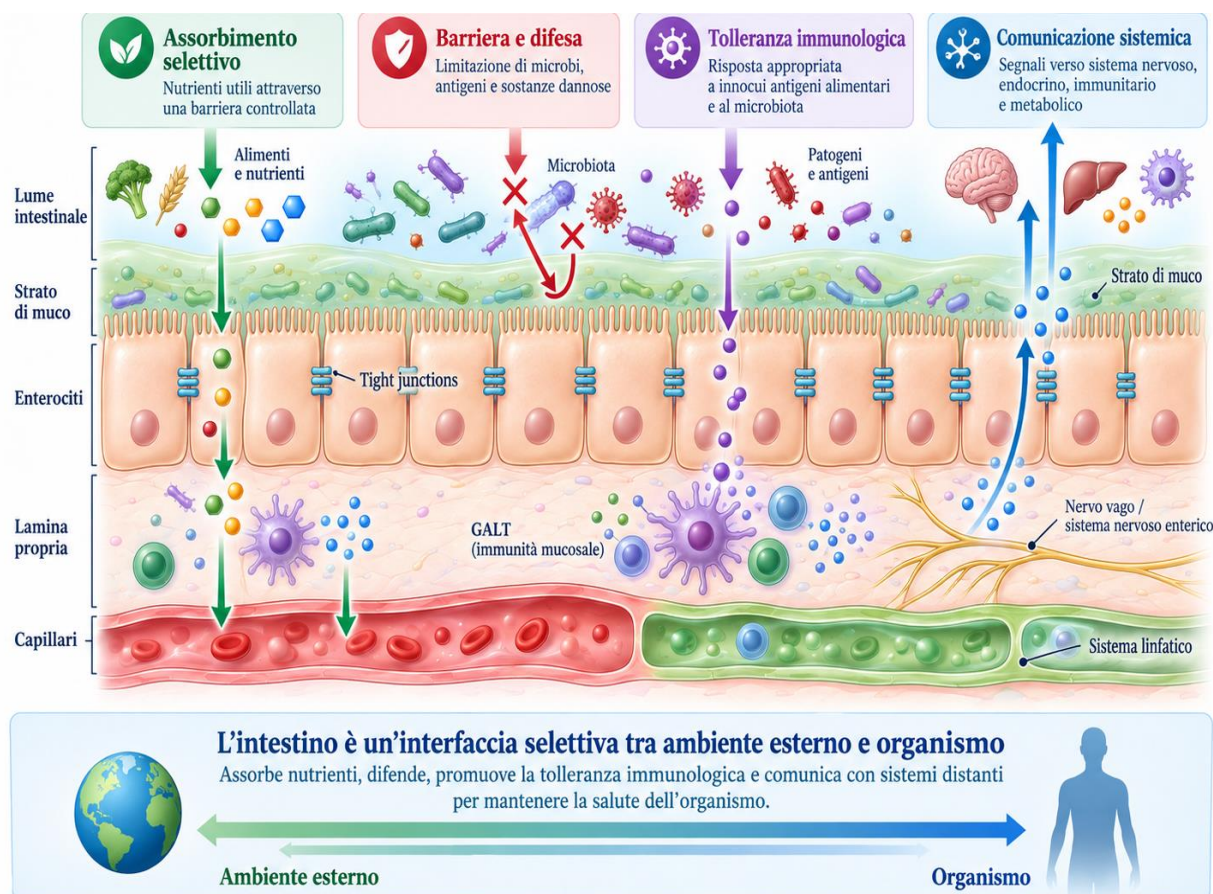


Figura 2. L'intestino agisce come interfaccia selettiva fra lume e ambiente interno. Nutrienti, microbiota e antigeni incontrano epitelio, matrice, immunità, nervi e microcircolo.

9. Motilità: trasportare, mescolare, pulire

La motilità intestinale alterna schemi diversi in relazione al segmento e allo stato alimentare oppure interdigestivo. La peristalsi favorisce la progressione del contenuto; la segmentazione aumenta il contatto con la superficie assorbente; movimenti propulsivi del colon organizzano il trasporto fecale. Il sistema non cerca la velocità massima ma un equilibrio fra avanzamento, miscelazione e tempo di contatto.

Durante il digiuno compare il complesso motorio migrante, una sequenza ciclica di attività che attraversa stomaco e tenue e contribuisce a spostare residui e secrezioni. Il fenomeno non è un "lavaggio" magico né richiede una soglia identica per tutti; pasti frequenti interrompono la fase interdigestiva mentre motilità, farmaci, neuropatie e condizioni metaboliche possono modificarla.

La motilità dipende da muscolatura liscia, cellule interstiziali di Cajal, sistema nervoso enterico, segnali autonomici, ormoni e proprietà fisiche del contenuto. Per questo stipsi, diarrea, gonfiore e dolore possono derivare da combinazioni differenti di transito, sensibilità viscerale, secrezione e fermentazione.



10. Digestione: un pasto misto è la condizione normale

Dalla bocca all'intestino

La digestione dell'amido comincia nella bocca con l'amilasi salivare; quella delle proteine inizia nello stomaco; la digestione dei grassi avviene soprattutto nell'intestino tenue con l'intervento della bile e delle lipasi pancreatiche. Duodeno e digiuno ricevono contemporaneamente nutrienti diversi e dispongono di sistemi enzimatici adatti a gestire pasti misti.

La vecchia regola che vieta di "combinare più proteine" o di associare carboidrati e proteine perché richiederebbero ambienti digestivi incompatibili non trova un solido fondamento fisiologico. Del resto la maggior parte degli alimenti naturali contiene già più macronutrienti nello stesso tempo.

Quando una combinazione può comunque creare problemi

Reflusso, gastroparesi, sindrome dell'intestino irritabile o ridotta tolleranza ai grassi possono rendere più difficili pasti abbondanti o ricchi di grassi e fibre. In questi casi contano quantità, velocità di svuotamento gastrico, fermentazione e sensibilità individuale; le spiegazioni basate su incompatibilità universali fra alimenti sono troppo semplici.

Anche bere durante il pasto rientra nella fisiologia normale. Chi soffre di reflusso può talvolta tollerare meglio volumi più contenuti; nelle persone sane l'acqua non annulla l'acidità gastrica e non blocca la digestione.

L'organizzazione della digestione mostra il carattere cooperativo dell'apparato: stomaco, pancreas, fegato, vie biliari e intestino funzionano come un sistema. Una difficoltà digestiva non va attribuita automaticamente a una sola secrezione oppure a una presunta "incompatibilità" fra alimenti.

11. Assorbimento: trasformare il gradiente in nutrimento

L'assorbimento richiede trasportatori specifici e gradienti ionici. Glucosio e galattosio entrano nell'enterocita soprattutto attraverso il cotrasportatore sodio-glucosio 1 (sodium-glucose cotransporter 1, SGLT1) insieme al sodio; il fruttosio utilizza prevalentemente il trasportatore del glucosio 5 (glucose transporter 5, GLUT5); di- e tripeptidi possono attraversare la membrana apicale mediante il trasportatore di peptidi 1 (peptide transporter 1, PEPT1). Gli aminoacidi dispongono di più sistemi di trasporto, adattati a caratteristiche chimiche differenti.

I lipidi seguono una strada diversa. I sali biliari favoriscono la formazione di micelle, gli acidi grassi e i monoacilgliceroli entrano negli enterociti e vengono riassemblati in trigliceridi; i chilomicroni raggiungono inizialmente la linfa. La vitamina B12 (cobalamina) richiede fattore intrinseco e recettori dell'ileo terminale, mentre i sali biliari vengono in gran parte riassorbiti nello stesso tratto e ritornano al fegato attraverso la circolazione enteroepatica.

La specializzazione regionale spiega perché una resezione oppure una malattia localizzata possano produrre carenze selettive. L'interpretazione clinica deve conoscere la geografia



dell'assorbimento: non basta dire che "l'intestino non assorbe". Bisogna identificare quale tratto, quale substrato e quale meccanismo risultino compromessi.

12. Acqua, elettroliti e pH: la fisiologia invisibile

Ogni giorno il tratto gastrointestinale gestisce non soltanto i liquidi ingeriti ma anche un grande volume di secrezioni endogene. La maggior parte dell'acqua viene riassorbita nel tenue e nel colon seguendo gradienti osmotici generati dal trasporto di soluti. Sodio, cloro, bicarbonato e potassio vengono assorbiti oppure secreti secondo il segmento e lo stato fisiologico.

La Na^+/K^+ -ATPasi basolaterale mantiene bassa la concentrazione intracellulare di sodio e crea il gradiente che alimenta numerosi trasporti secondari. Il principio è clinicamente evidente nella soluzione reidratante orale: il cotrasporto sodio-glucosio resta funzionale in molte diarree secretorie e permette di recuperare acqua anche quando la secrezione intestinale è aumentata.

Canali come il regolatore della conduttanza transmembrana della fibrosi cistica (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator, CFTR) partecipano alla secrezione di cloro e bicarbonato. La regolazione ionica influenza idratazione del muco, pH, attività enzimatica e volume delle feci. Disturbi del trasporto possono modificare contemporaneamente assorbimento, barriera e composizione dell'habitat microbico.

13. Cellule staminali e turnover: una barriera che si ricostruisce continuamente

L'epitelio intestinale possiede uno dei turnover più rapidi dell'organismo. Le cellule staminali delle cripte generano progenitori che proliferano, si differenziano e migrano lungo l'asse cripta-villo oppure verso la superficie del colon. Molte cellule epiteliali mature vengono sostituite nell'arco di pochi giorni, mentre popolazioni specializzate seguono tempi differenti.

Il rinnovo richiede un equilibrio preciso. Se la proliferazione è insufficiente, la barriera perde capacità riparativa; se i segnali proliferativi diventano incontrollati, aumenta il rischio di trasformazione neoplastica. Vie come Wnt, Notch e le proteine morfogenetiche dell'osso (bone morphogenetic proteins, BMP) e segnali della nicchia stromale coordinano identità e destino cellulare.

Nutrienti, microbiota, infiammazione, ischemia, farmaci e invecchiamento possono modificare la nicchia staminale. Parlare di "rigenerazione intestinale" ha senso soltanto se si specifica quale processo si intende sostenere: turnover epiteliale, riparazione dopo danno, integrità del muco, funzione mitocondriale oppure controllo dell'infiammazione.

Tabella 4. Principali cellule dell'epitelio intestinale

Cellula	Funzione prevalente	Rilevanza sistemica
Enterocita	Assorbimento, trasporto ionico, barriera.	Gestisce nutrienti e comunica con immunità e microbiota.



Cellula	Funzione prevalente	Rilevanza sistemica
Cellula caliciforme	Produzione di mucine.	Separa fisicamente microbiota ed epitelio.
Cellula di Paneth	Peptidi antimicrobici e supporto della nicchia staminale.	Contribuisce all'ecologia delle cripte e alla difesa innata.
Cellula enteroendocrina	Sensing luminale e secrezione di ormoni.	Collega nutrienti a pancreas, cervello, motilità e appetito.
Cellula M	Campionamento antigenico nelle placche di Peyer.	Facilita sorveglianza e risposta immunitaria mucosale.
Cellula tuft	Chemosensing e segnali immunitari.	Partecipa soprattutto a circuiti di difesa e rimodellamento mucosale.

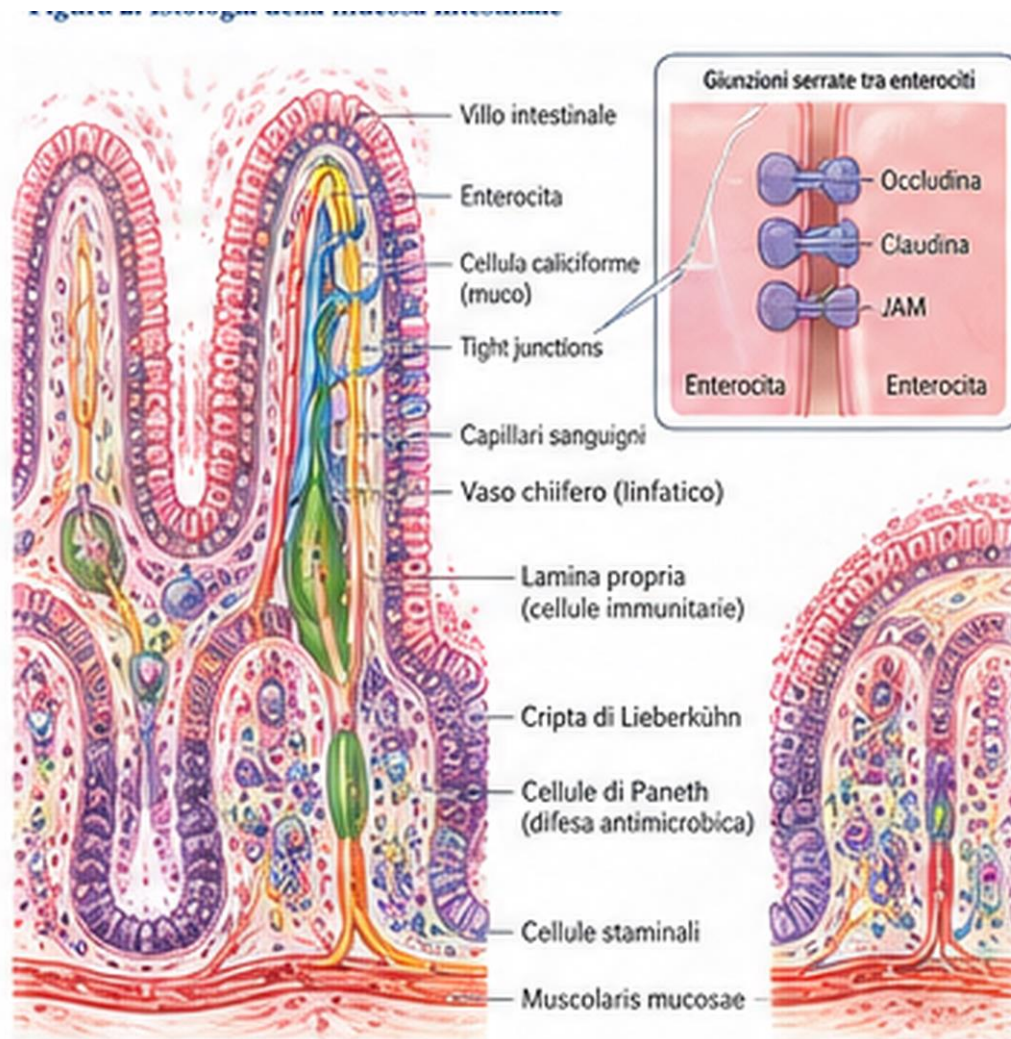


PARTE III – BARRIERA, MATRICE EXTRACELLULARE E IMMUNITÀ

14. La barriera intestinale è un sistema multilivello

Una barriera multilivello, non un semplice filtro

La barriera intestinale separa un lume densamente popolato e ricco di antigeni dai tessuti dell'ospite senza impedire l'assorbimento dei nutrienti. La sua funzione nasce dall'integrazione di più livelli: muco e glicocalice, epitelio, giunzioni intercellulari, immunoglobuline A secretorie (IgA), peptidi antimicrobici, cellule di Paneth e caliciformi, immunità della lamina propria, microcircolo e microbiota. Il tenue e il colon adottano inoltre strategie diverse. Nel tenue il carico batterico è relativamente più basso e assumono particolare importanza peptidi antimicrobici e rapida sostituzione epiteliale; nel colon la densità microbica è molto maggiore e la separazione fisica offerta dal doppio strato mucoso acquista un peso decisivo (Wakabayashi et al., 2026).



Architettura della mucosa intestinale. Villi, cripte, enterociti, cellule caliciformi e di Paneth, lamina propria e microcircolo formano un'unità strutturale e funzionale.

Permeabilità fisiologica e vie di passaggio

La permeabilità non è sinonimo di danno. Una barriera sana deve essere selettivamente permeabile. Le molecole possono attraversare l'epitelio per via transcellulare oppure per via paracellulare. Nel compartimento paracellulare si distinguono almeno tre modalità: la pore pathway, regolata soprattutto da specifiche claudine e adatta a piccoli ioni e soluti; la leak pathway, che consente il passaggio di molecole più grandi attraverso modificazioni controllate delle tight junctions; la unrestricted pathway, che compare quando esiste una vera soluzione di continuità dell'epitelio per erosione, apoptosi o ulcerazione. Parlare genericamente di "permeabilità" senza specificare quale via sia alterata può nascondere meccanismi biologici molto diversi (Saha, Zhou e Turner, 2025).

Le tight junctions non costituiscono una cerniera immobile. Claudine, occludina, proteine zonula occludens (ZO) e citoscheletro di actomiosina formano un complesso dinamico che risponde a nutrienti, citochine, mediatori nervosi e segnali microbici. Alcune claudine, come claudina-2, aumentano la conduttanza di piccoli cationi e acqua; altre contribuiscono maggiormente alla funzione di sigillo. Vie come quella mediata dalla chinasi della catena leggera della miosina



(myosin light-chain kinase, MLCK) e dall'actomiosina possono modificare l'apertura della leak pathway durante l'infiammazione. Questa regolazione spiega perché una maggiore permeabilità possa essere reversibile in alcune condizioni e strutturalmente più grave in altre.

Microbiota, muco e metabolismo dei colonociti

Il microbiota partecipa alla barriera attraverso meccanismi che non dipendono soltanto dalla presenza o assenza di singoli taxa. I produttori di acidi grassi a catena corta (short-chain fatty acids, SCFA) alimentano reti metaboliche nelle quali il butirrato rappresenta un combustibile importante per i colonociti. La sua ossidazione mitocondriale aumenta il consumo locale di ossigeno e contribuisce a mantenere l'ipossia fisiologica della mucosa, condizione che sfavorisce l'espansione di molti anaerobi facoltativi. SCFA e derivati del triptofano possono inoltre modulare espressione delle tight junctions, produzione di muco, linfociti T regolatori (Treg), recettori come il recettore degli idrocarburi arilici (aryl hydrocarbon receptor, AhR) e programmi epigenetici. Il microbiota influenza la barriera attraverso metabolismo, competizione ecologica e dialogo immunitario.

La relazione è bidirezionale. Se l'epitelio perde efficienza ossidativa oppure l'infiammazione modifica ossigeno, nitrati, muco e disponibilità di nutrienti, l'habitat seleziona comunità differenti. Una "disbiosi" può perciò favorire il danno di barriera oppure esserne una conseguenza. La semplice associazione tra un profilo fecale e una maggiore permeabilità non dimostra la direzione causale.

Che cosa significa realmente "leaky gut"

L'espressione "leaky gut" indica in modo divulgativo un aumento della permeabilità intestinale oppure, in senso più ampio, una disfunzione della barriera. L'aumento della permeabilità è un fenomeno fisiopatologico reale e misurabile in numerose condizioni; la cosiddetta "leaky gut syndrome" non costituisce invece una diagnosi clinica autonoma universalmente definita e non dispone di criteri diagnostici validati. Sovrapporre i due concetti crea confusione (Camilleri, 2019; Lacy, Wise e Cangemi, 2024).

Le evidenze più solide di alterazione della barriera riguardano malattie nelle quali esiste un danno mucosale o una regolazione anomala ben documentata, come celiachia e malattie infiammatorie intestinali (inflammatory bowel disease, IBD). Anche gastroenteriti, danno da farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS), abuso di alcol, ischemia, cirrosi e condizioni critiche possono aumentare la permeabilità. L'esercizio di endurance molto intenso, soprattutto quando si associa a calore, disidratazione e ridotta perfusione splanchnica, può produrre un aumento transitorio. Nella sindrome dell'intestino irritabile (irritable bowel syndrome, IBS), nell'obesità, nel diabete tipo 2 e in varie condizioni extraintestinali sono state osservate associazioni in sottogruppi; la loro entità e il loro significato causale sono però molto più eterogenei.

Dalla barriera alla circolazione: traslocazione microbica ed endotossiemia

Quando la separazione tra lume e tessuti diventa meno efficace, componenti microbiche possono raggiungere la lamina propria e in determinate condizioni il circolo portale o sistemico. Il



lipopolisaccaride (lipopolysaccharide, LPS), i peptidoglicani, la flagellina e altri pattern molecolari attivano recettori dell'immunità innata. La proteina legante il lipopolisaccaride (lipopolysaccharide-binding protein, LBP) e CD14 solubile (soluble CD14, sCD14) possono riflettere l'esposizione dell'ospite a prodotti batterici, mentre l'LPS circolante viene spesso utilizzato negli studi sull'endotossiemia metabolica. Questi marcatori non misurano però direttamente la permeabilità epiteliale e risentono di infiammazione, clearance epatica, tecnica analitica e altri fattori. La barriera vascolare intestinale aggiunge inoltre un secondo livello di controllo tra mucosa e circolo portale.

Come si misura la permeabilità intestinale

Nessun esame descrive da solo l'intera barriera. Le sonde ingerite valutano soprattutto il passaggio epiteliale in segmenti specifici; le biopsie studiate in camere di Ussing forniscono informazioni funzionali ex vivo; la microscopia endoscopica confocale può visualizzare fenomeni di leakage in vivo in contesti selezionati. I biomarcatori ematici o fecali restano misure indirette e devono essere interpretati in base a ciò che misurano realmente (Perez-Diaz-Del-Campo et al., 2023).

Zonulina: un esempio di come un biomarcatore possa essere sovrainterpretato

La zonulina è stata proposta come regolatore reversibile delle giunzioni serrate ed è stata identificata con la pre-aptoglobina 2. Il problema clinico riguarda soprattutto la misura: studi analitici hanno mostrato che alcuni saggi immunoassorbenti legati a enzima (enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA) commerciali largamente impiegati come "test della zonulina" non riconoscono in modo specifico la pre-aptoglobina 2 e possono rilevare altre proteine. Un valore isolato di zonulina sierica o fecale non permette di diagnosticare in modo affidabile un aumento della permeabilità intestinale (Scheffler et al., 2018).

"Aumentata permeabilità intestinale" e "leaky gut syndrome" non sono sinonimi. La prima descrive un fenomeno biologico misurabile con metodi che dipendono dalla sede e dalla via di passaggio; la seconda viene spesso utilizzata come etichetta diagnostica molto più ampia di quanto consentano le evidenze. Un sintomo come gonfiore, stanchezza o dolore addominale non dimostra da solo un difetto di barriera.

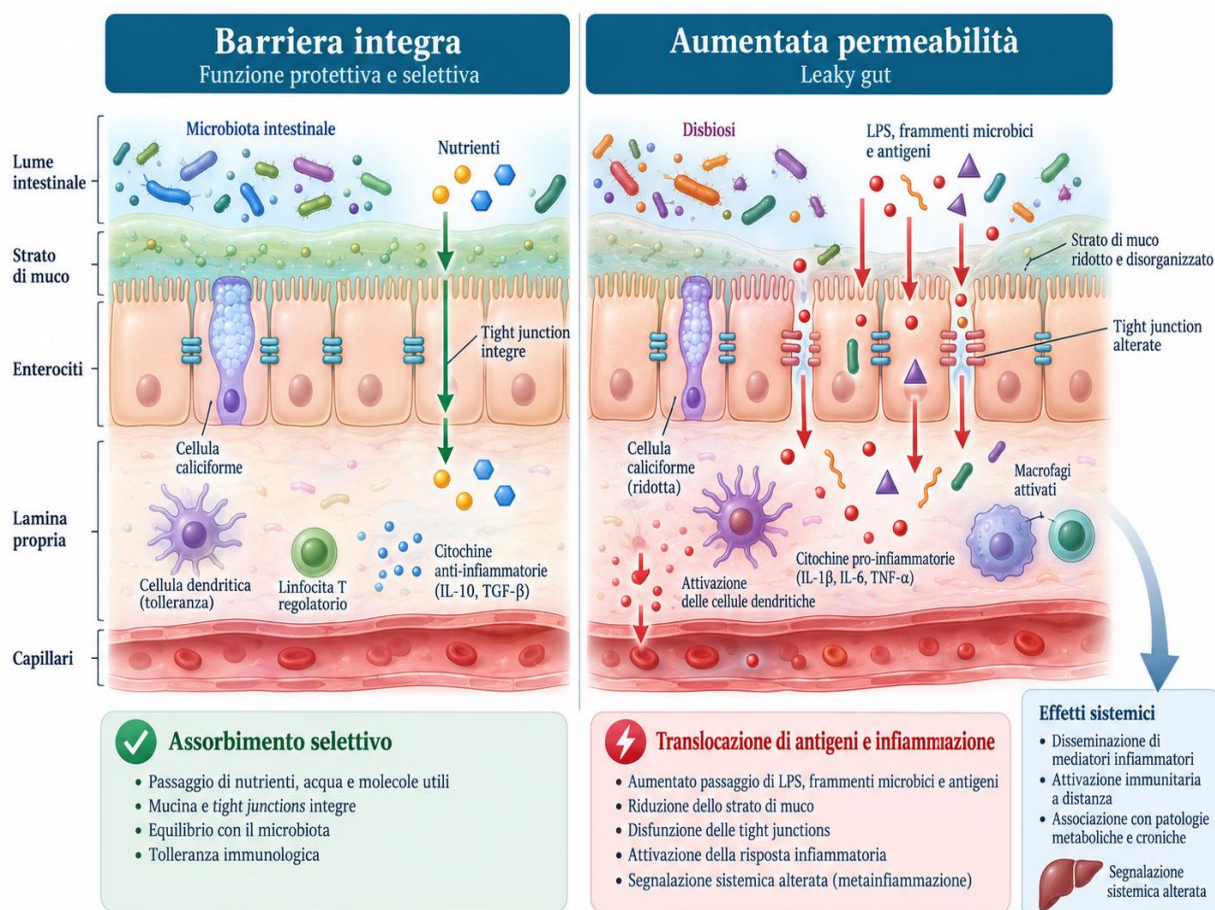


Figura 2A. Barriera intestinale integra e aumento della permeabilità. La riduzione del muco e l'alterazione delle tight junctions possono favorire il passaggio di antigeni e componenti microbiche verso la lamina propria, con attivazione immunitaria locale e, in specifici contesti, segnali sistemici.

Tabella 5A. Aumentata permeabilità intestinale: cause, meccanismi e limiti interpretativi

Fattore	Meccanismo	Effetto sulla barriera	Letture clinica
Celiachia attiva	Risposta immune al glutine	Atrofia villare e alterazione delle giunzioni	La diagnosi richiede il percorso specifico; la permeabilità non basta.
IBD	Infiammazione, erosioni o ulcerazioni	Danno strutturale e maggiore permeabilità	Il significato dipende dall'attività di malattia.
FANS	Riduzione delle prostaglandine e danno mucosale	Vulnerabilità epiteliale	Rischio influenzato da dose, durata ed età.
Alcol in eccesso	Danno epiteliale e stress ossidativo	Aumento variabile	Effetto dose-dipendente.
Infezioni enteriche	Tossine e infiammazione	Alterazione transitoria o strutturale	Meccanismo e durata dipendono dal patogeno.
Endurance estremo + calore	Ipertermia e ipoperfusione splanchnica	Aumento spesso transitorio	Idratazione, durata e intensità modificano il rischio.
Ischemia / malattia critica	Ridotta perfusione e infiammazione sistemica	Danno anche severo	Va trattata la causa sistemica.
Stress prolungato / sonno insufficiente	Modulazione autonoma, endocrina e immunitaria	Possibile vulnerabilità in alcuni contesti	Non dimostra da solo una leaky gut.

Tabella 5. Livelli della barriera intestinale

Livello	Componenti	Funzione
Luminale	Microbiota, metaboliti, pH, bile, contenuto alimentare.	Determina il primo ambiente di esposizione.



Livello	Componenti	Funzione
Pre-epiteliale	Muco, glicocalice, IgA, peptidi antimicrobici.	Riduce il contatto diretto fra epitelio e carico microbico.
Epiteliale	Cellule, tight junctions, trasportatori, turnover.	Selettività, assorbimento e barriera fisica.
Sottoepiteliale	Lamina propria, cellule immunitarie, matrice extracellulare (matrice extracellulare (MEC)), nervi, vasi.	Sorveglianza, riparazione e regolazione.
Vascolare / linfatico	Endotelio, barriera vascolare intestinale, drenaggio linfatico.	Controlla il passaggio verso circolo portale e sistema linfatico.

FERMATI UN ATTIMO

“Permeabilità intestinale” descrive un fenomeno misurabile. “Leaky gut syndrome” viene invece spesso usata come etichetta molto più ampia e non possiede criteri diagnostici universalmente validati. Gonfiore, stanchezza oppure dolore non dimostrano da soli un difetto di barriera.

15. Muco, glicocalice e difesa chimica

Il muco non rappresenta una pellicola inerte. Le mucine formano una rete idratata che intrappola molecole e microrganismi, ospita immunoglobuline A (IgA) e molecole antimicrobiche e crea una distanza fisica fra microbiota ed epitelio. Nel colon la separazione è particolarmente importante perché la densità microbica è elevatissima.

Il muco del colon: separare senza isolare

Nel colon, soprattutto nei tratti distali, il muco tende a organizzarsi in una componente interna più densa e poco colonizzata e in una componente esterna più accessibile ai microrganismi.

L'organizzazione cambia lungo il colon e con lo stato fisiologico; resta però decisiva la distanza fisica fra microbiota ed epitelio, che limita l'esposizione immunitaria senza interrompere il dialogo metabolico.

Il glicocalice riveste la superficie apicale delle cellule e partecipa al riconoscimento, alla protezione e all'interazione con il contenuto luminale. Le cellule di Paneth del tenue rilasciano defensine e altri peptidi; le cellule caliciformi producono mucine; l'epitelio stesso può rispondere a segnali microbici regolando la propria difesa.



La qualità del muco dipende da sintesi proteica, glicosilazione, idratazione, ioni, microbiota e stato infiammatorio. Una strategia di supporto non può ridursi al concetto di “rivestire” l'intestino con un prodotto. L'organismo deve produrre e rinnovare attivamente la barriera pre-epiteliale.

16. Tight junctions: sigillare senza bloccare

Le giunzioni serrate comprendono claudine, occludina, molecole di adesione giunzionale (junctional adhesion molecules, JAM) e strutture di ancoraggio come zonula occludens-1 (ZO-1). Queste proteine interagiscono con il citoscheletro e regolano il passaggio paracellulare. La barriera può cambiare permeabilità in modo dinamico senza necessariamente essere lesionata.

Le citochine, i segnali redox, la chinasi della catena leggera della miosina (myosin light-chain kinase, MLCK), i mediatori nervosi e alcuni metaboliti microbici modificano l'organizzazione delle giunzioni. Un aumento reversibile della via paracellulare non equivale a erosione epiteliale. Il danno strutturale con perdita di cellule e ulcerazione rappresenta un livello biologico differente e richiede un'interpretazione diversa.

Il linguaggio clinico deve distinguere regolazione funzionale, alterazione persistente e danno anatomico. Tenere separati questi livelli evita di usare la stessa etichetta per una celiachia attiva, per l'aumento transitorio della permeabilità durante esercizio intenso al caldo e per un episodio di gonfiore post-prandiale.

17. Matrice extracellulare, fibroblasti e barriera vascolare

Sotto l'epitelio si trova una matrice extracellulare dinamica formata da collagene, laminine, proteoglicani e numerose proteine del matrisoma. La matrice extracellulare (MEC) organizza la nicchia cellulare, trasmette forze e segnali e influenza proliferazione, differenziamento e migrazione. L'intestino conferma un principio sviluppato negli altri volumi della collana: la struttura extracellulare partecipa alla funzione.

I fibroblasti e altre cellule stromali non producono soltanto “impalcatura”. Essi rilasciano segnali che regolano cellule staminali, immunità e riparazione. Durante l'infiammazione cronica il rimodellamento può diventare fibrotico, come accade in alcune forme di malattia di Crohn. La stessa matrice può modificare rigidità tissutale e meccano-trasduzione.

La barriera non termina inoltre alla membrana basale. Il microcircolo e l'endotelio intestinale regolano ciò che raggiunge la circolazione portale; i vasi linfatici trasportano lipidi e cellule immunitarie. Epitelio, MEC e componente vascolare costituiscono livelli consecutivi di controllo, collegati ma non intercambiabili.

18. L'intestino come grande organo immunitario

Il sistema immunitario deve distinguere tra patogeni, commensali e antigeni alimentari senza disattivare la propria capacità di difesa. Il microbiota partecipa a questa educazione attraverso metaboliti e componenti cellulari che influenzano cellule dendritiche, linfociti T regolatori (Treg), linfociti T helper 17 (Th17), macrofagi e produzione di immunoglobuline A (IgA). Gli acidi grassi a



catena corta (short-chain fatty acids, SCFA), soprattutto il butirrato, possono favorire programmi regolatori e modificare l'espressione genica tramite meccanismi epigenetici.

Il lipopolisaccaride (lipopolysaccharide, LPS) proveniente da batteri Gram-negativi rappresenta uno dei segnali più studiati. Una maggiore esposizione sistemica a componenti microbiche può accompagnare alterazioni della barriera e contribuire alla cosiddetta endotossiemia metabolica. Il modello è utile quando resta ancorato a meccanismi misurabili; diventa fuorviante quando ogni stato infiammatorio viene ricondotto genericamente a "tossine intestinali".

Il tessuto linfoide associato all'intestino comprende placche di Peyer, follicoli isolati, linfociti intraepiteliali e un'enorme popolazione di cellule nella lamina propria. Il compito è paradossale: reagire con forza ai patogeni e nello stesso tempo tollerare alimenti e microrganismi compatibili con l'ospite.

Cellule dendritiche, macrofagi, linfociti T, cellule B e cellule linfoide innate ricevono segnali dall'epitelio e dal microbiota. Le immunoglobuline A secretorie (IgA) possono limitare l'adesione microbica senza produrre una risposta infiammatoria distruttiva. La salute mucosale richiede una difesa capace di discriminare e non un'attivazione immunitaria massima.

19. Tolleranza orale: imparare a non combattere il cibo

Ogni pasto espone il sistema immunitario a una quantità enorme di proteine estranee. Se l'organismo trattasse ogni molecola alimentare come un patogeno, l'alimentazione sarebbe incompatibile con la vita. La tolleranza orale comprende processi attraverso i quali l'antigene viene presentato in un contesto che favorisce regolazione anziché infiammazione.

Le cellule dendritiche mucosali, i linfociti T regolatori, metaboliti come gli acidi grassi a catena corta (short-chain fatty acids, SCFA) e segnali epiteliali partecipano a questo equilibrio. La composizione del microbiota durante le prime fasi di vita può contribuire alla maturazione immunitaria ma nessun singolo profilo microbico garantisce protezione dalle allergie.

La perdita di tolleranza segue meccanismi differenti nelle diverse malattie. Celiachia, allergie mediate da immunoglobuline E (IgE) e malattie infiammatorie intestinali non devono essere riunite sotto una generica etichetta di "intolleranza". La precisione diagnostica protegge da eliminazioni alimentari inutili e da spiegazioni troppo semplici.

MESSAGGI CHIAVE

- La barriera è selettiva e dinamica, non un muro.
- matrice extracellulare (MEC), vasi, nervi e immunità fanno parte della barriera estesa.
- L'immunità intestinale deve difendere e tollerare nello stesso tempo.
- Un biomarcatore isolato non descrive l'intera integrità intestinale.



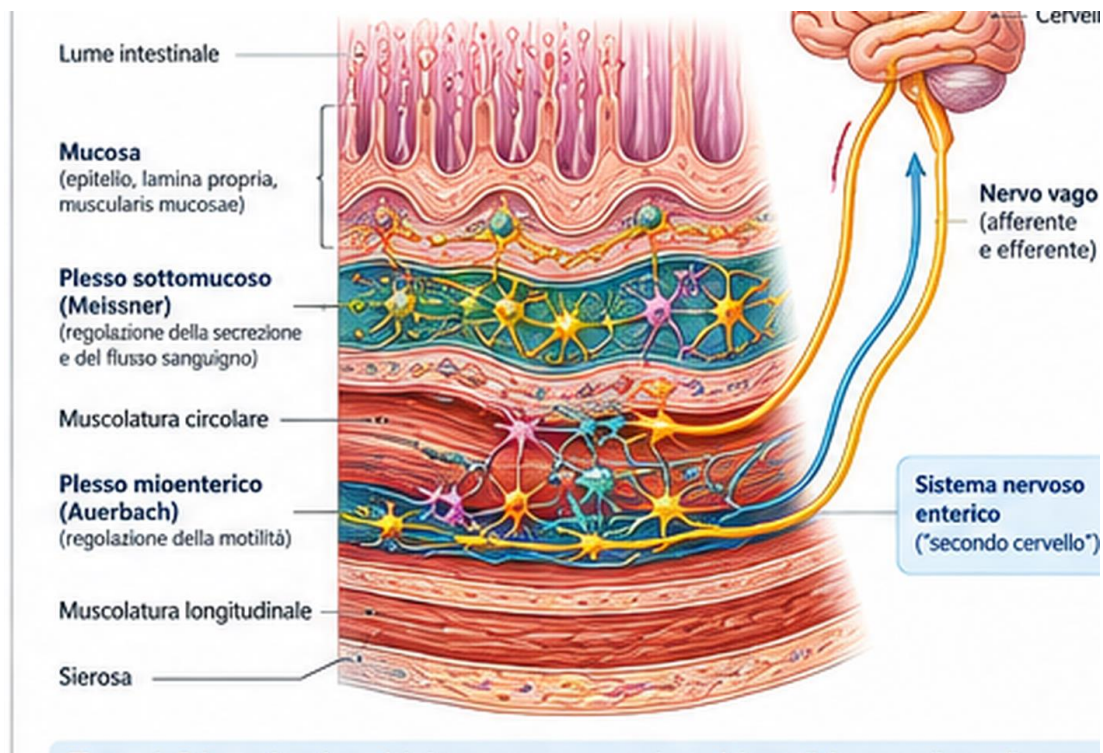
PARTE IV – UN ORGANO NERVOSO, ENDOCRINO E SENSORIALE

20. Il sistema nervoso enterico: autonomia locale e dialogo con il cervello

Il sistema nervoso enterico contiene reti di neuroni e cellule gliali organizzate soprattutto nei plessi mioenterico e sottomucoso. I circuiti locali possono coordinare motilità, secrezioni e flusso sanguigno anche senza un comando diretto del sistema nervoso centrale. Questa autonomia relativa ha alimentato la definizione divulgativa di “secondo cervello”.

L'autonomia non equivale a isolamento. Le vie simpatiche e parasimpatiche modificano l'attività enterica; afferenze vagali e spinali portano al cervello informazioni meccaniche e chimiche; mediatori immunitari e ormonali cambiano l'eccitabilità neuronale. Il sistema enterico costituisce un livello di integrazione locale inserito in circuiti più ampi.

La neurogastroenterologia moderna mostra che motilità e sensibilità non possono essere spiegate soltanto con la muscolatura. Nei disturbi dell'interazione intestino-cervello possono cambiare elaborazione sensoriale, riflessi autonomici, attenzione ai segnali viscerali e risposta allo stress anche in assenza di una lesione macroscopica.



Sistema nervoso enterico. Il plesso sottomucoso coordina soprattutto secrezione e microcircolo, mentre il plesso mioenterico partecipa alla motilità; entrambi dialogano con vie vagali e spinali.

21. Glia enterica e cellule interstiziali di Cajal

Le cellule gliali enteriche circondano neuroni e fibre e partecipano al mantenimento del microambiente nervoso. Alcune popolazioni si trovano vicino alla mucosa e dialogano con epitelio e cellule immunitarie. Studi sperimentali indicano effetti su barriera, trasporto ionico e capacità di rinnovo epiteliale, anche se il peso dei singoli meccanismi nell'uomo resta oggetto di ricerca.

Le cellule interstiziali di Cajal svolgono invece un ruolo essenziale nella generazione e propagazione delle onde lente della muscolatura gastrointestinale e nella trasmissione di segnali neuromuscolari. Il ritmo elettrico non coincide con la contrazione ma contribuisce a organizzare quando la contrazione può comparire.

Neuroni, glia, cellule di Cajal e muscolatura formano un apparato neuromuscolare integrato. Una disfunzione della motilità può nascere da neuropatia, miopatia, alterazioni delle cellule pacemaker, farmaci oppure segnali metabolici; la stessa manifestazione clinica può avere origini differenti.

22. Nervo vago, afferenze spinali e interocezione

Il cervello riceve continuamente informazioni dall'apparato digerente. Distensione, nutrienti, osmolarità, mediatori e segnali enteroendocrini attivano fibre sensoriali vagali e spinali.

L'interocezione nasce dall'integrazione di questi input con stato emotivo, memoria, attenzione e aspettative.



Il nervo vago partecipa anche alla regolazione efferente di motilità, secrezioni e circuiti immunitari. Il termine “tono vagale” viene però usato con eccessiva disinvoltura: la variabilità della frequenza cardiaca può fornire informazioni sulla regolazione autonoma ma non misura direttamente ogni funzione vagale intestinale.

Il dialogo bidirezionale aiuta a comprendere perché ansia, dolore viscerale, pasto e stress possano influenzarsi reciprocamente. Non significa che un disturbo psicologico sia “immaginario” oppure che ogni sintomo gastrointestinale abbia una causa emotiva. Significa che cervello e intestino condividono circuiti di regolazione.

23. Cellule enteroendocrine: l'intestino come organo endocrino

Le cellule enteroendocrine sono sparse nell'epitelio ma, considerate nel loro insieme, costituiscono un sistema sensoriale ed endocrino esteso. Esse riconoscono nutrienti, acidi biliari, metaboliti microbici e segnali meccanici e rilasciano peptidi capaci di modificare motilità, secrezione, appetito, glicemia e funzione pancreatica.

Il polipeptide insulino-tropico glucosio-dipendente (glucose-dependent insulino-tropic polypeptide, GIP) e il peptide-1 simile al glucagone (glucagon-like peptide-1, GLP-1) partecipano all'effetto incretinico; la colecistochinina (CCK) segnala la presenza di grassi e proteine e influenza pancreas, colecisti, motilità e sazietà; il peptide YY (PYY) contribuisce al controllo dell'appetito e del transito; secretina coordina la risposta al contenuto acido duodenale. Gastrina, somatostatina e ghrelina appartengono allo stesso grande sistema gastroendocrino con sedi e funzioni differenti.

La farmacologia moderna ha trasformato alcuni di questi segnali in bersagli terapeutici. Gli agonisti del recettore GLP-1 e le molecole multi-agoniste mostrano quanto il tratto gastrointestinale sia capace di modificare metabolismo sistemico. La loro efficacia non rende però l'intestino l'unica origine dell'obesità oppure del diabete: il segnale enterico agisce dentro una rete metabolica più ampia.

Tabella 6. Alcuni segnali endocrini gastrointestinali

Segnale	Sede prevalente / fonte	Funzioni principali
GLP-1	Cellule L di ileo e colon, con distribuzione più ampia.	Incretina, sazietà, rallentamento gastrico, regolazione glucidica.
GIP	Cellule K soprattutto nel tenue prossimale.	Incretina e regolazione del metabolismo energetico.
CCK	Cellule I duodeno-digiuno.	Secrezione pancreatica, contrazione colecistica, sazietà.
PYY	Cellule L soprattutto distali.	Sazietà e modulazione del transito.
Secretina	Cellule S duodenali.	Bicarbonato pancreatico e biliare, controllo dell'acidità.



Segnale	Sede prevalente / fonte	Funzioni principali
Gastrina	Cellule G gastriche.	Secrezione acida e trofismo mucosale.
Ghrelin	Soprattutto stomaco.	Segnali di fame e regolazione neuroendocrina.

24. Serotonina intestinale: importante ma non “serotonina del cervello”

Una grande quota della serotonina corporea viene prodotta nel tratto gastrointestinale, soprattutto dalle cellule enterochromaffini. La serotonina periferica regola motilità, secrezione, vascolarizzazione e segnali sensoriali; le piastrine la captano dal circolo e la utilizzano in altri contesti fisiologici.

La serotonina intestinale non attraversa liberamente la barriera ematoencefalica e non deve essere descritta come una riserva che “sale al cervello”. Intestino e microbiota possono influenzare il sistema nervoso centrale attraverso triptofano, metaboliti, immunità, nervo vago e altri segnali; questa comunicazione è reale ma più complessa dello slogan “il 90% della serotonina nasce nell'intestino quindi l'umore nasce nell'intestino”.

La distinzione è importante anche dal punto di vista terapeutico. Modificare il microbiota oppure assumere un probiotico non equivale a somministrare un antidepressivo. Alcuni interventi possono modulare sintomi in sottogruppi ma devono essere valutati con gli stessi criteri di efficacia utilizzati per altre strategie.

FERMATI UN ATTIMO

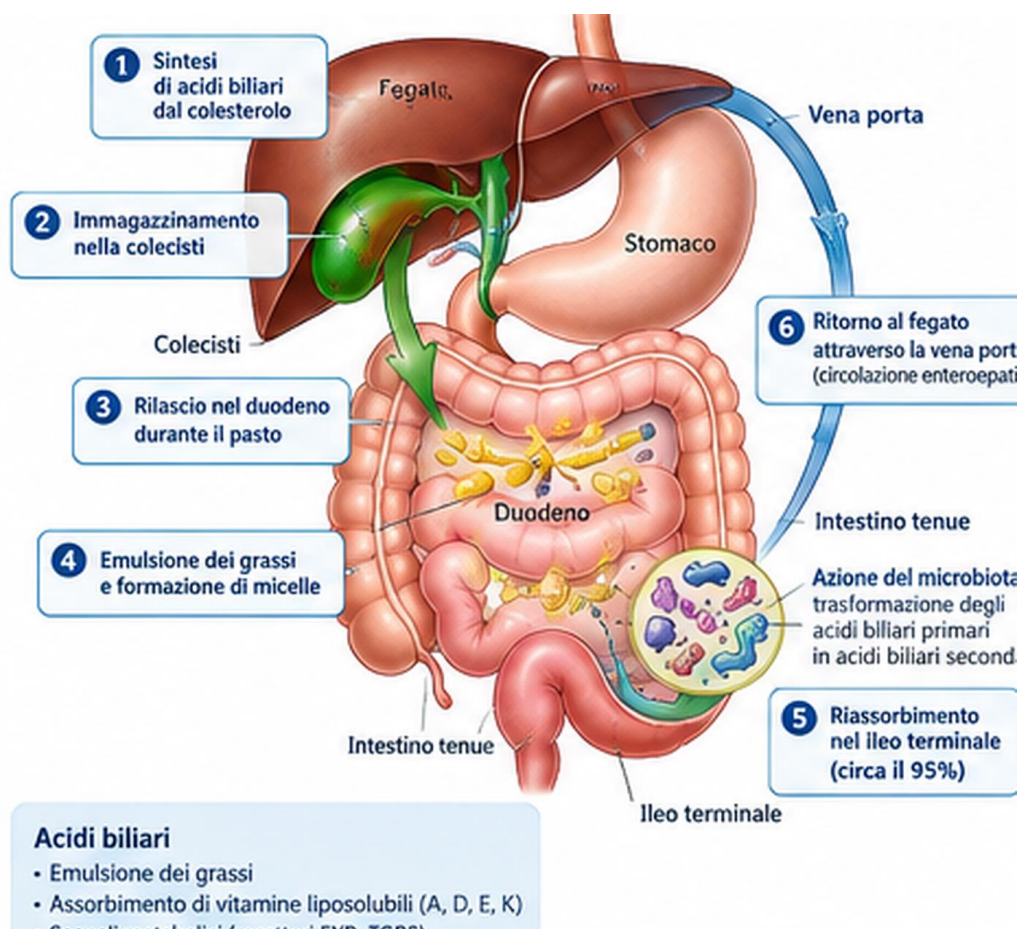
La serotonina prodotta nell'intestino svolge funzioni importanti ma non entra semplicemente nel cervello. L'asse intestino-cervello usa vie neurali, endocrine, immunitarie e metaboliche; ridurlo a una sola molecola crea un mito invece di spiegare la fisiologia.

25. Acidi biliari: detergenti, segnali e ponte con il microbiota

Gli acidi biliari derivano dal colesterolo e facilitano l'assorbimento dei lipidi. Dopo il pasto vengono riversati nel duodeno, partecipano alla formazione delle micelle e vengono in gran parte recuperati nell'ileo terminale. Il fegato li riutilizza attraverso la circolazione enteroepatica.

La funzione non è soltanto detergente. Gli acidi biliari attivano recettori come il recettore X farnesoide (farnesoid X receptor, FXR) e il recettore degli acidi biliari accoppiato a proteina G 1 (GPBAR1/TGR5) e influenzano metabolismo glucidico e lipidico, secrezioni, motilità e segnali endocrini. Il microbiota modifica gli acidi biliari primari producendo forme secondarie e cambia così il repertorio di molecole che raggiunge i recettori dell'ospite.

Il circuito fegato-bile-intestino-microbiota dimostra quanto sia artificiale separare rigidamente organi e microbi. Una variazione del flusso biliare cambia l'ecosistema intestinale; una variazione microbica cambia il pool degli acidi biliari; il fegato riceve il risultato attraverso la vena porta.



Circolazione enteroepatica degli acidi biliari. Sintesi epatica, rilascio duodenale, trasformazione microbica e riassorbimento ileale formano un circuito che collega fegato, intestino e microbiota.

26. Il complesso neuroendocrinoimmunitario

L'asse microbiota-intestino-cervello

Il testo del 2008 descriveva l'intestino come un complesso neuroendocrinoimmunitario. Le ricerche successive hanno rafforzato questa intuizione. Il sistema nervoso enterico comunica con il cervello attraverso vie vagali e spinali; le cellule enteroendocrine rilasciano ormoni; la mucosa ospita una vasta componente immunitaria; il microbiota produce metaboliti capaci di influenzare barriera intestinale, immunità e segnali nervosi.

Il dialogo è bidirezionale. Lo stress modifica motilità, secrezione, perfusione e sensibilità viscerale; può inoltre cambiare composizione e funzione del microbiota e, in alcuni modelli, la permeabilità della barriera intestinale. Metaboliti microbici, citochine e segnali vagali raggiungono a loro volta il cervello. Le revisioni più recenti invitano però a evitare una lettura semplicistica del "leaky gut": le barriere sono strutture dinamiche e selettive e una loro alterazione va dimostrata con metodi adeguati (Aburto e Cryan, 2024).



Figura 3. Epitelio, microbiota, sistema nervoso enterico, cellule enteroendocrine e immunità mucosale formano una rete locale che comunica con il sistema nervoso centrale.

PARTE V – L'INTESTINO COME ECOSISTEMA METABOLICO

27. Microbiota e microbioma: un ecosistema personale

Microbiota e microbioma

Il microbiota intestinale comprende batteri, archei, virus, funghi e altri microrganismi presenti nel tratto gastrointestinale. Il termine microbioma comprende anche il loro patrimonio genetico e le funzioni associate. La contrapposizione fra “microflora buona” e “microflora cattiva” non è sufficiente per descrivere un ecosistema tanto complesso.

Composizione e attività del microbiota cambiano con dieta, farmaci, antibiotici, età, geografia, sonno, attività fisica e condizioni cliniche. Perfino la stessa specie microbica può assumere comportamenti diversi in base al contesto e ai substrati disponibili.

Metaboliti e barriera

Una quota delle fibre raggiunge il colon e viene fermentata. Da questo processo derivano acidi grassi a corta catena, fra cui acetato, propionato e butirato. Questi metaboliti contribuiscono alla nutrizione dei colonociti, alla funzione della barriera epiteliale e alla comunicazione con il sistema immunitario e con il metabolismo dell'ospite.

Le revisioni pubblicate nel 2024 e 2025 mostrano che l'effetto di una fibra dipende dalla sua struttura e dal microbiota di partenza. La formula “più fibra è sempre meglio” va sostituita con un criterio più realistico: varietà delle fonti, quantità adeguata e buona tolleranza, soprattutto quando l'intestino è sensibile.

La distribuzione microbica cambia lungo il tratto. Stomaco e tenue prossimale presentano carichi generalmente inferiori rispetto al colon e subiscono l'influenza di acidità, bile, ossigeno e transito. La superficie mucosale ospita comunità che possono differire dal contenuto fecale. Per questo il microbiota “delle feci” non coincide con tutto il microbiota intestinale.

Le prime fasi della vita: una finestra di programmazione

Nei primi mesi e anni di vita il microbiota cambia con una velocità che non si osserva nell'adulto. La colonizzazione procede insieme alla maturazione dell'epitelio, dell'immunità mucosale e del metabolismo. Questo periodo costituisce una finestra di elevata plasticità, non un destino irreversibile: parto, alimentazione, antibiotici, infezioni, ambiente domestico e contatti familiari orientano la traiettoria ma non permettono di prevedere da soli la salute futura.

La modalità del parto modifica soprattutto le prime esposizioni microbiche. Il parto vaginale favorisce il contatto con microrganismi materni vaginali e intestinali, mentre il taglio cesareo aumenta inizialmente l'influenza della cute e dell'ambiente ospedaliero. Le differenze tendono a ridursi con il tempo e vengono modificate dall'allattamento, dalla dieta e dall'ambiente;

trasformare la modalità del parto in una spiegazione deterministica delle malattie dell'adulto sarebbe quindi scorretto.

Il latte umano non fornisce soltanto nutrienti. Gli oligosaccaridi del latte umano (human milk oligosaccharides, HMO) raggiungono in larga parte il colon e selezionano microrganismi capaci di utilizzarli, in particolare diverse specie di *Bifidobacterium*. Acetato, lattato e prodotti di cross-feeding contribuiscono a modellare pH, barriera e segnali immunitari. Le immunoglobuline A (IgA), lattoferrina, enzimi e cellule presenti nel latte completano un sistema nel quale nutrizione e difesa non sono separabili.

La maturazione immunitaria richiede esposizione controllata. Cellule dendritiche, linfociti T regolatori (Treg), linfociti T helper 17 (Th17), cellule linfoidi innate, IgA e segnali epiteliali imparano a distinguere patogeni, commensali e antigeni alimentari. Un ecosistema povero di funzioni fermentative oppure perturbato ripetutamente può associarsi a una diversa programmazione immunitaria, mentre la relazione fra singoli taxa e malattia rimane variabile. Nelle allergie e nell'asma pediatrici il segnale epidemiologico è consistente ma non esiste una firma microbica capace di predire il destino del singolo bambino (Hoskinson et al., 2025).

Gli antibiotici precoci possono modificare temporaneamente la successione microbica e ridurre alcuni gruppi sensibili. L'effetto dipende da spettro, durata, età, numero di cicli e contesto clinico. Quando un antibiotico è necessario, il beneficio terapeutico prevale; il principio utile consiste nell'evitare esposizioni non indicate e nel sostenere successivamente alimentazione e crescita senza ricorrere a protocolli standard di "ripristino".

La prevenzione non può essere ridotta a un probiotico universale. HMO, allattamento, alimentazione complementare, contatto con ambienti diversificati e uso appropriato degli antibiotici appartengono a un quadro molto più ampio. La ricerca sul microbiota precoce è importante proprio perché mostra come immunità, barriera e metabolismo si costruiscano insieme; la traduzione clinica richiede però interventi specifici e dati di esito, non soltanto variazioni tassonomiche.

Tabella 7. Fattori precoci che modellano ecosistema intestinale e immunità

Fattore	Effetto prevalente	Lettura corretta
Modalità del parto	Modifica le esposizioni microbiche iniziali.	Influenza la traiettoria, non determina da sola l'esito futuro.
Latte umano e HMO	Favoriscono specifiche reti microbiche, barriera e segnali immunitari.	L'effetto deriva dall'insieme latte-microbiota-ospite.
Antibiotici	Possono ridurre diversità e alterare la successione, soprattutto con cicli ripetuti.	Usarli quando indicati; evitare l'idea di una "bonifica" successiva universale.
Dieta complementare	Introduce nuovi substrati e aumenta la diversificazione funzionale.	Qualità e varietà contano più di un singolo alimento.



Fattore	Effetto prevalente	Lettura corretta
Ambiente e contatti	Ampliano le esposizioni microbiche e immunologiche.	L'effetto dipende da dose, contesto, genetica e stile di vita.

Dalla bocca al colon: un continuum selettivo, non un unico microbiota

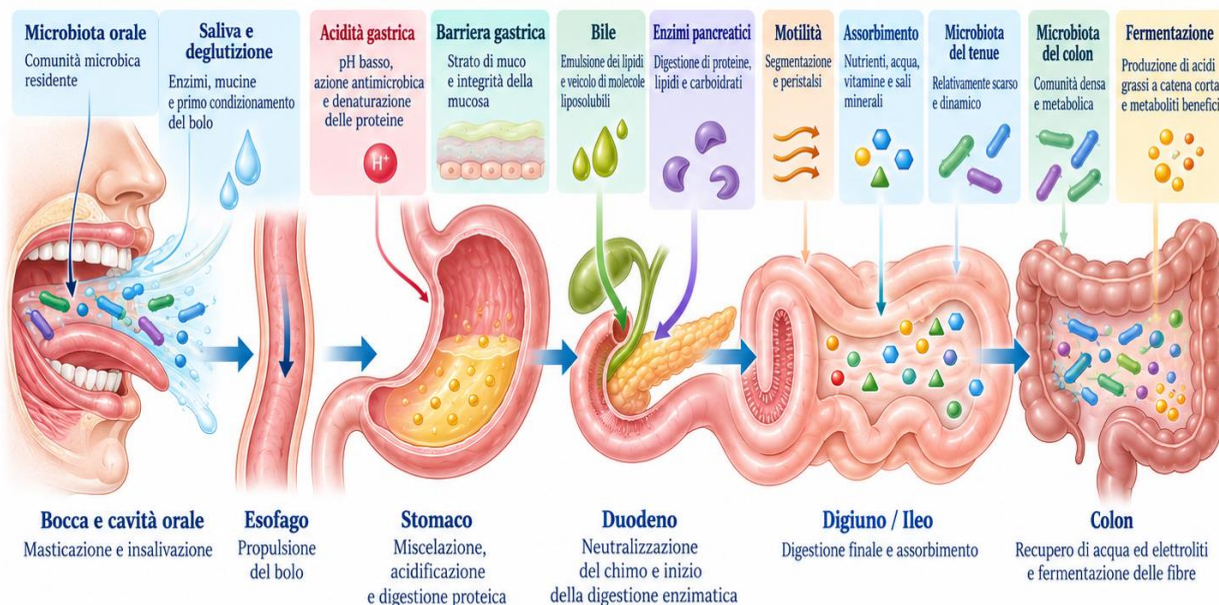
Ogni giorno miliardi di microrganismi e grandi quantità di acido desossiribonucleico (DNA) microbico vengono deglutiti con saliva, cibo e secrezioni. Questa continuità anatomica non annulla la specificità delle nicchie. Il microbiota orale vive su denti, lingua, gengive e saliva; stomaco, tenue e colon presentano pH, ossigeno, nutrienti e velocità di transito differenti e selezionano comunità proprie.

Lo stomaco funziona come un importante filtro ecologico. L'acidità limita la sopravvivenza di molti microrganismi ingeriti, mentre muco, peristalsi e svuotamento modificano il tempo di esposizione. Farmaci antisecretivi, gastrite atrofica e altre condizioni che innalzano stabilmente il pH possono cambiare questo filtro e aumentare la quota di microrganismi orali che raggiunge i segmenti distali.

Duodeno e tenue aggiungono altri selettori: bile, enzimi pancreatici, ossigeno relativamente maggiore rispetto al colon, IgA, peptidi antimicrobici e complesso motorio migrante. Il colon rappresenta invece il grande compartimento fermentativo. Parlare di "microbiota intestinale" come di una comunità uniforme cancella una geografia essenziale per comprendere sia la fisiologia sia la malattia.

Nelle patologie parodontali aumenta la possibilità che specie di origine orale raggiungano e, in alcuni contesti, si espandano nell'intestino. L'associazione è stata descritta in malattie infiammatorie e metaboliche ma la semplice presenza di una specie orale nelle feci non dimostra che essa abbia colonizzato stabilmente oppure causato la malattia. L'asse orale-intestinale va letto come passaggio di microrganismi, metaboliti e segnali immunitari sottoposto a forti filtri ambientali (Azzolino et al., 2025).

La salute orale entra nel ragionamento gastrointestinale senza diventare una spiegazione universale. Masticazione, saliva, igiene orale, parodonto, dentizione e capacità di tritare gli alimenti influenzano ciò che raggiunge lo stomaco. Nell'anziano, nella fragilità e nelle persone con problemi odontoiatrici questa relazione può modificare dieta, apporto proteico, fibra e composizione dei pasti ancora prima di qualsiasi effetto microbiologico.



Il sistema digerente è un *continuum*

Ciò che raggiunge l'intestino è il risultato di una selezione progressiva operata da fattori orali, gastrici, biliari, enzimatici e dalla motilità. Questi meccanismi modulano la composizione, la struttura e la quantità del materiale che arriva al tenue e al colon, influenzando la digestione, l'assorbimento e l'interazione con il microbiota intestinale.

Figura 3A. Il tratto gastrointestinale è continuo ma ogni segmento esercita una selezione ecologica distinta; la deglutizione di microrganismi orali non equivale a colonizzazione del colon.

28. Fibre, prebiotici e substrati fermentabili

Le fibre alimentari formano una categoria nutrizionale ampia, mentre il termine prebiotico richiede un criterio più stringente. Un prebiotico è un substrato selettivamente utilizzato dai microrganismi dell'ospite che conferisce un beneficio di salute. Frutto-oligosaccaridi, galatto-oligosaccaridi e alcuni inulin-type fructans possiedono una base sperimentale ampia; altri substrati, tra cui amidi resistenti, gomma di guar parzialmente idrolizzata (partially hydrolyzed guar gum, PHGG), gomma d'acacia, pectine, beta-glucani e arabinoxilani, possono esercitare effetti prebiotici o fermentativi ma la classificazione dipende dal prodotto, dalla selettività e dall'evidenza clinica.

L'amido resistente comprende forme differenti. L'amido resistente di tipo 1 (RS1) rimane fisicamente intrappolato nella matrice; l'amido resistente di tipo 2 (RS2) possiede una struttura granulare resistente; l'amido resistente di tipo 3 (RS3) deriva dalla retrogradazione dopo cottura e raffreddamento; l'amido resistente di tipo 4 (RS4) è modificato chimicamente; l'amido resistente di tipo 5 (RS5) forma complessi con lipidi. La risposta fermentativa dipende dalla struttura del substrato e dal microbiota di partenza. Una fibra utile in un soggetto può generare gonfiore eccessivo in un altro se la dose supera la capacità fermentativa o se il transito è alterato.



Prebiotico non significa “fibra buona”

Il valore di una fibra non dipende dal possesso dell'etichetta prebiotica. Cellulosa, alcune pectine e altre fibre possono offrire benefici meccanici, metabolici e intestinali anche senza un effetto selettivo dimostrato su specifici microrganismi. La distinzione serve a mantenere precisione scientifica, non a creare una gerarchia commerciale.

La reale utilità clinica dei prebiotici dipende da tre passaggi. Il substrato deve raggiungere il distretto nel quale può essere utilizzato; l'ecosistema deve possedere microrganismi e vie metaboliche capaci di fermentarlo; il cambiamento deve produrre un beneficio misurabile per la persona. L'aumento di un taxon considerato favorevole non rappresenta da solo un endpoint clinico. La titolazione graduale e la tolleranza gastrointestinale fanno parte dell'intervento, non sono dettagli secondari.

La stessa quantità di fibra può produrre effetti diversi secondo struttura, dose, velocità di fermentazione, transito e microbiota iniziale. La personalizzazione non consiste nel cercare la fibra perfetta ma nel scegliere il substrato coerente con l'obiettivo clinico e aumentarlo con una velocità compatibile con la tolleranza.

29. Acidi grassi a catena corta (SCFA) e cross-feeding: il metabolismo della comunità

Acetato, propionato e butirato costituiscono i principali acidi grassi a catena corta (short-chain fatty acids, SCFA) prodotti nel colon dalla fermentazione microbica di carboidrati che raggiungono il tratto distale senza essere completamente digeriti. La loro importanza deriva da una doppia natura: sono substrati metabolici e, nello stesso tempo, molecole di segnalazione. La quantità presente nelle feci rappresenta soltanto la frazione non assorbita e non coincide con la produzione complessiva né con l'esposizione dei tessuti.

La biochimica di produzione differisce tra i singoli SCFA. L'acetato rappresenta il prodotto più diffuso e può originare da diverse vie fermentative. I bifidobatteri utilizzano il caratteristico bifido shunt, centrato sull'enzima fruttosio-6-fosfato fosfochetolasi: questa via consente di ricavare energia dagli oligosaccaridi e genera soprattutto acetato e lattato. Il lattato e l'acetato possono poi diventare substrati per altri anaerobi, creando il cross-feeding che collega l'attività dei bifidobatteri alla produzione secondaria di butirato.

Il propionato viene prodotto principalmente attraverso tre famiglie di vie: la via del succinato, molto rappresentata in Bacteroidota; la via dell'acrilato, che utilizza il lattato; la via dell'1,2-propandiolo, collegata alla fermentazione di deossizuccheri come fucosio e ramnosio. Il butirato deriva invece soprattutto dalla condensazione di due molecole di acetil-coenzima A (acetil-CoA) fino alla formazione di butirril-coenzima A (butirril-CoA). La tappa terminale utilizza frequentemente la butirril-CoA:acetato CoA-transferasi; in altri microrganismi intervengono fosfotransbutirilasi e butirato chinasi. La stessa molecola finale può emergere da reti microbiche differenti.



Assorbimento e destino intracellulare

Gli SCFA attraversano l'epitelio per diffusione nella forma protonata e tramite trasportatori. Il trasportatore dei monocarbossilati 1 (monocarboxylate transporter 1, MCT1; gene SLC16A1) media il cotrasporto con protoni e può essere presente sia sul versante apicale sia su quello basolaterale; il cotrasportatore sodio/monocarbossilato 1 (sodium-coupled monocarboxylate transporter 1, SMCT1; gene SLC5A8) utilizza invece il gradiente di sodio ed è prevalentemente apicale. Il trasportatore dei monocarbossilati 4 (monocarboxylate transporter 4, MCT4; gene SLC16A3) contribuisce soprattutto all'efflusso basolaterale. Il trasporto dipende da pH, concentrazione, segmento intestinale e stato dell'epitelio; la disponibilità luminale non equivale alla quantità che raggiunge il sangue portale.

Il butirrato possiede un destino locale particolarmente rilevante. Nei colonociti differenziati viene attivato a butirril-CoA, trasformato in acetil-CoA e ossidato nel ciclo di Krebs e nella catena respiratoria. Questo metabolismo sostiene la produzione di adenosina trifosfato (ATP), aumenta il consumo di ossigeno e favorisce una fisiologica ipossia epiteliale. L'attivazione del programma ossidativo associato a recettore gamma attivato dai proliferatori dei perossisomi (peroxisome proliferator-activated receptor gamma, PPAR γ) e la stabilizzazione dei segnali del fattore inducibile dall'ipossia (hypoxia-inducible factor, HIF) contribuiscono alla barriera, alla produzione di muco e al mantenimento di un lume povero di ossigeno. Quando il colonocita riduce l'ossidazione del butirrato e aumenta la glicolisi, anche l'ecologia microbica può cambiare.

Recettori, ormoni ed epigenetica

Gli SCFA attivano recettori accoppiati a proteine G con distribuzione e affinità differenti. Il recettore 2 degli acidi grassi liberi (free fatty acid receptor 2, FFAR2/GPR43) e recettore 3 degli acidi grassi liberi (FFAR3/GPR41) rispondono soprattutto ad acetato, propionato e butirrato; il recettore 2 degli acidi idrossicarbossilici (hydroxycarboxylic acid receptor 2, HCAR2/GPR109A) riconosce in particolare il butirrato e altri ligandi metabolici. Questi recettori sono espressi, con pattern diversi, in cellule epiteliali, enteroendocrine, immunitarie, adipose e in altri tessuti. Nell'intestino la loro attivazione può contribuire al rilascio di peptide-1 simile al glucagone (GLP-1) e peptide YY (PYY), alla regolazione della motilità, alla sensibilità insulinica e alla modulazione della risposta immunitaria. L'effetto dipende però dalla concentrazione, dal recettore disponibile e dal tipo cellulare.

Butirrato e, in misura minore, propionato possono inoltre inibire alcune istone-deacetilasi. L'aumento dell'acetilazione istonica modifica l'accessibilità della cromatina e l'espressione genica; nelle cellule immunitarie questo meccanismo contribuisce, in determinati contesti, a programmi regolatori che comprendono la differenziazione dei linfociti T regolatori (Treg) e l'espressione di fattore di trascrizione forkhead box P3 (FOXP3). L'azione epigenetica non sostituisce quella metabolica o recettoriale: le tre modalità operano contemporaneamente e spiegano perché la stessa concentrazione di SCFA possa produrre effetti differenti in tessuti diversi.

I bifidobatteri rappresentano un esempio didattico efficace. Il bifid shunt trasforma carboidrati in acetato e lattato; altri anaerobi possono utilizzare questi prodotti e convertirli in butirrato.

L'effetto finale dipende pertanto da una cooperazione. Un aumento di *Bifidobacterium* può essere favorevole anche se il bifidobatterio non è il produttore diretto del metabolita che interessa maggiormente l'ospite.

Il cross-feeding spiega anche perché un probiotico introdotto dall'esterno possa funzionare senza colonizzare stabilmente. Il ceppo può cambiare temporaneamente pH, competizione, disponibilità di substrati o segnali immunitari e può modificare la funzione di residenti già presenti. La domanda corretta non è sempre "è rimasto nell'intestino?"; la domanda può essere "che cosa ha fatto durante il transito?".

L'acetato può diventare substrato per altri microrganismi oppure raggiungere tessuti periferici; il propionato viene utilizzato in parte dal fegato; il butirrato costituisce un combustibile importante per i colonociti. Queste destinazioni non sono assolute e la produzione locale dipende dal substrato e dalle reti di cross-feeding.

30. Triptofano, indoli e recettore degli idrocarburi arilici (AhR)

Il triptofano alimentare può essere indirizzato verso vie dell'ospite oppure trasformato dai microrganismi in numerosi derivati indolici. Alcune di queste molecole attivano il recettore degli idrocarburi arilici (aryl hydrocarbon receptor, AhR) e partecipano alla regolazione di barriera e immunità mucosale. La disponibilità del substrato non determina da sola il risultato: conta quali enzimi possiede la comunità microbica e quale ambiente incontra.

La via della chinurenina, regolata in gran parte dall'ospite e influenzata dall'infiammazione, compete per lo stesso aminoacido. Il rapporto fra metabolismo microbico e metabolismo dell'ospite può cambiare durante infezioni, stress immunitario oppure alterazioni metaboliche.

La complessità del sistema invita a evitare un'altra scorciatoia: "più triptofano" non significa automaticamente "più serotonina cerebrale". Trasporto, competizione con altri aminoacidi, infiammazione e vie metaboliche intermedie regolano ciò che effettivamente raggiunge il sistema nervoso.

31. Metaboliti favorevoli e metaboliti potenzialmente sfavorevoli

Il microbiota produce una vasta gamma di molecole. Alcuni derivati del triptofano, tra cui indoli e acido indol-3-propionico, possono interagire con recettori dell'ospite e sostenere la barriera. Altri metaboliti, come ammoniaca, p-cresolo, fenoli e alcuni prodotti della fermentazione proteica, diventano problematici quando la produzione aumenta o quando la funzione renale ed epatica non ne gestisce efficacemente il carico. Il solfuro di idrogeno offre un esempio di dose-dipendenza: a basse concentrazioni partecipa a segnali fisiologici, mentre concentrazioni elevate possono interferire con la respirazione cellulare e la mucosa.

La trimetilammina (TMA) e l'N-ossido di trimetilammina (TMAO) mostrano perché la catena ospite-microbiota debba essere studiata nel suo insieme. I microbi trasformano colina e carnitina in trimetilammina; il fegato converte TMA in TMAO. L'associazione tra TMAO e rischio cardiovascolare è consistente, mentre la causalità e il significato individuale dipendono da dieta,



funzione renale e assetto metabolico. Un singolo metabolita non deve diventare un'etichetta morale di “buono” o “cattivo”.

TMAO, p-cresolo, indossil-solfato, ammoniaca e acidi biliari secondari mostrano come lo stesso ecosistema possa produrre segnali utili oppure problematici. Il significato dipende dalla dose, dalla funzione renale ed epatica, dalla dieta e dallo stato della barriera. Non esiste una divisione stabile fra “batteri buoni” e “batteri cattivi” capace di sostituire la fisiologia.

32. Viroma e microbioma: le componenti meno visibili

Il microbiota intestinale comprende anche virus, soprattutto batteriofagi, e funghi. I fagi possono modulare popolazioni batteriche, trasferire materiale genetico e partecipare alla stabilità oppure al cambiamento della comunità. Il viroma è molto personale e la sua interpretazione clinica è ancora meno standardizzata di quella del microbioma batterico.

Il microbioma rappresenta una quota numericamente minore ma biologicamente rilevante. Candida e altri generi possono appartenere alla comunità senza indicare necessariamente un'infezione. Dieta, antibiotici, immunità e ambiente modificano il rapporto fra funghi, batteri e ospite.

La presenza di acido desossiribonucleico (DNA) microbico in un campione non equivale a malattia. Il dato deve essere collegato a carica, sede, vitalità, sintomi e risposta dell'ospite. Questa regola diventa sempre più importante man mano che le tecniche di sequenziamento rilevano componenti prima invisibili.

33. Disbiosi: una parola utile soltanto se viene definita

Disbiosi indica una configurazione microbica associata a perdita di funzioni favorevoli, espansione di patobionti oppure alterazione dell'ecosistema. La parola non identifica però una singola malattia e non esiste un unico microbiota “normale” valido per ogni età, geografia e dieta.

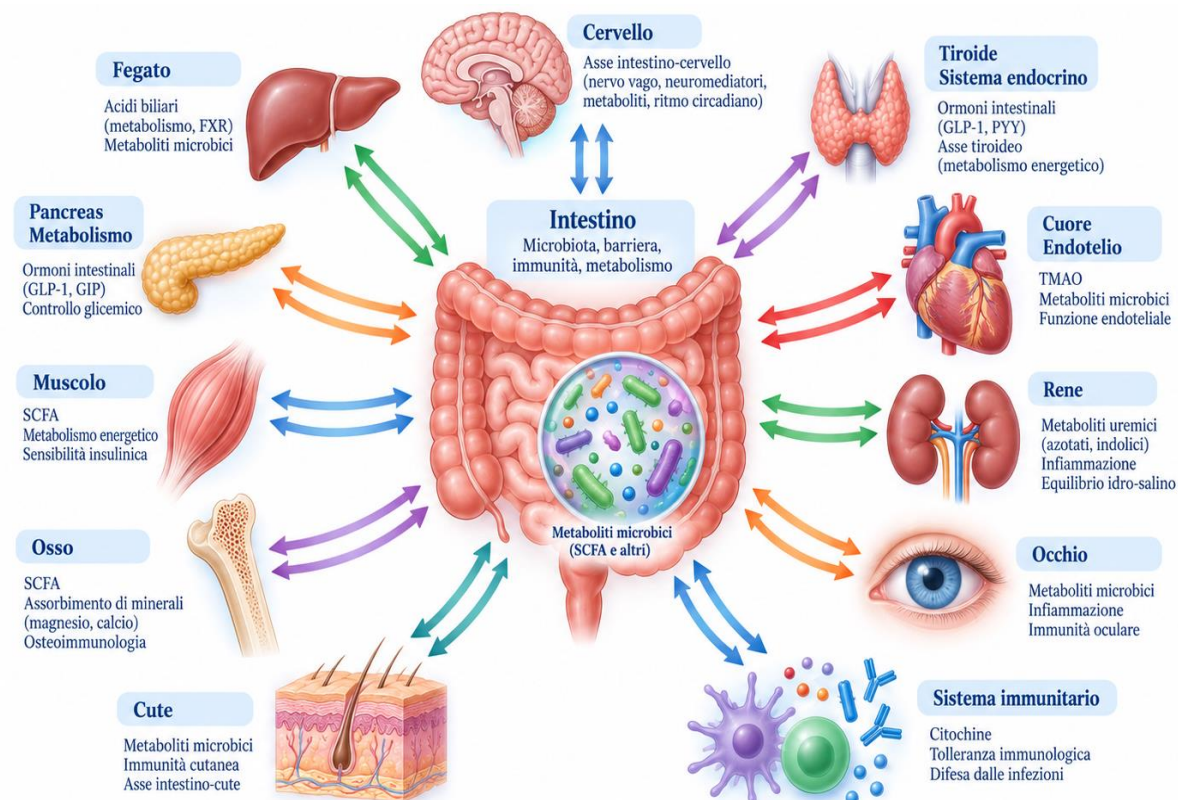
Una comunità osservata durante la malattia può contribuire alla patogenesi oppure rappresentare una conseguenza. Infiammazione, farmaci, transito, dieta e ricovero cambiano l'habitat e selezionano microrganismi differenti. Senza studi longitudinali oppure interventi causali la direzione resta spesso incerta.

La medicina del microbiota deve spostarsi dalla tassonomia isolata alla funzione: quali metaboliti vengono prodotti, quali substrati sono disponibili, come si comporta la barriera e quale risposta genera l'ospite. Il nome di un batterio raramente basta a decidere una terapia.

MESSAGGI CHIAVE

- Il microbiota è un ecosistema, non un organo sovrano.
- La funzione metabolica della comunità conta almeno quanto la composizione.
- Fibre diverse producono risposte diverse.
- Disbiosi descrive un cambiamento contestuale e non una diagnosi unica.

PARTE VI – L'INTESTINO PARLA CON IL RESTO DELL'ORGANISMO



L'intestino è un organo primario, ma non un organo sovrano:
dialoga in modo bidirezionale con tutti i principali sistemi dell'organismo per mantenere la salute.

Figura 4. Gli assi intestino-organo sono bidirezionali. Nutrienti, ormoni, nervi, immunità e metaboliti microbici collegano l'intestino a organi distanti.

Tabella 12A. Principali assi sistemici dell'intestino: vie di comunicazione e corretta interpretazione

Asse	Vie principali	Chiave di lettura
Intestino–cervello	Vago, sistema nervoso enterico (ENS), citochine, triptofano, SCFA, ormoni	Stress, dolore e motilità sono bidirezionali.
Intestino–fegato	Vena porta, bile, metaboliti, immunità	Il fegato modifica bile e clearance.
Intestino–pancreas/metabolismo	GLP-1, GIP, nutrienti, bile, microbiota	Glicemia e stato metabolico modificano a loro volta l'intestino.
Intestino–cute–polmone	Barriera, Treg/Th17, tipo 2, SCFA, indoli	La marcia atopica è possibile, non obbligata.
Intestino–muscolo–osso	Aminoacidi, minerali, SCFA, immunità	Carico meccanico ed esercizio restano determinanti.
Intestino–tiroide/endocrino	Motilità, assorbimento, bile, estroboloma	La disfunzione tiroidea modifica il tratto GI.
Intestino–cuore–rene	TMAO, SCFA, endotossine, metaboliti uremici	Produzione intestinale e clearance renale vanno lette insieme.
Intestino–occhio	Metaboliti, immunità, infiammazione	Asse ancora emergente per molte applicazioni.

34. Asse intestino-cervello

L'asse intestino–cervello utilizza vie nervose, endocrine, immunitarie e metaboliche. Il nervo vago rappresenta una via di comunicazione bidirezionale; il sistema nervoso enterico integra stimoli



locali; ormoni intestinali, triptofano, acidi grassi a catena corta (short-chain fatty acids, SCFA) e mediatori immunitari raggiungono circuiti centrali direttamente o indirettamente. Il microbiota può influenzare la disponibilità di precursori e la produzione periferica di molecole neuroattive.

La maggior parte della serotonina dell'organismo viene prodotta nel tratto gastrointestinale ma la serotonina periferica non attraversa liberamente la barriera ematoencefalica. Dire che "il microbiota produce serotonina per il cervello" semplifica troppo il problema. Il microbiota può modulare vie del triptofano, segnali vagali, immunità e metaboliti capaci di influenzare la funzione cerebrale. Le associazioni con stress, ansia e sonno hanno una base biologica plausibile e numerosi dati sperimentali; l'impiego di un probiotico definito "psicobiotico" richiede però evidenze cliniche e ceppo-specifiche.

Microbiota e maturazione della barriera ematoencefalica

La barriera ematoencefalica non è una parete passiva. Essa nasce dall'endotelio specializzato dei capillari cerebrali e dalla sua integrazione con periciti, membrana basale, astrociti e altri elementi dell'unità neurovascolare. Le cellule endoteliali cerebrali possiedono giunzioni serrate ricche di proteine come claudina-5 e occludina, esprimono trasportatori selettivi e mantengono una bassa attività di trasporto paracellulare. La barriera si organizza già durante lo sviluppo embrionale e continua a maturare sul piano strutturale e regolatorio nel periodo perinatale e postnatale. Non è corretto descrivere il cervello del neonato come protetto da una barriera semplicemente "aperta".

Il microbiota intestinale partecipa alla regolazione di questa maturazione almeno nei modelli sperimentali. Nel lavoro classico di Braniste e collaboratori, i topi germ-free mostravano una maggiore permeabilità della barriera ematoencefalica già dalla vita intrauterina, insieme a una minore espressione di occludina e claudina-5; la colonizzazione con un microbiota convenzionale riduceva la permeabilità e aumentava le proteine delle giunzioni serrate (Braniste et al., 2014). Questi risultati dimostrano un collegamento biologico tra segnali microbici e barriera neurovascolare, mentre non autorizzano a trasferire automaticamente nell'uomo ogni dettaglio quantitativo osservato nel topo.

Gli SCFA costituiscono uno dei meccanismi più plausibili. Acetato, propionato e butirato possono influenzare l'endotelio attraverso recettori accoppiati a proteine G, inibizione delle istone deacetilasi (histone deacetylases, HDAC) e modulazione di vie infiammatorie e antiossidanti. Nei modelli sperimentali essi aumentano o stabilizzano le proteine delle tight junctions e riducono l'attivazione endoteliale. Lo stesso ambiente metabolico contribuisce alla maturazione della microglia: animali germ-free mostrano microglia morfologicamente e funzionalmente immature e gli SCFA partecipano al recupero di un fenotipo più fisiologico (Erny et al., 2015).

I bifidobatteri meritano una posizione centrale nel primo anno perché utilizzano gli oligosaccaridi del latte umano (human milk oligosaccharides, HMO) e producono soprattutto acetato e lattato, modificano il pH intestinale, sostengono il cross-feeding e partecipano all'educazione immunitaria. Non esiste però una dimostrazione che siano gli unici responsabili della maturazione della barriera ematoencefalica. Il modello più coerente considera i bifidobatteri come protagonisti di una rete nella quale HMO, SCFA, derivati del triptofano, barriera intestinale, sistema immunitario e altri



microrganismi concorrono a costruire l'ambiente sistemico nel quale matura l'unità neurovascolare.

Le evidenze più solide riguardano la bidirezionalità del sistema e la capacità di segnali intestinali di modificare funzione nervosa. La traduzione terapeutica è più variabile. Parkinson, depressione, ansia e declino cognitivo non possono essere ricondotti a una singola firma microbica né a un unico "leaky gut".

35. Asse intestino-fegato

Il fegato riceve attraverso il circolo portale nutrienti e metaboliti provenienti dall'intestino. Questa posizione lo rende un filtro metabolico e immunitario. Gli acidi biliari prodotti dal fegato vengono modificati dai microbi intestinali; le forme risultanti attivano recettori quali il recettore X farnesoide (farnesoid X receptor, FXR) e GPBAR1/TGR5, recettore degli acidi biliari accoppiato a proteina G e regolano metabolismo glucidico, lipidico e segnalazione immunitaria.

Nella steatosi epatica e in altre condizioni metaboliche compaiono spesso alterazioni del microbiota, della barriera e del metabolismo degli acidi biliari. La direzione causale varia tra individui e fasi di malattia. Un intervento efficace deve perciò agire sul sistema completo: dieta, composizione corporea, attività fisica, alcol, farmaci, ritmo dei pasti e soltanto quando indicato specifici interventi sul microbiota.

Il fegato riceve dalla vena porta nutrienti e metaboliti appena assorbiti e svolge una funzione di filtro metabolico e immunologico. In senso opposto invia all'intestino acidi biliari, lipoproteine e segnali che modificano l'ecosistema. La malattia epatica steatosica associata a disfunzione metabolica (metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease, MASLD), cirrosi e colestasi mostrano quanto la relazione possa diventare clinicamente rilevante.

36. Asse intestino-pancreas e metabolismo energetico

Il microbiota modifica l'energia estratta dalla dieta, la secrezione di ormoni enteroendocrini, il metabolismo degli acidi biliari e la disponibilità di acidi grassi a catena corta (short-chain fatty acids, SCFA). Questi segnali possono influenzare la protein-chinasi attivata da AMP (AMP-activated protein kinase, AMPK) e il bersaglio meccanicistico della rapamicina (mechanistic target of rapamycin, mTOR), sensibilità insulinica, tessuto adiposo e appetito. La relazione con obesità e diabete non può essere ricondotta a un singolo taxon: persone con fenotipo simile possono possedere comunità differenti che convergono su funzioni metaboliche comparabili.

L'idea di un unico "microbiota dell'obeso" ha avuto grande risonanza; le firme tassonomiche non sono però abbastanza universali per diagnosticare l'obesità o prevedere da sole la risposta a una dieta. Il contributo microbico va letto insieme a quantità e qualità degli alimenti, attività fisica, sonno, ritmi circadiani, farmaci e genetica dell'ospite.

Il pancreas esocrino condiziona digestione e disponibilità dei substrati; il pancreas endocrino risponde a incretine, glucosio e altri segnali. Il peptide-1 simile al glucagone (GLP-1) e il polipeptide insulinotropico glucosio-dipendente (GIP) collegano direttamente l'arrivo dei nutrienti alla risposta



insulinica. Microbiota, bile e barriera possono modificare il contesto metabolico ma non sostituiscono i determinanti classici dell'insulino-resistenza.

37. Asse intestino-tessuto adiposo

Il tessuto adiposo comunica con intestino, fegato e muscolo attraverso adipochine, acidi grassi e mediatori infiammatori. L'aumento del grasso viscerale può cambiare il tono immunitario e la sensibilità insulinica; in senso opposto alimentazione, incretine e metaboliti intestinali influenzano deposito e mobilizzazione dell'energia.

L'endotossiemia metabolica è stata proposta come uno dei meccanismi che collegano dieta, barriera e infiammazione. Piccole quantità di componenti batteriche possono raggiungere la circolazione anche in condizioni fisiologiche; la rilevanza clinica dipende da barriera, clearance epatica e risposta dell'ospite. Il lipopolisaccaride (lipopolysaccharide, LPS) circolante non rappresenta da solo una misura diretta della permeabilità.

Ridurre il grasso viscerale attraverso dieta, exercise physiology e sonno modifica contemporaneamente numerosi nodi della rete. Questo effetto sistemico è spesso più importante di un intervento mirato esclusivamente a spostare una percentuale microbica.

38. Asse intestino-cuore e intestino-rene

Il microbiota può modulare la fisiologia cardiovascolare attraverso acidi grassi a catena corta (short-chain fatty acids, SCFA), acidi biliari, trimetilammina (TMA) e trimetilammina N-ossido (TMAO), infiammazione e metabolismo lipidico. Alcuni SCFA interagiscono con recettori presenti anche nel sistema vascolare e renale; l'effetto dipende dalla concentrazione e dal recettore coinvolto. Il legame fra microbiota e pressione arteriosa è dunque biologicamente plausibile ma non corrisponde a una firma batterica unica.

TMAO ha ricevuto particolare attenzione perché concentrazioni elevate si associano a eventi cardiovascolari. Il dato deve essere interpretato con funzione renale, dieta, età e metabolismo epatico. La modulazione del microbiota può diventare una strategia complementare, mentre non esiste oggi un test fecale capace di sostituire i marcatori cardiovascolari validati.

Il rene aggiunge un ulteriore livello. In presenza di ridotta filtrazione aumentano metaboliti uremici derivati anche dal metabolismo microbico, come indossil-solfato e p-cresil-solfato. La funzione renale modifica il significato sistemico di ciò che l'intestino produce; l'asse intestino-rene non può essere compreso senza considerare la clearance.

Dal metabolita al vaso: produzione, trasformazione e clearance

L'asse intestino-cuore-rene diventa più comprensibile se si separano tre passaggi. Il microbiota produce precursori o metaboliti; fegato e altri tessuti li trasformano; il rene ne determina in larga parte la permanenza nel sangue. La concentrazione circolante non misura soltanto ciò che accade nel colon. Essa riflette contemporaneamente dieta, metabolismo microbico, funzione epatica e capacità di eliminazione.

TMAO rappresenta l'esempio più noto. Colina, fosfatidilcolina e carnitina possono essere convertite dai microbi in trimetilammina, TMA; il fegato la ossida prevalentemente a TMAO. Valori elevati si associano al rischio cardiovascolare ma la relazione è influenzata in modo sostanziale dalla funzione renale. Un valore alto non permette di attribuire il rischio a un singolo alimento né di dedurre quale specie microbica sia responsabile.

Indossil-solfato e p-cresil-solfato derivano da un metabolismo nel quale triptofano e tirosina vengono trasformati dai microbi e successivamente coniugati dall'ospite. Nella malattia renale cronica (chronic kidney disease, CKD) la ridotta clearance favorisce l'accumulo di queste molecole. Endotelio, stress ossidativo, infiammazione e rimodellamento vascolare possono risentirne; nello stesso tempo l'uremia modifica barriera e habitat intestinale, creando un circuito di retroazione (Radić et al., 2026).

Gli SCFA illustrano il versante opposto del sistema. Acetato, propionato e butirato possono modulare immunità, metabolismo e recettori coinvolti anche nella regolazione vascolare. Il risultato dipende da sede, concentrazione e recettore; non esiste un rapporto semplice nel quale "più SCFA" significhi sempre "pressione più bassa". Anche gli acidi biliari e metaboliti come fenilacetilglutamina (phenylacetylglutamine, PAGln) aggiungono segnali capaci di collegare intestino, piastrine, fegato e circolo.

La strategia clinica deve partire dai determinanti maggiori: pressione, lipidi, glicemia, fumo, composizione corporea, funzione renale, dieta, attività fisica e farmaci. Fibre, pattern alimentare vegetale e controllo della fermentazione proteolitica possono modulare la produzione di metaboliti intestinali ma il microbiota resta un bersaglio complementare. La riduzione di un metabolita surrogato acquista valore soltanto se si accompagna a un beneficio clinico reale.

Tabella 8. Asse intestino–cuore–rene: leggere insieme produzione e clearance

Molecola / via	Origine prevalente	Perché il rene conta	Possibile rilevanza
TMA → TMAO	Precursori alimentari + microbiota; ossidazione epatica.	La filtrazione condiziona fortemente i livelli circolanti.	Associazione con rischio cardiovascolare; causalità individuale non deducibile dal solo valore.
Indolo → indossil-solfato	Metabolismo microbico del triptofano + coniugazione dell'ospite.	Si accumula nella CKD.	Stress ossidativo, endotelio, infiammazione e fibrosi.
p-cresolo → p-cresil-solfato	Metabolismo microbico di aminoacidi aromatici.	Clearance ridotta nella CKD.	Tossicità uremica e rischio vascolare.
SCFA	Fermentazione di fibre e amidi resistenti.	Il rene non è il solo determinante; conta soprattutto produzione e utilizzo tissutale.	Segnali immunometabolici e vascolari contestuali.



39. Asse intestino-polmone e intestino-pelle

Mucose intestinali e respiratorie condividono principi di barriera e immunità. Metaboliti microbici e segnali immunitari sistemici possono modificare la risposta delle vie aeree; infezioni e infiammazione polmonare possono a loro volta cambiare alimentazione, farmaci e microbiota intestinale. Il concetto di asse intestino-polmone è particolarmente studiato nelle infezioni, nell'asma e nelle malattie respiratorie croniche.

La cute possiede un proprio microbiota e una propria barriera. Dermatite atopica, psoriasi e acne sono state associate a cambiamenti intestinali in alcuni studi ma i rapporti causali restano eterogenei. Dieta, farmaci e infiammazione sistemica possono confondere l'associazione.

La lezione comune è che le superfici di barriera comunicano attraverso immunità e metabolismo. Non bisogna però trattarle come se fossero lo stesso ecosistema: microbiota cutaneo, respiratorio e intestinale occupano nicchie differenti e rispondono a pressioni ambientali diverse.

Il triangolo intestino–cute–polmone

Intestino, cute e vie respiratorie condividono una caratteristica fondamentale: espongono una grande superficie all'ambiente e devono tollerare sostanze innocue senza rinunciare alla capacità di difendersi. Le tre barriere non possiedono lo stesso epitelio e non ospitano lo stesso microbiota; comunicano però attraverso cellule immunitarie, citochine, metaboliti e traffico linfocitario. Questa rete rende plausibile che una perturbazione persistente in un distretto modifichi la soglia di risposta degli altri.

Nell'asse intestino–cute gli acidi grassi a catena corta (short-chain fatty acids, SCFA), alcuni derivati del triptofano e i segnali che convergono sul recettore degli idrocarburi arilici (aryl hydrocarbon receptor, AhR) possono modulare linfociti T regolatori (Treg), cellule dendritiche, cheratinociti e programmi di barriera. La cute riceve inoltre nutrienti, ormoni e mediatori infiammatori sistemici. Le associazioni fra dermatite atopica, psoriasi, acne e profili intestinali sono numerose ma la direzione causale varia e non esiste un singolo "microbiota della pelle malata" ricostruibile da un campione fecale (Wrześniewska et al., 2024).

La barriera cutanea possiede determinanti propri. Filaggrina, involucrina, loricrina, ceramidi, pH e microbiota epidermico regolano perdita d'acqua e ingresso di antigeni. Nella dermatite atopica la riduzione della funzione di barriera facilita la penetrazione di allergeni e può favorire la sensibilizzazione transcutanea. *Staphylococcus aureus* può espandersi durante le riacutizzazioni e amplificare l'infiammazione ma la malattia non coincide con una semplice infezione cutanea.

Dalla cute alle vie aeree: la marcia atopica senza determinismi

La cosiddetta marcia atopica descrive la frequente comparsa, in alcuni bambini, di dermatite atopica seguita da allergia alimentare, asma e rinite. Il modello classico è utile ma non rappresenta una sequenza obbligatoria. Molti bambini con dermatite non svilupperanno asma e alcuni pazienti con asma non hanno mai avuto dermatite. È più corretto parlare di traiettorie atopiche e multimorbilità, nelle quali genetica, barriera, esposizioni e immunità di tipo 2 assumono pesi differenti.



Quando la barriera cutanea è compromessa, cheratinociti e altre cellule possono liberare alarmins come linfopoietina stromale timica (thymic stromal lymphopoietin, TSLP), interleuchina 25 (IL-25) e interleuchina 33 (IL-33). Questi segnali favoriscono cellule dendritiche, cellule linfoidi innate di tipo 2 (ILC2) e polarizzazione dei linfociti T helper 2 (Th2); interleuchina 4 (IL-4), interleuchina 5 (IL-5) e interleuchina 13 (IL-13) sostengono produzione di immunoglobuline E (IgE), eosinofilia e memoria allergenica. Linfociti e cellule della memoria possono poi raggiungere altri tessuti di barriera. Questo meccanismo fornisce una base biologica allo skin–lung axis e spiega come una sensibilizzazione iniziata nella cute possa facilitare una risposta respiratoria alla successiva esposizione allo stesso allergene (Zhu et al., 2025).

La cute non “scarica” la malattia nei polmoni. Il passaggio dipende dalla costruzione di una memoria immunitaria sistemica e dalla vulnerabilità delle vie aeree. Infezioni virali, inquinanti, fumo, allergeni inalanti, microbiota respiratorio e maturazione immunitaria possono rafforzare oppure interrompere la traiettoria. Distinguere una traiettoria probabile da una sequenza obbligata evita sia il fatalismo sia l'idea che trattare l'intestino possa prevenire automaticamente l'asma.

Asse intestino–polmone: metaboliti e tono immunitario

Il polmone riceve continuamente segnali provenienti dal sangue. Metaboliti intestinali, citochine e cellule immunitarie possono modificare la risposta delle mucose respiratorie; in senso opposto infezioni, ipossia, antibiotici e infiammazione polmonare possono cambiare appetito, motilità, farmaci e microbiota intestinale. L'asse è pertanto bidirezionale.

Gli SCFA costituiscono uno dei collegamenti più studiati. La fermentazione di fibre può aumentare metaboliti capaci di agire su cellule dendritiche, Treg e precursori midollari e di modificare il tono della risposta allergica. Gli effetti osservati nei modelli sperimentali non autorizzano però a prescrivere una fibra oppure un probiotico come terapia universale dell'asma. Nell'uomo contano dieta complessiva, fenotipo respiratorio, farmaci e fase della malattia.

Le finestre precoci della vita collegano in modo particolare intestino, cute e polmone. La maturazione del microbiota intestinale procede insieme alla costruzione della tolleranza alimentare e della risposta mucosale. Alterazioni persistenti della successione microbica sono state associate a maggiore rischio di allergie e asma ma l'effetto è probabilistico e dipende da molte esposizioni concomitanti (Hoskinson et al., 2025).

Una strategia realmente sistemica protegge ciascuna barriera con strumenti appropriati: trattamento corretto della dermatite, controllo dell'asma, gestione delle allergie documentate, alimentazione adeguata, riduzione del fumo e degli inquinanti, sonno e attività fisica. L'intestino entra nel programma perché contribuisce al tono immunitario e metabolico; non sostituisce la terapia dermatologica o respiratoria.

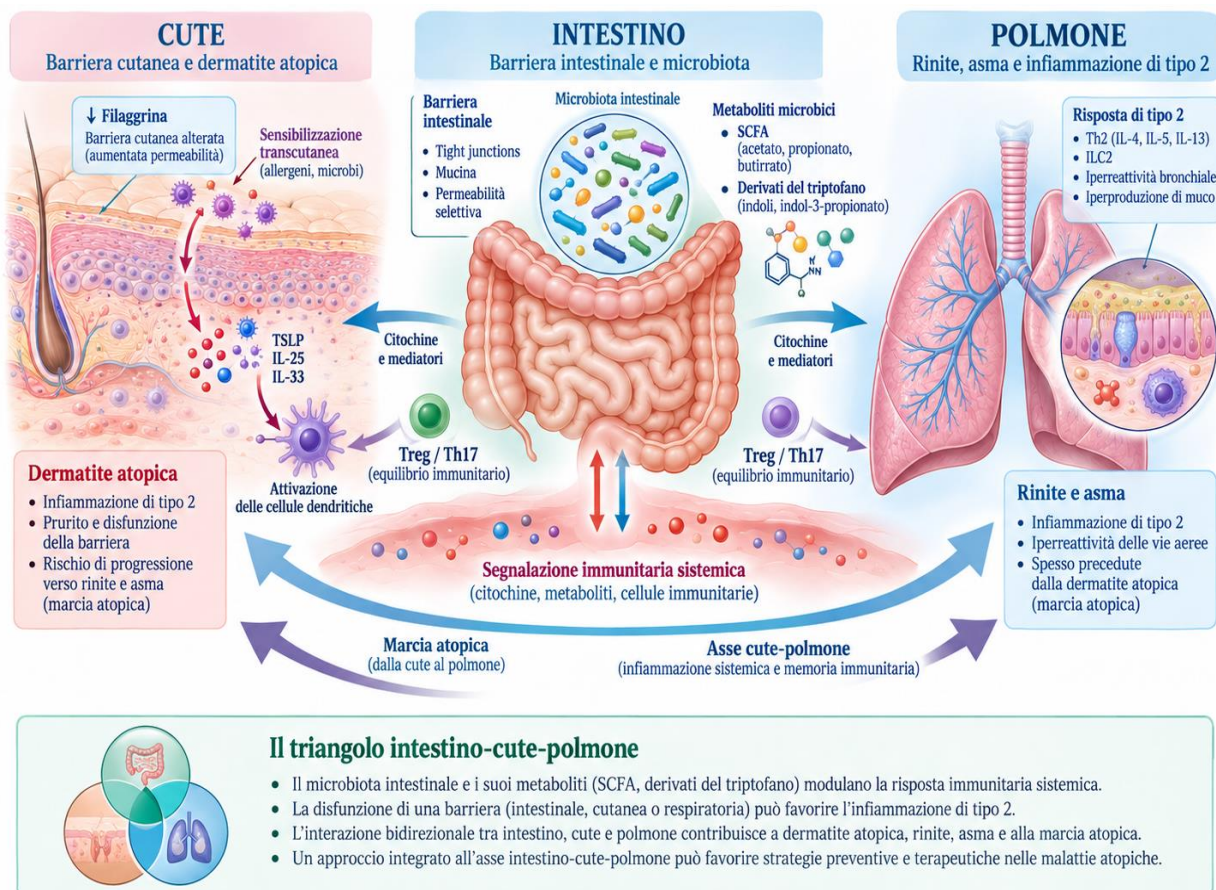


Figura 4A. Intestino, cute e polmone sono barriere distinte che comunicano attraverso immunità, metaboliti e memoria immunitaria. La marcia atopica rappresenta una traiettoria possibile, non inevitabile.

Tabella 9. Intestino–cute–polmone: principali passaggi della rete

Nodo	Meccanismi rilevanti	Possibile esito	Limite interpretativo
Intestino → cute	SCFA, indoli/AhR, Treg, nutrienti, infiammazione sistemica.	Modulazione della barriera e del tono immunitario cutaneo.	Associazione non equivale a causa della dermatosi.
Cute → sistema	Difetto di barriera, TSLP, IL-25, IL-33, DC, ILC2, Th2, IgE.	Sensibilizzazione e memoria immunitaria.	La dermatite non conduce inevitabilmente ad asma.
Sistema → polmone	Cellule della memoria, eosinofili, citochine di tipo 2.	Maggiore reattività delle vie aeree in soggetti predisposti.	Servono cofattori respiratori e ambientali.
Intestino ↔ polmone	SCFA, immunità, farmaci, infezioni, comportamento alimentare.	Modulazione della risposta mucosale e infiammatoria.	Non esiste una terapia antibiotica universale per l'asma.

40. Asse intestino-muscolo e intestino-osso

L'asse intestino–muscolo comprende acidi grassi a catena corta (short-chain fatty acids, SCFA), infiammazione sistemica, disponibilità di aminoacidi, ormoni e risposta all'esercizio. L'attività fisica



può modificare il microbiota, mentre il microbiota può contribuire all'utilizzo dei substrati e alla resilienza metabolica. L'associazione con prestazione sportiva non giustifica però l'idea di un "microbiota dell'atleta" universalmente trasferibile.

L'asse intestino-osso integra assorbimento minerale, vitamina D, immunità e segnali derivati dalla fermentazione. Alcuni prebiotici aumentano l'assorbimento di calcio in specifici contesti; il microbiota può modulare cellule immunitarie che partecipano al rimodellamento osseo. La fisiologia ossea resta comunque dominata da carico meccanico, ormoni, apporto di nutrienti, funzione renale e stato infiammatorio.

Nel muscolo contano direttamente qualità della dieta, disponibilità proteica, attività fisica e infiammazione sistemica. Il microbiota può modulare alcuni di questi fattori ma non sostituisce lo stimolo meccanico. Nell'osso il rapporto comprende assorbimento di minerali, vitamina D, ormoni, immunità e metaboliti microbici; anche in questo caso esercizio contro resistenza e carico meccanico restano fondamentali.

Muscolo e osso formano un sistema meccanico, endocrino e metabolico

Muscolo e osso non sono due bersagli indipendenti dell'intestino. Il carico meccanico generato dal muscolo è uno dei principali segnali che mantengono l'osso; nello stesso tempo l'osso rilascia molecole che partecipano al metabolismo sistemico. Miochine e osteochine costruiscono una comunicazione bidirezionale sulla quale l'intestino può agire attraverso nutrienti, infiammazione e metaboliti.

Nel muscolo gli effetti più plausibili del microbiota passano da disponibilità energetica, sensibilità insulinica, stato infiammatorio, metabolismo mitocondriale e produzione di SCFA. Nella sarcopenia sono state descritte associazioni con minore abbondanza di produttori di SCFA e con maggiore infiammazione ma i dati umani restano eterogenei. La perdita di forza non può essere attribuita a una disbiosi senza considerare inattività, apporto proteico, malattie, farmaci, ormoni e stato neurologico.

La risposta anabolica dipende soprattutto da stimolo meccanico e disponibilità di aminoacidi. Un intestino capace di digerire e assorbire proteine è necessario ma non sufficiente. Con l'età compare una resistenza anabolica che richiede una distribuzione proteica adeguata e lavoro contro resistenza; nessun intervento sul microbiota sostituisce questi due determinanti.

Nell'osso l'intestino interviene in modo più diretto attraverso assorbimento di calcio, magnesio, fosforo e vitamina K e attraverso la disponibilità di vitamina D e proteine. La fermentazione colica può modificare pH e solubilità minerale e alcuni prebiotici hanno aumentato l'assorbimento di calcio in specifiche popolazioni. Il dato non autorizza però a considerare il microbiota il regolatore principale della densità ossea.

L'osteimmunologia aggiunge un secondo ponte. Citochine, linfociti T regolatori (Treg), linfociti T helper 17 (Th17) e asse formato dal recettore attivatore del fattore nucleare κ B (RANK), dal suo ligando RANKL e dall'osteoprotegerina (OPG) collegano immunità e rimodellamento osseo. Una infiammazione sistemica persistente può favorire riassorbimento e contemporaneamente ridurre



la qualità muscolare; in questo contesto una barriera intestinale alterata può contribuire al carico infiammatorio senza rappresentarne necessariamente la causa iniziale.

L'osteosarcopenia rende visibile l'intero circuito: meno forza significa meno carico osseo, più fragilità riduce il movimento, l'inattività peggiora sensibilità insulinica e transito e una dieta impoverita restringe i substrati del microbiota. L'asse intestino–muscolo–osso deve perciò essere letto come rete di retroazioni e non come una catena lineare (Jiang et al., 2026).

La gerarchia dell'intervento resta concreta: esercizio contro resistenza e attività con carico, apporto proteico adeguato, vitamina D e calcio quando necessari, energia sufficiente, sonno e controllo delle patologie. Fibre, prebiotici o probiotici possono sostenere il terreno biologico in indicazioni selezionate; diventano secondari se il soggetto non riceve uno stimolo meccanico adeguato.

Tabella 10. Asse intestino–muscolo–osso: meccanismi e priorità

Meccanismo	Muscolo	Osso	Priorità clinica
Assorbimento di nutrienti	Aminoacidi ed energia per sintesi e recupero.	Calcio, magnesio, fosforo, proteine e vitamine.	Correggere malassorbimento e insufficienze reali.
SCFA e metabolismo	Possibile supporto a sensibilità insulinica e bioenergetica.	Modulazione immunitaria e possibile influenza sull'assorbimento minerale.	Dieta e fibre prima della ricerca di un singolo batterio.
Infiammazione	Favorisce catabolismo e resistenza anabolica.	Può aumentare segnali osteoclastici.	Trattare la causa dell'infiammazione.
Exercise physiology	Stimolo diretto alla sintesi proteica e alla funzione.	Carico meccanico e osteogenesi.	Intervento centrale, non sostituibile dal microbiota.

41. Asse intestino-endocrino, tiroide e transizioni ormonali

Il cosiddetto estroboloma comprende geni microbici capaci di modificare la coniugazione degli estrogeni e di contribuire alla loro circolazione enteroepatica. Il tema è rilevante in menopausa e nelle condizioni sensibili agli estrogeni ma una semplice analisi fecale non permette di dedurre l'assetto ormonale. Funzione epatica, dieta, transito e composizione microbica partecipano tutte al risultato.

Microbiota e tiroide, cortisolo e insulina comunicano attraverso assorbimento di nutrienti, immunità e metabolismo. Lo stress modifica motilità e secrezioni intestinali; queste variazioni cambiano l'habitat microbico. L'interazione endocrina è pertanto bidirezionale e deve essere collocata nel contesto clinico generale.

Gli ormoni tiroidei modificano motilità e transito: l'ipotiroidismo favorisce spesso stipsi e rallentamento digestivo, mentre l'ipertiroidismo può aumentare motilità e frequenza delle



evacuazioni. La direzione è bidirezionale perché malassorbimento, celiachia, gastrite atrofica e farmaci gastrointestinali possono cambiare disponibilità o assorbimento della terapia tiroidea.

Nelle transizioni ormonali il termine estroboloma descrive l'insieme delle funzioni microbiche capaci di deconiugare estrogeni e di influenzarne il ricircolo enteroepatico. Il meccanismo è biologicamente interessante ma non conferisce ai test commerciali la capacità di predire da soli sintomi menopausali o rischio oncologico.

Asse intestino–tiroide: una relazione realmente bidirezionale

Gli ormoni tiroidei agiscono direttamente sul tratto gastrointestinale. Essi influenzano espressione genica, turnover epiteliale, motilità, secrezioni e metabolismo delle cellule intestinali. Per questo motivo l'ipotiroidismo e l'ipertiroidismo possono cambiare l'ambiente nel quale vive il microbiota; una differenza osservata nelle feci può essere conseguenza dello stato tiroideo oltre che possibile modulatore della malattia (Ludgate, Masetti e Soares, 2024).

Nell'ipotiroidismo il rallentamento della motilità può interessare stomaco, tenue e colon. Stipsi, gonfiore e maggiore tempo di transito possono modificare fermentazione e distribuzione microbica; nei soggetti predisposti il rallentamento può favorire sovracrescita del tenue. Nell'ipertiroidismo il quadro opposto, con transito più rapido e aumento delle evacuazioni, può ridurre il tempo di assorbimento e accentuare perdita di peso e malassorbimento in forme severe.

La levotiroxina richiede una corretta dissoluzione gastrica e viene assorbita soprattutto nel tenue, in particolare digiuno e ileo. Gastrite atrofica, H. pylori, celiachia, resezioni, diarrea cronica e altre condizioni di malassorbimento possono aumentare il fabbisogno apparente. Anche ferro, calcio, alcune fibre, sequestranti degli acidi biliari e numerosi farmaci interferiscono con l'assorbimento quando il timing è inadeguato. Prima di aumentare ripetutamente la dose conviene verificare aderenza, modalità di assunzione e condizioni gastrointestinali.

Il rapporto con l'autoimmunità è più complesso. Hashimoto e Graves sono associati in diversi studi a profili microbici differenti e a variazioni di diversità ma le firme non sono abbastanza stabili da diventare test diagnostici. Gli acidi grassi a catena corta (short-chain fatty acids, SCFA), lipopolisaccaride (lipopolysaccharide, LPS), linfociti T regolatori (Treg)/linfociti T helper 17 (Th17) e ipotesi di mimicry molecolare forniscono meccanismi plausibili; negli esseri umani la causalità rimane più difficile da dimostrare.

Celiachia e malattie tiroidee autoimmuni coesistono più spesso di quanto atteso per caso e questa associazione possiede un rilievo pratico. In un paziente con tiroidite autoimmune, anemia, calo ponderale, diarrea, osteopenia oppure fabbisogno insolitamente elevato di levotiroxina, la possibilità di una patologia intestinale documentabile merita maggiore attenzione rispetto a un generico test di "disbiosi".

I micronutrienti creano un ulteriore collegamento. Iodio, selenio, ferro e zinco partecipano alla sintesi o al metabolismo degli ormoni tiroidei; malassorbimento o diete restrittive possono ridurre la disponibilità. La soluzione non consiste però nel supplementarli alla cieca: eccesso di iodio e dosi



inappropriate di selenio possono essere sfavorevoli e la scelta deve partire da fabbisogno, dieta, esami e contesto clinico.

L'estroboloma amplia il discorso endocrino perché la deconiugazione degli estrogeni nel colon può modificarne il ricircolo enteroepatico. Transito, funzione epatica, dieta e microbiota concorrono al risultato. Nelle transizioni ormonali questo meccanismo può essere rilevante ma non consente di dedurre l'assetto estrogenico da un pannello fecale né di sostituire la valutazione endocrinologica.

L'asse intestino-tiroide diventa clinicamente utile quando orienta domande verificabili: il disturbo tiroideo sta rallentando il transito? Una patologia digestiva sta alterando l'assorbimento della terapia? Esiste una malattia autoimmune associata? Una carenza documentata limita la funzione? Una simile sequenza di domande protegge da due errori opposti: ignorare l'intestino e attribuire alla "disbiosi" ogni difficoltà di compenso.

Tabella 11. Intestino e tiroide: direzioni del rapporto

Direzione	Meccanismo	Conseguenza possibile	Domanda clinica
Tiroide → intestino	Ormoni tiroidei, motilità, turnover, secrezioni.	Stipsi e rallentamento nell'ipotiroidismo; transito accelerato nell'ipertiroidismo.	Il sintomo digestivo segue lo stato tiroideo?
Intestino → terapia tiroidea	pH gastrico, mucosa del tenue, farmaci e nutrienti.	Variabilità dell'assorbimento di levotiroxina.	Assunzione, interazioni e malassorbimento sono stati verificati?
Immunità ↔ tiroide	Treg/Th17, barriera, microbiota, predisposizione genetica.	Associazioni con Hashimoto e Graves.	Esiste una patologia autoimmune intestinale documentabile?
Nutrienti → tiroide	Iodio, selenio, ferro, zinco.	Carenza o eccesso possono modificare la funzione.	La supplementazione è realmente indicata?

42. Asse intestino-occhio: una frontiera emergente

La superficie oculare possiede un ecosistema microbico a biomassa molto più bassa rispetto all'intestino. Congiuntiva, margine palpebrale e film lacrimale ospitano comunità nelle quali vengono spesso rilevati *Corynebacterium*, *Staphylococcus* e *Cutibacterium*, insieme ad altri taxa variabili. Proprio la bassa biomassa rende il campionamento e il sequenziamento particolarmente sensibili alla contaminazione; per questo motivo non esiste ancora un "microbiota oculare sano" definito in modo universale.

Il dialogo intestino-occhio può utilizzare immunità sistemica, metaboliti microbici, integrità delle barriere e segnali infiammatori. La plausibilità biologica deriva dal fatto che l'occhio non è immunologicamente isolato e che i metaboliti intestinali raggiungono la circolazione. Rimane però ampia la distanza fra associazione biologica e applicazione terapeutica.

Le revisioni più recenti discutono associazioni fra microbiota intestinale e uveite, degenerazione maculare, retinopatia diabetica, glaucoma e malattie della superficie oculare. I meccanismi



proposti comprendono tono immunitario, barriera, lipopolisaccaride (lipopolysaccharide, LPS), metaboliti e modificazioni del microbiota oculare. Il campo è però ancora in fase traslazionale: associazioni tassonomiche non equivalgono a una terapia intestinale dimostrata per la singola malattia oculare.

43. Asse intestino-connettivo e articolazioni

La matrice extracellulare intestinale partecipa direttamente alla barriera e alla riparazione. A livello sistemico l'intestino può influenzare il connettivo soprattutto attraverso immunità, disponibilità nutrizionale e infiammazione. Alcune artriti mostrano associazioni specifiche con microbiota orale e intestinale ma non esiste un profilo microbico unico che spieghi tutte le patologie articolari.

Nell'artrite reumatoide il rapporto fra microbiota, modificazioni proteiche e immunità è oggetto di intensa ricerca. Nelle spondiloartriti la connessione con infiammazione intestinale subclinica è particolarmente interessante. Questi dati sostengono un dialogo immunologico; non autorizzano a sostituire la terapia reumatologica con una generica "bonifica intestinale".

Il connettivo stesso modula l'intestino. Fibrosi, rigidità della matrice e meccanotrasduzione possono modificare motilità e riparazione. L'asse deve essere letto in entrambe le direzioni, coerentemente con la visione sistemica della matrice extracellulare (MEC) sviluppata negli altri volumi della collana.

FERMATI UN ATTIMO

Un "asse intestino-organo" indica una rete di comunicazione biologica. Non significa che ogni malattia dell'organo distante sia causata dal microbiota né che modificare il microbiota produca automaticamente un beneficio clinico.

Matrice, meccanotrasduzione e barriera: il connettivo non è un semplice supporto

L'epitelio intestinale poggia su una membrana basale ricca di laminine e collagene IV e comunica con una matrice interstiziale prodotta da fibroblasti, miofibroblasti e altre cellule stromali. Integrine, adesioni focali, citoscheletro e canali meccanosensibili trasformano rigidità, tensione e deformazione in segnali biochimici. La barriera possiede anche una dimensione meccanica.

Durante la riparazione, una matrice temporaneamente più ricca e rigida può aiutare a chiudere una lesione. Se l'infiammazione persiste, lo stesso programma può diventare fibrotico. Nella malattia di Crohn il rimodellamento progressivo contribuisce a stenosi e perdita di elasticità; il problema non riguarda soltanto la quantità di collagene ma anche organizzazione, cross-linking, degradazione e dialogo fra fibroblasti e cellule immunitarie.

La relazione sistemica con il connettivo deve essere formulata con maggiore prudenza. Non esiste un "asse intestino-fascia" dimostrato nel senso di una via unica e specifica. Esistono però meccanismi condivisi: disponibilità di aminoacidi e micronutrienti, infiammazione sistemica, glicazione, ormoni e attività fisica influenzano contemporaneamente intestino, tendini, cartilagine

e fascia. Il terreno biologico è comune anche quando le strutture restano anatomicamente distinte.

Il gut–joint axis: quando mucosa e articolazione condividono l'immunità

Artrite reumatoide e spondiloartriti mostrano perché il rapporto intestino–articolazione meriti attenzione. Nella spondiloartrite è frequente una infiammazione intestinale subclinica e le vie asse interleuchina 23/interleuchina 17 (IL-23/IL-17) collegano immunità mucosale ed entesi. Nell'artrite reumatoide sono state studiate espansioni di specifici taxa, alterazioni della barriera, metaboliti e possibili fenomeni di mimicry molecolare. Il segnale è biologicamente plausibile ma non identifica un microbiota causale unico.

Nell'artrite reumatoide la polarizzazione linfociti T helper 17/T regolatori (Th17/Treg), la produzione di autoanticorpi e la presentazione antigenica possono essere influenzate da segnali intestinali. Modelli sperimentali suggeriscono anche il coinvolgimento di antigeni microbici e processi di citrullinazione. Gli studi umani confermano associazioni ma mostrano grande eterogeneità; dieta, farmaci antireumatici, fumo, attività fisica e malattia stessa modificano il microbiota (Li, Chen e Xie, 2026).

Anche il cavo orale entra nella rete: parodontite e alcune specie orali sono state studiate in rapporto all'artrite reumatoide. Questo legame rafforza l'idea di un sistema di barriere e mucose interconnesse, non quella di una singola origine intestinale. Igiene orale, salute parodontale e controllo della malattia reumatologica appartengono alla stessa visione sistemica senza confondere livelli di prova differenti.

Il trattamento deve mantenere una gerarchia. Terapie antireumatiche efficaci prevengono danno articolare e disabilità; esercizio, composizione corporea, sonno, alimentazione e salute intestinale possono ridurre fattori che alimentano infiammazione o fragilità. Un intervento sul microbiota può essere complementare in indicazioni definite, non sostitutivo.

Tabella 12. Intestino, MEC e articolazioni: livelli del collegamento

Livello	Meccanismo	Esempio	Cautela
Locale intestinale	MEC, integrine, rigidità, fibroblasti, rimodellamento.	Fibrosi e stenosi nel Crohn.	La matrice è dinamica e dipende dalla causa dell'infiammazione.
Immunitario sistemico	Th17/Treg, IL-23/IL-17, presentazione antigenica.	Spondiloartriti, artrite reumatoide.	Associazione non equivale a origine intestinale unica.
Nutrizionale/metabolico	Aminoacidi, micronutrienti, glicazione, infiammazione.	Turnover di tendini, cartilagine e fascia.	Non esiste un singolo marker intestinale del connettivo.
Meccanico	Attività fisica e carico modulano tessuti e metabolismo.	Muscolo, osso, tendine e intestino rispondono al movimento.	L'effetto è sistemico e non specifico di un "asse fascia–intestino".

PARTE VII – IL TEMPO, L'ENERGIA, LO STRESS E IL MOVIMENTO

44. Orologi periferici dell'intestino

L'apparato gastrointestinale segue ritmi di motilità, secrezione, assorbimento e permeabilità. Il complesso motorio migrante del digiuno, la risposta gastrocolica e l'attività enterica variano in relazione a sonno e alimentazione. Un pasto consumato in una fase insolita modifica subito secrezioni e motilità e invia nello stesso tempo un segnale temporale a enterociti, fegato e microbiota.

Il microbiota intestinale oscilla sia nella composizione sia, ancora più chiaramente, nelle funzioni metaboliche. Non possiede però un unico "orologio" paragonabile al nucleo soprachiasmatico. Le variazioni emergono dall'alternanza di nutrienti, motilità, bile, temperatura, ormoni e segnali immunitari dell'ospite; i metaboliti microbici possono poi raggiungere intestino, fegato, sistema immunitario e cervello e chiudere il circuito in senso bidirezionale.

Pasti abbastanza regolari e un fisiologico digiuno notturno possono rafforzare il contrasto fra fase alimentata e fase di riposo intestinale. Questo principio non giustifica digiuni estremi o uniformi per tutti. Fragilità, sottopeso, età avanzata, diabete in terapia e patologie gastrointestinali richiedono una personalizzazione attenta. Una crononutrizione ben costruita non sacrifica adeguatezza nutrizionale e tollerabilità per inseguire una finestra teoricamente perfetta.

Le cellule intestinali esprimono clock molecolari e rispondono a luce indirettamente, orari dei pasti, digiuno, ormoni e attività. Motilità, secrezioni, trasporto, permeabilità e immunità mostrano variazioni temporali. Il pasto notturno abituale può inviare all'intestino un segnale incoerente con la fase indicata dal sistema circadiano centrale.

45. Il microbiota ha un ritmo

Il microbiota mostra oscillazioni di composizione e funzione nell'arco delle ventiquattro ore. Il ritmo dei pasti rappresenta uno dei segnali principali; luce, sonno e ormoni dell'ospite modulano indirettamente l'ambiente intestinale. Alimentazione notturna e jet lag possono alterare queste oscillazioni e contribuire a disallineamento metabolico.

Il digiuno notturno fisiologico e una distribuzione dei pasti coerente con il periodo di attività favoriscono l'alternanza tra fase nutritiva e fase di riposo. Il time-restricted feeding può modificare il microbiota ma il beneficio metabolico non dipende necessariamente dal microbiota. Il ritmo deve integrarsi con fabbisogno energetico, farmaci e condizioni cliniche.

Le oscillazioni non riguardano soltanto l'abbondanza relativa di taxa ma anche posizione e attività metabolica. Il timing dei pasti rappresenta uno dei principali sincronizzatori del microbiota; il sonno e l'attività fisica modificano il contesto attraverso ormoni, temperatura e comportamento.

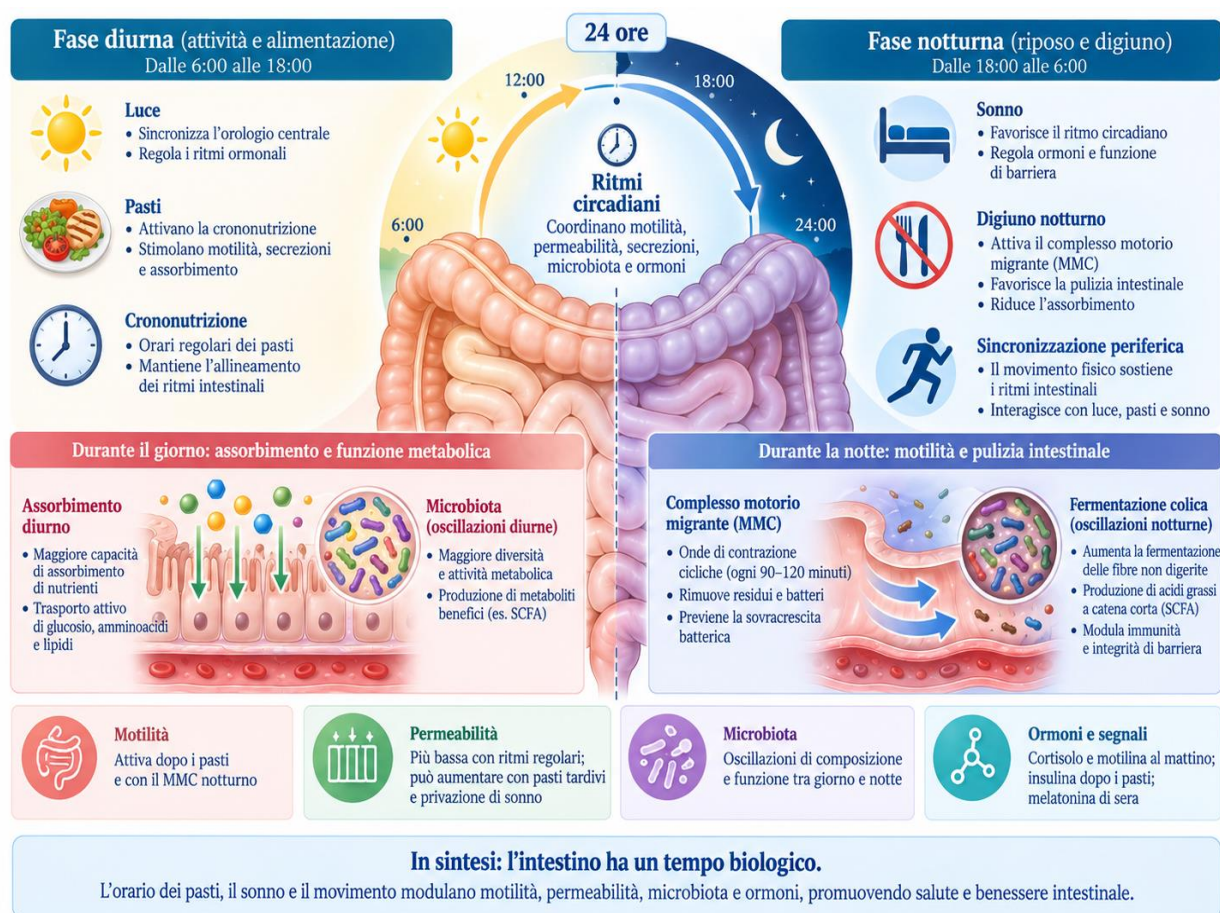


Figura 5. Organizzazione concettuale delle 24 ore intestinali. Gli orari sono illustrativi; cronotipo, pasti, farmaci, attività e patologie modificano il profilo reale.

46. Digiuno, fase interdigestiva e complesso motorio migrante

Il digiuno non costituisce una semplice assenza di cibo. Esso modifica insulina, disponibilità dei substrati, secrezioni e motilità e consente la comparsa di pattern interdigestivi come il complesso motorio migrante. Pasti continui e spuntini frequenti riducono le finestre nelle quali questi pattern possono esprimersi.

Non esiste però un numero universale di ore necessario per “pulire” l'intestino oppure attivare l'autofagia. La fisiologia dipende dall'ultimo pasto, dalla composizione, dal transito, dal sonno, dall'attività e dalla condizione clinica. Una finestra alimentare regolare e un intervallo notturno privo di grandi carichi possono essere utili senza trasformare il digiuno in una terapia obbligatoria.

Soggetti sottopeso, fragili, in gravidanza, con disturbi del comportamento alimentare oppure con specifiche terapie metaboliche richiedono un approccio differente. Il timing è uno strumento da adattare alla persona e non un criterio morale di disciplina alimentare.

47. Mitocondri, membrane e pompa Na^+/K^+ nell'epitelio intestinale

L'epitelio intestinale usa il gradiente di Na^+ per assorbire glucosio, aminoacidi e altri nutrienti. La barriera richiede inoltre turnover cellulare, giunzioni, trasporto ionico e gestione del pH. La



bioenergetica intestinale si integra con disponibilità di substrati luminari, segnali del microbiota e perfusione della mucosa.

L'enterocita assorbe nutrienti perché investe energia nel mantenimento di gradienti. La Na^+/K^+ -ATPasi basolaterale consuma adenosina trifosfato (ATP) e crea la forza che sostiene trasportatori come cotrasportatore sodio-glucosio 1 (sodium-glucose cotransporter 1, SGLT1). Il mitocondrio fornisce una parte essenziale dell'energia, mentre membrane e proteine di trasporto trasformano il gradiente in lavoro biologico.

La barriera richiede energia anche per turnover, sintesi proteica, organizzazione del citoscheletro e riparazione. Ipossia, ischemia, stress ossidativo e infiammazione possono compromettere questi processi. Durante l'esercizio estremo oppure nello shock la riduzione della perfusione splancica mostra in modo evidente il legame fra microcircolo, ATP e integrità epiteliale.

Il colon aggiunge un elemento particolare: il butirrato prodotto dal microbiota può alimentare l'ossidazione dei colonociti. Il metabolismo epiteliale contribuisce a mantenere un gradiente di ossigeno che favorisce l'ecosistema anaerobio. Bioenergetica della cellula e microbiologia dell'habitat diventano così due facce dello stesso processo.

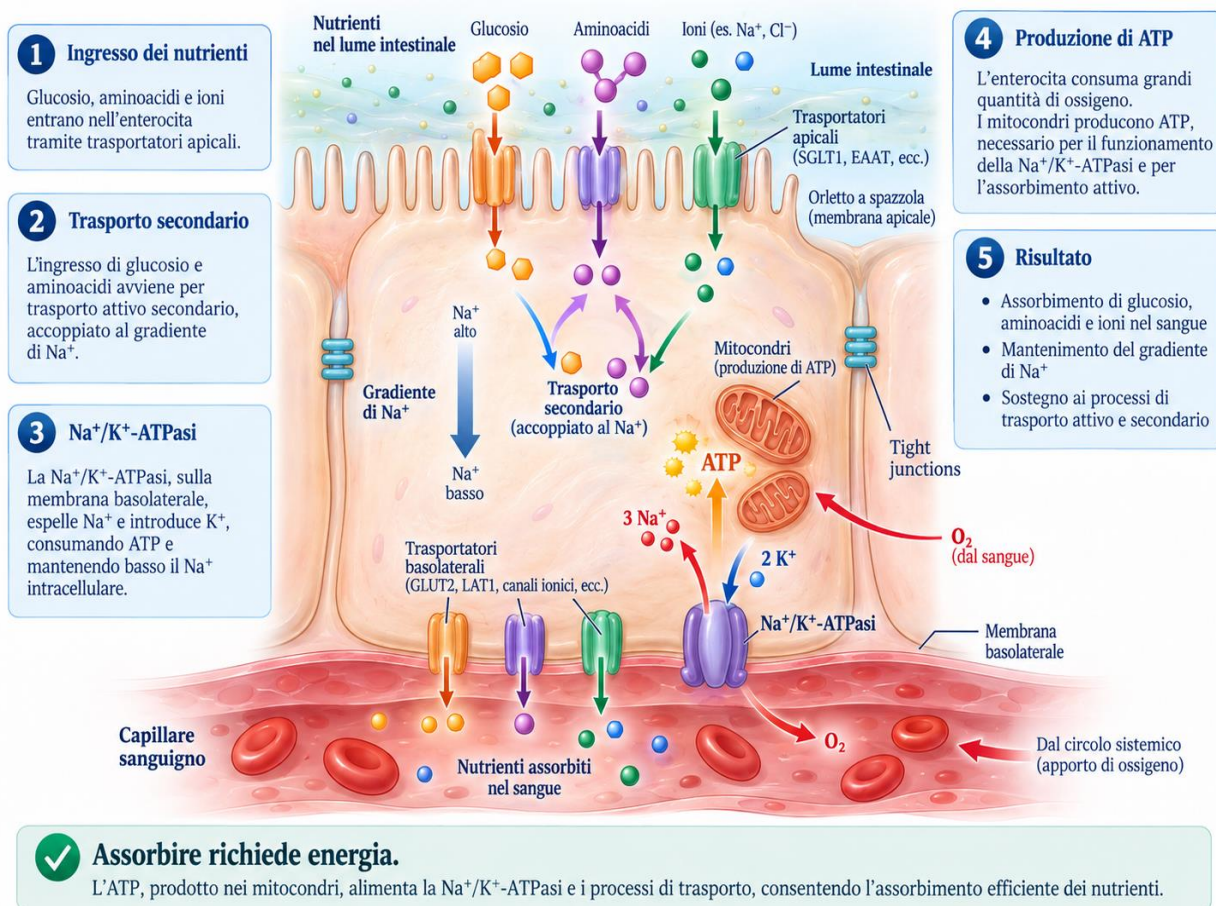


Figura 6. L'assorbimento intestinale dipende dal legame fra mitocondri, ATP, membrane e Na^+/K^+ -ATPasi.

48. Stress, asse ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA) e sistema autonomo

L'asse microbiota-intestino-cervello

Già nel 2008 l'intestino veniva descritto come un complesso neuroendocrinoimmunitario. Le ricerche successive hanno dato maggiore sostanza a quella visione: il sistema nervoso enterico comunica con il cervello attraverso vie vagali e spinali, le cellule enteroendocrine liberano ormoni, la mucosa ospita una vasta componente immunitaria e il microbiota produce metaboliti capaci di influenzare barriera, immunità e segnalazione nervosa.

La comunicazione procede in entrambe le direzioni. Lo stress modifica motilità, secrezione, perfusione e sensibilità viscerale e può cambiare composizione e funzione del microbiota; in alcuni modelli modifica anche la permeabilità della barriera. Metaboliti microbici, citochine e segnali vagali raggiungono a loro volta il cervello. La letteratura più recente invita però a non trasformare il "leaky gut" in una spiegazione universale: le barriere sono strutture dinamiche e selettive e ogni alterazione deve essere dimostrata con metodi adeguati (Aburto e Cryan, 2024).

Stress e disturbi gastrointestinali

Lo stress può accentuare dolore addominale, urgenza, gonfiore, dispepsia e alterazioni dell'alvo, soprattutto nelle persone con sindrome dell'intestino irritabile o con altri disturbi dell'interazione intestino-cervello. Sistema autonomo e asse ipotalamo-ipofisi-surrene (hypothalamic-pituitary-



adrenal axis, HPA) modulano motilità e sensibilità viscerale; sonno e alimentazione possono aggravare oppure attenuare il quadro.

La storia dell'ulcera peptica mostra perché la prudenza causale sia necessaria. Le osservazioni sulle "ulcere da bombardamento" misero in evidenza il peso dell'incertezza e della minaccia ma oggi sappiamo che *Helicobacter pylori* e farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) rappresentano cause principali dell'ulcera peptica. Lo stress psicologico può modulare sintomi e vulnerabilità; lo stress fisiologico grave del paziente critico può invece produrre lesioni mucosali attraverso meccanismi differenti.

Alimentazione: cosa cambia davvero sotto stress

L'alimentazione fornisce energia, aminoacidi, acidi grassi, vitamine, minerali e fibra e nello stesso tempo modifica metabolismo, microbiota e segnali neuroendocrini. Lo stress può cambiare il comportamento alimentare e, nelle condizioni fisiologiche più severe, anche il fabbisogno di alcuni nutrienti. Non è corretto però dedurre che lo stress psicologico provochi automaticamente carenze di vitamine del gruppo B, vitamina C, zinco o magnesio tali da richiedere una supplementazione.

La base resta un'alimentazione regolare e sufficientemente ricca di vegetali, legumi, cereali integrali quando tollerati, frutta, fonti proteiche adeguate e grassi insaturi. La fibra sostiene il microbiota e la produzione di acidi grassi a corta catena; l'apporto energetico va adattato al fabbisogno e all'attività fisica. Se sono documentate carenze o condizioni cliniche specifiche, la correzione nutrizionale può includere un'integrazione mirata.

Lo stress acuto può rallentare alcune funzioni digestive e accelerarne altre secondo il circuito prevalente. Il problema clinico emerge soprattutto quando iperarousal, sonno insufficiente, dolore e anticipazione del sintomo persistono nel tempo. La valutazione deve comprendere sia la fisiologia intestinale sia il contesto che la modula.

49. Sonno e intestino: una relazione bidirezionale

Il sonno influenza ormoni, tono autonomico, immunità e comportamento alimentare. Una notte troppo breve favorisce pasti irregolari e alimenti ad alta densità energetica e modifica segnali metabolici capaci di ripercuotersi sulla funzione intestinale. Anche il microbiota presenta oscillazioni sensibili al ciclo sonno-veglia.

I sintomi gastrointestinali possono a loro volta disturbare il sonno attraverso reflusso, dolore, urgenza, prurito, distensione e risvegli. Nei disturbi dell'interazione intestino-cervello il rapporto può diventare circolare: un sonno peggiore aumenta sensibilità e stress e i sintomi notturni riducono ulteriormente il recupero.

L'intervento deve individuare la direzione dominante del circuito. Concentrarsi soltanto sul microbiota in una persona con grave insonnia lascia irrisolto un sincronizzatore importante; occuparsi soltanto del sonno in presenza di una malattia infiammatoria attiva ignora la causa organica. La rete impone una gerarchia clinica.



50. Esercizio moderato: un alleato sistemico dell'intestino

Microbiota ed esercizio

Esercizio, dieta, composizione corporea e microbiota si influenzano reciprocamente. Le persone attive mostrano spesso una maggiore diversità microbica e profili metabolici differenti ma separare l'effetto dell'allenamento da quello dell'alimentazione e dello stile di vita non è sempre possibile.

Diversità microbica

Una maggiore diversità del microbiota viene spesso associata a una dieta varia e a un buon profilo metabolico ma non rappresenta un obiettivo da massimizzare senza contesto. L'esercizio può modificarla indirettamente attraverso dieta, transito, composizione corporea e ambiente immunitario.

Acidi grassi a catena corta (short-chain fatty acids, SCFA)

Acetato, propionato e butirrato sono i principali acidi grassi a catena corta prodotti dalla fermentazione microbica delle fibre. Funzionano come substrati e segnali per epitelio, fegato e sistema immunitario; la loro produzione dipende soprattutto da dieta e microbiota e solo indirettamente dall'esercizio.

Butirrato

Il butirrato costituisce una fonte energetica primaria per i colonociti e partecipa alla regolazione della barriera e dell'immunità mucosale. L'esercizio può favorire un ambiente metabolico associato a una maggiore produzione di SCFA ma l'effetto dipende in larga parte dall'alimentazione, soprattutto dall'apporto di fibre fermentabili.

Permeabilità intestinale

Sforzi lunghi e intensi, soprattutto al caldo o in condizioni di disidratazione, possono ridurre temporaneamente il flusso splancnico e aumentare la permeabilità intestinale. Intensità, idratazione, apporto di carboidrati e tolleranza gastrointestinale devono perciò entrare nella programmazione dell'endurance.

Esercizio moderato

L'esercizio moderato sostiene la salute intestinale soprattutto attraverso effetti sistemici: migliora il metabolismo, riduce l'adiposità viscerale, favorisce la motilità e modula l'immunità. Non esiste una dose universale "per l'intestino"; sintomi, pasto precedente e stato di idratazione modificano in modo sostanziale la tolleranza.

Molti benefici passano da vie indirette: minore grasso viscerale, migliore sensibilità insulinica, maggiore capacità cardiorespiratoria, modulazione autonoma e maggiore regolarità circadiana. La dose di esercizio utile all'intestino non può essere separata da quella necessaria alla salute generale.



51. Endurance, calore e ipoperfusione splancnica

L'esercizio prolungato ad alta intensità ridistribuisce il flusso sanguigno verso muscoli e cute. Se la richiesta si combina con calore, disidratazione e lunga durata, la perfusione intestinale può diminuire abbastanza da produrre stress ischemico, danno enterocitario e aumento transitorio della permeabilità. Gli atleti di endurance conoscono bene crampi, urgenza, nausea e diarrea associati a questo contesto.

Il rischio aumenta con uso di farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS), scarsa acclimatazione, strategie nutrizionali non sperimentate e ingestione concentrata di carboidrati o fluidi non tollerati. La prevenzione comprende progressione del carico, idratazione, gestione termica e "training dell'intestino", cioè adattamento graduale all'assunzione prevista durante la gara.

L'esempio sportivo mostra che la permeabilità può aumentare anche in modo fisiologico e reversibile durante uno stress estremo. Questo dato non descrive una sindrome cronica universale; chiarisce però quanto microcircolo e bioenergetica epiteliale siano determinanti per la barriera.

MESSAGGI CHIAVE

- Pasti, digiuno, sonno e attività sincronizzano l'intestino.
- L'assorbimento è un processo bioenergetico basato sui gradienti ionici.
- Stress e intestino comunicano in entrambe le direzioni.
- L'esercizio moderato e l'endurance estremo producono effetti intestinali differenti.

PARTE VIII – QUANDO L'EQUILIBRIO SI ROMPE

52. Permeabilità, traslocazione e infiammazione di basso grado

Quando la barriera diventa un bersaglio terapeutico

La prima strategia non consiste nel “sigillare” indiscriminatamente l'intestino. Occorre identificare la causa che altera la barriera e trattarla: celiachia, malattie infiammatorie intestinali (inflammatory bowel disease, IBD), infezioni, abuso di farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS), eccesso di alcol, ischemia, malnutrizione o altre condizioni richiedono interventi differenti. La normalizzazione di un marcatore di permeabilità non sostituisce il controllo della patologia di base.

Alimentazione e microbiota possono sostenere il recupero attraverso disponibilità di substrati fermentabili, produzione di acidi grassi a catena corta (short-chain fatty acids, SCFA), muco, micronutrienti e riduzione di perturbazioni inutili. La varietà delle fibre va adattata alla tolleranza clinica; una restrizione alimentare estrema prescritta soltanto per una presunta “leaky gut” può impoverire la dieta e il microbiota. Prebiotici, probiotici e postbiotici possono migliorare specifici marcatori in popolazioni selezionate; nessun prodotto possiede però un effetto universale di “riparazione della barriera”.

Contano anche stile di vita e contesto fisiologico. Sonno insufficiente, stress prolungato, sedentarietà, abuso di alcol e alcuni farmaci possono aumentare direttamente o indirettamente la vulnerabilità della barriera. L'esercizio moderato tende a sostenere l'omeostasi metabolica; un carico estremo associato a ipertermia e disidratazione può invece aumentare temporaneamente la permeabilità. Un intervento sensato agisce sul sistema e non ruota intorno a un singolo integratore.

Glutamina, zinco, vitamina D, butirrato e altri interventi possiedono razionali biologici oppure dati favorevoli in contesti specifici. Le evidenze non giustificano però una combinazione standard da prescrivere a chiunque presenti sintomi aspecifici. La correzione di una carenza documentata e l'impiego mirato in una patologia definita hanno un significato diverso dall'uso di un generico “protocollo leaky gut”.

La barriera intestinale è un sistema dinamico e misurabile. Il termine “leaky gut” può essere utile per spiegare un concetto fisiopatologico; diventa fuorviante quando viene trasformato in una diagnosi universale basata su sintomi aspecifici, test non validati o pannelli commerciali. La pratica clinica deve distinguere alterazione della barriera, infiammazione, disbiosi e malattia di base.

Il modello è plausibile quando esiste una catena coerente: alterazione della barriera, aumento dell'esposizione a componenti microbiche, attivazione immunitaria e conseguenze metaboliche misurabili. La catena non deve essere presunta sulla base di sintomi aspecifici oppure di un singolo test commerciale.



53. Sindrome dell'intestino irritabile (IBS) e disturbi dell'interazione intestino-cervello

La sindrome dell'intestino irritabile (irritable bowel syndrome, IBS) presenta dolore addominale associato a cambiamenti dell'alvo senza che una singola lesione strutturale spieghi il quadro. Motilità, sensibilità viscerale, microbiota, bile, dieta, stress e processazione centrale possono contribuire con pesi diversi nei singoli soggetti.

Il termine "funzionale" non significa immaginario. Significa che la disfunzione emerge dal comportamento del sistema più che da una lesione macroscopica unica. I criteri diagnostici moderni parlano di disturbi dell'interazione intestino-cervello proprio per sottolineare l'integrazione di segnali periferici e centrali.

La terapia può includere modifiche alimentari mirate, fibra appropriata, trattamento della stipsi oppure della diarrea, farmaci neuromodulatori, interventi psicologici specifici e attività fisica. La dieta a basso contenuto di oligo-, di- e monosaccaridi fermentabili e polioli (fermentable oligo-, di-, monosaccharides and polyols, low-FODMAP) può essere utile in alcuni soggetti ma non deve diventare una restrizione permanente senza reintroduzione e personalizzazione.

54. Malattie infiammatorie intestinali

Le malattie infiammatorie intestinali (inflammatory bowel disease, IBD), in particolare malattia di Crohn e colite ulcerosa, sono patologie immuno-mediate nelle quali genetica, barriera, microbiota e risposta immunitaria interagiscono. La presenza di disbiosi è frequente ma non equivale alla causa unica della malattia; l'infiammazione stessa trasforma l'habitat e modifica la comunità microbica.

La terapia moderna utilizza farmaci capaci di controllare vie immunitarie specifiche e, quando necessario, chirurgia. Nutrizione, attività fisica, sonno e gestione delle carenze restano importanti ma devono integrarsi con il controllo dell'infiammazione. Un approccio "naturale" che ritardi una terapia efficace può lasciare progredire danno, stenosi oppure complicanze.

La calprotectina fecale è utile per monitorare l'infiammazione intestinale in molti contesti ma non è specifica per IBD. Il valore deve essere interpretato con sintomi, endoscopia, farmaci e andamento nel tempo.

55. Celiachia, allergie e intolleranze

Allergia e intolleranza non sono sinonimi

Le allergie alimentari coinvolgono il sistema immunitario e possono essere mediate da immunoglobuline E (IgE) oppure da altri meccanismi. I sintomi possono interessare cute, apparato gastrointestinale e vie respiratorie; nei casi più gravi può comparire anafilassi. La diagnosi richiede anamnesi, test appropriati e, quando indicato, provocazione orale controllata in ambiente medico.

Le intolleranze comprendono condizioni non immunologiche, a esempio malassorbimento del lattosio, reazioni farmacologiche e altre risposte dose-dipendenti. La celiachia appartiene a



un'altra categoria: è una malattia autoimmune scatenata dal glutine in soggetti geneticamente predisposti e non una generica "intolleranza al grano".

Test non validati

I test delle immunoglobuline G (IgG) proposti per le cosiddette "intolleranze alimentari", la biorisonanza, i test elettrodermici e numerose altre metodiche alternative non hanno una validità diagnostica sufficiente per identificare intolleranze. La presenza di IgG verso un alimento riflette spesso esposizione e tolleranza più che malattia.

Una dieta di eliminazione può avere valore all'interno di un percorso diagnostico quando è mirata e seguita da una reintroduzione appropriata. Eliminazioni ampie e prolungate, eseguite senza un'indicazione precisa, possono impoverire la dieta e aumentare il rischio di carenze.

Lattosio e lattasi

La persistenza dell'enzima lattasi varia fra popolazioni e fra individui. Una riduzione della sua attività dopo lo svezzamento è comune e non rappresenta automaticamente una patologia. La tolleranza al lattosio cambia con la quantità assunta, con il pasto, con il microbiota e con la soglia personale.

La celiachia richiede glutine, predisposizione genetica e risposta autoimmune; non coincide con un'allergia al frumento né con una generica sensibilità. Una dieta senza glutine iniziata prima degli esami può rendere più difficile la diagnosi. La precisione diagnostica viene prima della restrizione.

56. Sovracrescita batterica del tenue (SIBO), sovracrescita di metanogeni intestinali (IMO) e motilità

La sovracrescita batterica del tenue (small intestinal bacterial overgrowth, SIBO) descrive una presenza oppure un'attività microbica anomala in un tratto che normalmente possiede una densità inferiore rispetto al colon. La sovracrescita di metanogeni intestinali (intestinal methanogen overgrowth, IMO) indica invece una produzione eccessiva di metano da parte di archei e viene spesso associata a rallentamento del transito. I due concetti non sono identici.

Alterazioni anatomiche, ridotta motilità, farmaci, malattie sistemiche e precedenti chirurgici possono aumentare il rischio. I breath test con glucosio o lattulosio sono strumenti indiretti e presentano limiti di sensibilità, specificità e interpretazione. Un risultato deve essere letto insieme alla probabilità clinica.

Valvola ileocecale: un confine funzionale fra tenue e colon

Fra ileo e cieco la separazione funzionale dipende dall'anatomia, dai gradienti di pressione e dalla motilità. La valvola ileocecale contribuisce a limitare il reflusso del contenuto colico verso il tenue ma non crea una barriera sterile. Resezioni, alterazioni anatomiche o disturbi motori possono ridurre questa funzione e modificare l'ecologia del tenue; attribuire la SIBO a una generica "insufficienza ileocecale" sarebbe però una semplificazione.



Il trattamento non può ridursi alla ripetizione indefinita di antimicrobici. Quando possibile bisogna identificare il fattore predisponente, correggere la stipsi o il rallentamento, valutare l'alimentazione e monitorare recidive. La ricomparsa dei sintomi non dimostra automaticamente una nuova SIBO.

57. Stipsi, diarrea e ritmo dell'alvo

La frequenza delle evacuazioni varia fra individui e non definisce da sola la stipsi. Consistenza, sforzo, sensazione di incompleto svuotamento e necessità di manovre descrivono meglio il problema. Il transito può essere lento, normale oppure associato a disfunzione del pavimento pelvico.

La diarrea richiede una distinzione fra forme acute e croniche, osmoticamente attive, secretorie, infiammatorie, malassorbitive oppure legate a motilità. Farmaci, infezioni, bile, celiachia, malattie infiammatorie intestinali (inflammatory bowel disease, IBD) e insufficienza pancreatica appartengono a meccanismi diversi. La stessa parola clinica non deve generare lo stesso trattamento.

Fibra, acqua e movimento sono strumenti importanti ma non universali. Aumentare rapidamente fibra fermentabile in una stipsi con distensione marcata può peggiorare i sintomi; l'uso di psyllium, gomma di guar parzialmente idrolizzata (partially hydrolyzed guar gum, PHGG), magnesio oppure lassativi deve essere adattato al tipo di problema e al profilo clinico.

58. Diverticolosi e diverticolite

I diverticoli del colon sono frequenti con l'età e non implicano necessariamente malattia. La diverticolosi asintomatica, la malattia diverticolare sintomatica e la diverticolite acuta rappresentano condizioni differenti. La vecchia raccomandazione di evitare sistematicamente semi e frutta secca non è sostenuta dalle evidenze moderne.

Una dieta ricca di fibre, attività fisica, peso adeguato e astensione dal fumo sono associati a un profilo più favorevole ma la tolleranza durante una fase acuta cambia. Il passaggio da dieta più semplice a una alimentazione ricca di vegetali deve seguire la risoluzione clinica e la capacità individuale.

Il microbiota viene studiato come possibile modulatore del rischio e dei sintomi ma non esiste un probiotico universale per prevenire le recidive. Dolore, febbre, alterazioni degli indici infiammatori oppure segni di complicanza richiedono valutazione medica e non un protocollo di sola nutraceutica.

59. Helicobacter pylori e l'ecosistema gastro-duodenale

Helicobacter pylori è adattato alla mucosa gastrica e può colonizzare per decenni. La sua presenza modifica infiammazione, secrezione acida e architettura mucosale e può contribuire a gastrite, ulcera peptica, linfoma del tessuto linfoide associato alle mucose (mucosa-associated lymphoid



tissue, MALT) e carcinoma gastrico. La distribuzione nel corpo gastrico oppure nell'antro influenza il fenotipo secretorio e il rischio clinico.

Nell'ulcera duodenale *H. pylori* può colonizzare aree di metaplasia gastrica presenti nel duodeno. Questo dato rende plausibile discutere un continuum gastro-duodenale ma non dimostra che il duodeno sia il "vero serbatoio" dal quale il batterio risalirebbe nello stomaco per sovrappollamento. Tale ipotesi resta speculativa e non deve essere presentata come spiegazione consolidata.

L'eradicazione utilizza combinazioni antibiotiche e antisecretive scelte secondo linee guida e resistenze locali. Probiotici selezionati possono ridurre alcuni effetti avversi oppure migliorare modestamente la tolleranza in specifici regimi ma non sostituiscono la terapia eradicante documentata.

MESSAGGIO CHIAVE

Il modello di un "sovrappollamento duodenale" che spingerebbe *H. pylori* verso lo stomaco può essere discusso come ipotesi, non come fatto. Le evidenze consolidate indicano la mucosa gastrica come habitat principale e riconoscono la colonizzazione della metaplasia gastrica duodenale in specifici contesti.

60. Metabolismo, obesità e diabete

Obesità e diabete tipo 2 modificano microbiota, barriera, bile, transito e infiammazione. Le firme microbiche osservate non sono stabili fra popolazioni perché dieta, farmaci, età e adiposità influenzano il quadro e rendono difficile separare causa e conseguenza.

Il peptide-1 simile al glucagone (GLP-1) e il polipeptide insulinotropico glucosio-dipendente (GIP), acidi biliari e metaboliti microbici collegano l'intestino alla regolazione di glicemia e appetito. Perdita di peso ed esercizio possono migliorare questi circuiti anche senza una manipolazione microbiotica specifica.

Prebiotici, probiotici e postbiotici possono modificare modestamente alcuni marker metabolici. Il loro effetto va confrontato con le leve principali: dieta, attività fisica, sonno, massa muscolare, grasso viscerale e terapia farmacologica indicata.

61. Autoimmunità: intestino come modulatore, non come causa unica

L'intestino educa il sistema immunitario ed è esposto a un'enorme quantità di antigeni. Barriera, microbiota e segnali mucosali possono influenzare alcune malattie autoimmuni. Celiachia e malattie infiammatorie intestinali (inflammatory bowel disease, IBD) coinvolgono direttamente l'intestino; in artrite reumatoide, sclerosi multipla, tiroiditi e altre condizioni il legame è più indiretto e variabile.

Mimicry molecolare, metaboliti, cellule T regolatorie e traslocazione microbica sono meccanismi studiati ma i modelli sperimentali non dimostrano che ogni caso umano inizi dall'intestino. Genetica, infezioni, sesso, ormoni e fumo contribuiscono al rischio.



La condotta clinica deve correggere le patologie gastrointestinali documentate, prevenire le carenze nutrizionali e sostenere uno stile di vita favorevole; non deve sospendere immunomodulatori efficaci sulla base di un test del microbiota. Terapia specifica e intervento sul terreno biologico possono essere complementari.

Dalla tolleranza alla perdita di tolleranza

La mucosa intestinale incontra ogni giorno un carico antigenico enorme e deve evitare che la risposta immunitaria diventi cronica. Le immunoglobuline A (IgA), cellule dendritiche, linfociti T regolatori (Treg), macrofagi residenti, metaboliti microbici e segnali epiteliali costruiscono un ambiente nel quale la tolleranza è attiva e continuamente mantenuta. Una malattia autoimmune può emergere quando predisposizione genetica e stimoli ambientali superano più livelli di controllo; l'intestino rappresenta uno di questi livelli, non l'unico.

L'aumento della permeabilità può amplificare l'esposizione ad antigeni e componenti microbiche ma la sequenza causale cambia da malattia a malattia. In alcune condizioni il danno intestinale precede la risposta sistemica; in altre l'infiammazione sistemica, i farmaci o la malattia stessa alterano secondariamente la barriera. Per questo "leaky gut" e autoimmunità non devono essere trattati come sinonimi.

Il mimicry molecolare descrive la possibilità che epitopi microbici somiglino a strutture dell'ospite e favoriscano cross-reattività. Altri meccanismi comprendono modificazioni post-traduzionali, attivazione bystander, espansione di linfociti T helper 17 (Th17), riduzione della funzione regolatoria e alterazione di metaboliti come gli acidi grassi a catena corta (short-chain fatty acids, SCFA) e derivati del triptofano. La plausibilità biologica è elevata; la dimostrazione che un preciso microrganismo inizi la malattia nel singolo paziente è molto più rara.

Le diverse autoimmunità non condividono lo stesso peso intestinale. Nella celiachia l'antigene alimentare e la mucosa intestinale sono centrali; nelle IBD l'intestino è il principale organo bersaglio; nelle spondiloartriti il dialogo mucosa-articolazione è particolarmente rilevante; nell'artrite reumatoide, nella sclerosi multipla e nelle tiroiditi autoimmuni il microbiota rappresenta un modulatore fra molti altri. Mettere tutte queste condizioni sotto una sola etichetta cancellerebbe differenze decisive.

I dati recenti sull'artrite reumatoide illustrano bene il problema. Alcuni profili microbici si associano a maggiore risposta Th17, minore regolazione e alterazioni della barriera, mentre modelli sperimentali mostrano una capacità causale più diretta. Negli esseri umani dieta, fumo, terapia, attività della malattia e geografia modificano il microbiota e rendono difficile separare causa e conseguenza (Li, Chen e Xie, 2026).

La traduzione terapeutica deve essere proporzionata alle prove. Dieta adeguata, correzione delle carenze, trattamento delle patologie gastrointestinali, attività fisica e riduzione del fumo migliorano il terreno generale. Probiotici, prebiotici e trapianto di microbiota fecale (fecal microbiota transplantation, FMT) vengono studiati in diverse autoimmunità ma non esiste un protocollo microbiotico capace di sostituire immunomodulatori o terapie biologiche quando queste sono indicate.



Il criterio pratico è semplice: ogni intervento sull'intestino dovrebbe avere un bersaglio definito e un esito verificabile. Correggere una celiachia non diagnosticata, una IBD attiva, una stipsi severa oppure una carenza nutrizionale ha un significato clinico concreto; inseguire una generica "disbiosi autoimmune" senza diagnosi rischia di aggiungere restrizioni e integratori senza modificare il decorso della malattia.

Tabella 13. Autoimmunità: dal meccanismo all'interpretazione clinica

Meccanismo	Che cosa può spiegare	Che cosa non dimostra
Permeabilità aumentata	Maggiore esposizione mucosale a antigeni e segnali microbici.	Che ogni autoimmunità inizi da una "leaky gut".
Th17/Treg e metaboliti	Modulazione del tono immunitario e della tolleranza.	Che un singolo taxon determini la malattia.
Molecular mimicry	Possibile cross-reattività tra antigeni microbici e self.	Causalità individuale senza prova antigenica specifica.
Disbiosi associata	Descrive una configurazione collegata alla malattia.	Direzione causale oppure indicazione automatica a probiotici/FMT.

62. Intestino e carcinogenesi

Il colon è esposto per tutta la vita a metaboliti alimentari e microbici, acidi biliari e mediatori infiammatori. Infiammazione cronica, obesità, fumo, alcol e dieta povera di fibre possono concorrere al rischio coloretale. *Fusobacterium nucleatum* e la colibactina di alcuni *Escherichia coli* sono esempi studiati ma il tumore resta un processo multifattoriale nel quale contano mutazioni, epigenetica, microambiente e immunità.

Screening e prevenzione primaria hanno un peso concreto. Sangue occulto, colonscopia quando indicata, attività fisica, peso adeguato e dieta ricca di vegetali poco processati hanno basi più solide dei protocolli di "detox intestinale" proposti come prevenzione oncologica.

PARTE IX – SOSTENERE L'ORGANO PRIMARIO

63. Alimentazione: qualità, quantità e ritmo

L'intestino incontra direttamente ciò che mangiamo; per questo l'alimentazione rappresenta la leva quotidiana più ovvia. La qualità della dieta influenza substrati assorbiti nel tenue, residui che raggiungono il colon, secrezione biliare, consistenza fecale e attività del microbiota. Nessun alimento isolato sostituisce però il pattern complessivo.

La crononutrizione aggiunge il tempo alla composizione. La formula "colazione da Re, pranzo da Principe, cena più leggera" mantiene un valore orientativo quando ricorda di non concentrare sistematicamente gran parte dell'energia nella tarda serata. Non impone una colazione enorme e deve essere adattata a cronotipo, lavoro, esercizio e condizioni cliniche.

Un modello pratico privilegia vegetali tollerati, legumi, frutta, cereali in chicco o poco processati, fonti proteiche adeguate e grassi prevalentemente insaturi. La quota di fibra deve crescere con gradualità quando esistono gonfiore, stipsi severa oppure intestino particolarmente sensibile.

64. Chicchi, farine, cereali antichi e pseudocereali

La struttura fisica del cibo modifica la digestione. Un chicco integro richiede triturazione e accesso enzimatico maggiori rispetto a una farina finemente macinata e tende a rallentare la disponibilità dell'amido. Il vantaggio non dipende da una proprietà "mistica" del chicco ma dalla matrice alimentare e dal grado di lavorazione.

I cereali antichi possono offrire varietà e caratteristiche agronomiche interessanti ma contengono glutine quando appartengono a specie glutinose e non sono automaticamente meglio tollerati nella celiachia. Grano saraceno, quinoa e amaranto sono pseudocereali naturalmente privi di glutine e ampliano le fonti di amido, minerali e polifenoli.

Cottura, raffreddamento e successivo riscaldamento possono aumentare la quota di amido resistente di tipo 3 (RS3) in alcuni alimenti. L'effetto sulla glicemia e sul microbiota dipende però da porzione, varietà, condimento e metabolismo individuale. Il procedimento è uno strumento, non una trasformazione capace di rendere "diet" qualsiasi piatto ricco di amido.

65. Prebiotici e fibre: scegliere il substrato giusto

Non tutte le fibre sono uguali

Solubilità, viscosità, fermentabilità e struttura chimica distinguono una fibra dall'altra. Beta-glucani, pectine, inulina, frutto-oligosaccaridi (FOS), galatto-oligosaccaridi (GOS), arabinoxilani, psyllium e amido resistente hanno comportamenti differenti. Il numero totale di grammi di fibra, da solo, non basta a prevedere la risposta intestinale o metabolica.

Una buona varietà di alimenti vegetali offre al microbiota una gamma più ampia di substrati. Se però sono presenti gonfiore o particolare sensibilità intestinale, l'aumento delle fibre dovrebbe



essere graduale; una fermentazione troppo rapida può superare la capacità di adattamento e peggiorare i sintomi.

Amido resistente: una famiglia, non una sola fibra

L'amido resistente viene abitualmente suddiviso in cinque categorie. L'amido resistente di tipo 1 (RS1) è protetto dalla matrice dell'alimento e risulta fisicamente poco accessibile agli enzimi, come accade in parte in chicchi integri, semi e legumi. L'amido resistente di tipo 2 (RS2) è presente in granuli nativi con struttura resistente, a esempio nella banana verde, nella patata cruda e in alcuni amidi ad alto contenuto di amilosio. L'amido resistente di tipo 3 (RS3) è invece l'amido retrogradato che si forma dopo gelatinizzazione e raffreddamento.

L'amido resistente di tipo 4 (RS4) comprende amidi modificati per aumentarne la resistenza alla digestione; l'amido resistente di tipo 5 (RS5) indica soprattutto complessi amilosio-lipide. Le categorie corrispondono a strutture diverse e non sono metabolicamente intercambiabili. Un risultato ottenuto con un tipo di amido resistente non può perciò essere esteso automaticamente agli altri.

RS3: amido retrogradato

L'RS3 si forma quando l'amido gelatinizzato durante la cottura viene raffreddato e una parte delle catene si riordina in strutture meno accessibili agli enzimi digestivi. Pasta, riso e patate possono così aumentare la propria quota di amido resistente dopo cottura e raffreddamento. Un successivo riscaldamento può conservarne una parte; l'entità dipende dall'alimento, dalla temperatura e dal processo seguito.

Raffreddamento e successivo riscaldamento possono attenuare la risposta glicemica in alcuni contesti; l'amido resistente può inoltre modificare il microbiota. Il metodo non va però trasformato in una promessa universale: porzione, condimento, varietà dell'alimento e metabolismo individuale continuano a pesare sul risultato.

Gomma di guar parzialmente idrolizzata (PHGG)

La gomma di guar parzialmente idrolizzata (partially hydrolyzed guar gum, PHGG) è una fibra solubile che tende a fermentare in modo relativamente graduale. Studi randomizzati hanno osservato effetti favorevoli sulla consistenza delle feci e variazioni di alcuni gruppi microbici, compreso un aumento di Bifidobacterium in determinate popolazioni. La tollerabilità è spesso buona; la dose va comunque aumentata con gradualità.

PHGG e RS3 sono due strumenti diversi. La prima è una fibra solubile derivata dalla guar; il secondo appartiene agli amidi resistenti. Entrambi possono raggiungere il colon e diventare substrati per il microbiota, con effetti che cambiano secondo dose, composizione della comunità microbica e tolleranza individuale.

Tabella 14. Fibre e prebiotici: caratteristiche pratiche

Substrato	Caratteristica prevalente	Uso orientativo / attenzione
RS3	Amido resistente retrogradato; fermentazione colica.	Può aumentare con cottura-raffreddamento; risposta individuale e possibile gonfiore.
PHGG	Fibra solubile parzialmente idrolizzata, relativamente ben tollerata.	Utile per regolarità e come substrato fermentabile; incremento graduale.
Gomma d'acacia	Fibra solubile fermentabile con viscosità bassa.	Spesso adatta a progressione lenta negli intestini sensibili.
Psyllium	Fibra viscosa con elevata capacità di trattenere acqua.	Buona evidenza su stipsi e alcune forme di sindrome dell'intestino irritabile (IBS); richiede liquidi adeguati.
Inulina / FOS	Fermentazione spesso rapida.	Effetto prebiotico documentato ma maggiore rischio di gas nei soggetti sensibili.
Beta-glucani	Fibre viscosi di avena e orzo.	Effetti su glicemia, lipidi e fermentazione; utilità dipendente dalla dose.
Pectine	Fibre solubili presenti in frutta e vegetali.	Fermentabili; contributo alla varietà dei substrati.

Tabella 14A. Fibre e prebiotici: fermentabilità, tollerabilità e principali attenzioni pratiche

Substrato	Fermentabilità	Tollerabilità	Effetti prevalenti	Attenzione
PHGG	Medio-alta, graduale	Spesso buona	Regolarità, acidi grassi a catena corta (SCFA)	Aumento progressivo.
Gomma d'acacia	Media, graduale	Spesso buona	SCFA e diversità funzionale	Titolazione.
Psyllium	Bassa-moderata; viscoso	Generalmente buona	Normalizzazione dell'alvo	Liquidi adeguati.
Inulina / FOS	Alta, rapida	Variabile	Bifidogenico	Gas e distensione.
GOS	Alta	Variabile	Bifidogenico	Possibile gonfiore.
Beta-glucani	Media	Buona	Viscosità e fermentazione	Fonte e dose contano.
Pectine	Media-alta	Variabile	SCFA e cross-feeding	Struttura e alimento contano.
RS3	Media, relativamente graduale	Variabile	Fermentazione colica, butirrato	Dipende da alimento, processo e microbiota.



66. Probiotici, sinbiotici e postbiotici

Un batterio isolato da un alimento fermentato non diventa automaticamente un probiotico. Il prodotto deve contenere microrganismi vivi identificati con accuratezza, deve somministrare una quantità adeguata fino al termine della shelf-life e deve disporre di evidenze di beneficio nella popolazione e nell'indicazione dichiarata. La sicurezza deve essere valutata a livello di specie e ceppo, soprattutto per microrganismi che possono acquisire resistenze o fattori di virulenza.

La definizione non richiede una colonizzazione permanente. Molti probiotici persistono per giorni o settimane e scompaiono dopo la sospensione. L'effetto può derivare dal transito, dalla competizione, dai metaboliti e dalla modulazione immunitaria. La vitalità resta però un requisito definitorio del probiotico; un preparato inattivato con benefici dimostrati appartiene alla categoria dei postbiotici, non a quella dei probiotici.

Le categorie "biotiche" devono restare distinte. Il probiotico è vivo; il prebiotico è un substrato selettivamente utilizzato dai microrganismi dell'ospite e associato a un beneficio; il sinbiotico combina microrganismi vivi e substrati con un beneficio dimostrato come miscela; il postbiotico è una preparazione di microrganismi inanimati e/o loro componenti che conferisce un beneficio. Parte della letteratura usa il termine paraprobiotico per microrganismi inattivati; la definizione della International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) di postbiotico ha cercato di rendere il lessico più uniforme.

Un punto spesso frainteso riguarda i metaboliti. Il butirrato purificato, un acido organico o una batteriocina isolata non sono "postbiotici" secondo la definizione di consenso: sono molecole con un nome chimico e una farmacologia specifica. Un postbiotico deve contenere biomassa microbica inattivata o suoi componenti strutturali; i metaboliti possono essere presenti nella preparazione ma non bastano da soli.

Il ceppo rappresenta spesso l'unità funzionale della probiotica. Due ceppi della stessa specie possono differire per adesione, produzione di batteriocine, utilizzazione di carboidrati, resistenza all'acido, interazione immunitaria e geni accessori. Uno studio eseguito con un ceppo non dimostra automaticamente l'efficacia di un altro ceppo con lo stesso nome di specie.

La comunicazione commerciale tende a semplificare perché il nome di specie è più riconoscibile. La pratica scientifica deve fare il contrario: identificare il ceppo, verificare la dose e collegare l'effetto all'indicazione studiata. Un prodotto multiceppo richiede inoltre evidenze sulla miscela reale; la somma di ceppi singolarmente interessanti non garantisce una sinergia.

I probiotici possono competere per nutrienti e siti di adesione, produrre acidi organici e batteriocine, rafforzare la barriera, modificare segnali immunitari e interagire con residenti attraverso cross-feeding. Alcuni effetti sono condivisi da molti ceppi, come la produzione di lattato; altri richiedono geni specifici, recettori di superficie o metaboliti particolari.

La risposta dell'ospite aggiunge un ulteriore livello. Lo stesso ceppo può colonizzare transitoriamente alcune persone e venire espulso rapidamente da altre. Studi con campionamento



mucosale hanno mostrato che la permissività alla colonizzazione è individuale. Il successo non va perciò giudicato esclusivamente dalla presenza del ceppo nelle feci.

Le unità formanti colonia (UFC) stimano la quantità di microrganismi vitali capaci di formare colonie nelle condizioni di coltura. Una dose elevata non garantisce un effetto migliore: la dose efficace dipende dal ceppo e dall'indicazione. Il numero dichiarato al momento della produzione deve essere distinto dalla quantità garantita alla fine della shelf-life.

Spore e lieviti possiedono stabilità differenti rispetto a batteri lattici. Umidità, temperatura, ossigeno e matrice influenzano la sopravvivenza. La gastroresistenza può proteggere alcuni ceppi ma non è sempre necessaria, perché molti probiotici sono selezionati proprio per tollerare il transito gastrico. La qualità tecnologica è parte dell'efficacia clinica.

Il timing non può essere uguale per ogni prodotto. Il pasto tampona temporaneamente l'acidità gastrica ma attiva anche secrezioni e motilità. Studi in vitro e clinici suggeriscono che alcuni batteri sopravvivano meglio se assunti con il pasto o poco prima di un pasto contenente grassi; altri prodotti possiedono protezioni specifiche. La raccomandazione dovrebbe seguire i dati della formulazione anziché una regola generica come "sempre a digiuno" o "sempre dopo mangiato".

Durante una terapia antibiotica, il distanziamento di alcune ore può ridurre l'esposizione diretta dei batteri probiotici all'antibiotico, mentre *Saccharomyces boulardii* non viene inattivato dagli antibiotici antibatterici. La compatibilità reale dipende comunque dalla molecola e dal microrganismo. Anche in questo caso la precisione vale più della formula standard.

TAKE HOME MESSAGE

La categoria "probiotico" non è una terapia. L'efficacia appartiene al ceppo o alla combinazione studiata, alla dose, alla formulazione e all'indicazione clinica. Un prodotto utile nella diarrea associata ad antibiotici non diventa automaticamente utile nella stipsi oppure nell'ansia.

67. Nutraceutica: sostenere una funzione, non inseguire una lista

Glutamina, zinco, vitamina D, omega-3, polifenoli, butirrato e altre molecole possiedono razionali biologici oppure dati favorevoli in contesti specifici ma la qualità delle evidenze varia molto. Correggere una carenza documentata di vitamina D o zinco è cosa diversa dall'impiego empirico di alte dosi in un soggetto senza deficit.

La glutamina costituisce un substrato importante per cellule intestinali e immunitarie ma l'efficacia clinica dipende dalla condizione. Il butirrato può essere somministrato direttamente oppure prodotto dal microbiota attraverso la fermentazione e le due strategie non sono equivalenti. I polifenoli vengono trasformati anche dal microbiota e non possono essere ridotti alla sola capacità antiossidante misurata in vitro.

Una strategia razionale parte dal bersaglio: motilità, carenza, barriera, infiammazione, metabolismo oppure sintomo. Soltanto dopo definisce molecola, dose, timing, durata e criterio di



valutazione. Accumulare integratori senza una gerarchia rende difficile capire che cosa produca un effetto e aumenta il rischio di interazioni.

FERMATI UN ATTIMO

Non esiste un "protocollo universale per riparare l'intestino". La scelta di fibre, probiotici e nutraceutici deve partire dalla funzione da sostenere, dalla diagnosi, dalla tolleranza e dai farmaci in uso.

68. Farmaci e intestino: effetti utili, effetti collaterali e adattamenti

Gli antibiotici possono modificare profondamente il microbiota e aumentare il rischio di diarrea associata ad antibiotici; in alcune indicazioni sono però indispensabili. Gli inibitori di pompa protonica (proton pump inhibitors, PPI) riducono l'acidità gastrica e sono efficaci in precise patologie acido-correlate; l'uso prolungato modifica l'ambiente gastrointestinale e richiede una indicazione periodicamente rivalutata, non una demonizzazione automatica.

I farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) possono danneggiare mucosa gastrica e intestinale attraverso inibizione delle prostaglandine e altri meccanismi. Metformina modifica frequentemente l'alvo e il microbiota ma rappresenta un farmaco fondamentale nel diabete; agonisti del recettore del peptide-1 simile al glucagone (glucagon-like peptide-1, GLP-1) rallentano lo svuotamento gastrico e possono provocare nausea o stipsi; lassativi e procinetici agiscono su meccanismi specifici.

La domanda utile non è «questo farmaco rovina il microbiota?» bensì «qual è il rapporto fra beneficio, rischio e alternative per questo paziente?». La fisiologia intestinale deve servire a usare meglio i farmaci, non a sostituire automaticamente terapie efficaci con integratori.

Tabella 15. Alcune classi farmacologiche e principali effetti gastrointestinali

Classe	Effetti possibili	Nota pratica
Antibiotici	Diarrea, selezione microbica, rischio C. difficile.	Usare quando indicati; valutare durata, spettro e fattori di rischio.
PPI	Aumento del pH gastrico, modifiche microbiota, carenze in contesti selezionati.	Rivalutare necessità e dose nelle terapie croniche.
FANS	Danno mucosale gastrico e intestinale, sanguinamento.	Rischio maggiore con dosi elevate, età, comorbidità e associazioni.
Metformina	Nausea, diarrea, cambiamenti del microbiota.	Titolazione e formulazione possono migliorare la tolleranza.
Agonisti GLP-1	Nausea, rallentamento gastrico, stipsi o diarrea.	Titolazione graduale e attenzione a sintomi importanti.

Classe	Effetti possibili	Nota pratica
Oppioidi	Rallentamento del transito e stipsi.	Prevenzione della stipsi spesso necessaria nelle terapie continuative.

69. Exercise physiology per la salute intestinale

Per la maggior parte delle persone non serve cercare un esercizio “per il microbiota”. Un programma efficace combina attività aerobica, lavoro contro resistenza, mobilità e riduzione della sedentarietà. Migliorando sensibilità insulinica, circolazione, massa muscolare e regolazione autonoma, l'esercizio sostiene indirettamente anche la funzione gastrointestinale.

Il timing rispetto ai pasti dipende dall'intensità e dalla tolleranza. Una camminata dopo pranzo può aiutare la gestione glicemica e il transito; un allenamento intenso subito dopo un pasto abbondante aumenta invece il rischio di nausea e disturbi. Gli atleti devono allenare anche la strategia nutrizionale che useranno in gara.

Nelle patologie croniche l'esercizio va personalizzato ma raramente deve essere escluso in blocco. Le malattie infiammatorie intestinali (inflammatory bowel disease, IBD) in remissione, obesità, diabete, sarcopenia e molte condizioni cardiometaboliche traggono beneficio da programmi adattati. La dose viene definita dalla capacità e dalla sicurezza, non dall'etichetta diagnostica da sola.

70. Sonno, stress e regolazione autonoma

Un programma rivolto alla salute intestinale resta incompleto se trascura il sonno. Orari regolari, esposizione alla luce diurna, minore luce intensa nelle ore serali e uso consapevole delle sostanze stimolanti possono migliorare il ritmo sonno-veglia e rendere più coerenti anche i segnali gastrointestinali.

Gestire lo stress non significa chiedere al paziente di “rilassarsi”. Tecniche respiratorie, attività fisica, interventi psicologici, organizzazione dei carichi e trattamento del dolore possono ridurre l'iperarousal. Nei disturbi dell'interazione intestino-cervello le terapie psicologiche gut-directed possiedono una base scientifica e non implicano che il sintomo sia immaginario.

La regolazione autonoma richiede flessibilità. Il sistema simpatico è indispensabile durante attività e allarme; il parasimpatico sostiene digestione e recupero. La salute nasce dalla capacità di passare da uno stato all'altro nel momento appropriato, non dalla ricerca di un “vago sempre attivo”.

Figura 7. La resilienza intestinale emerge dall'integrazione fra alimentazione, timing, movimento, sonno, stress, farmaci, probiotici e monitoraggio clinico.



PARTE X – MISURARE SENZA SEMPLIFICARE

71. Che cosa significa “salute intestinale” nel 2026

Il consenso della International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) del 2026 ha proposto una definizione operativa: la salute intestinale corrisponde a una normale funzione gastrointestinale senza malattia gastrointestinale attiva e senza sintomi correlati all'intestino capaci di compromettere la qualità di vita. La definizione unisce misure oggettive ed esperienza soggettiva.

Una persona con celiachia ben controllata oppure con malattie infiammatorie intestinali (inflammatory bowel disease, IBD) in remissione può trovarsi in una condizione di buona salute intestinale pur avendo una diagnosi cronica. Al contrario un soggetto privo di una diagnosi strutturale può avere una qualità di vita fortemente compromessa da sintomi persistenti. La salute non coincide dunque con la semplice “assenza di etichette”.

Il consenso richiama anche un limite decisivo: molti marker proposti come misure di salute intestinale non possiedono intervalli normali robusti oppure correlano poco con gli esiti percepiti dal paziente. Il metodo clinico deve integrare funzione, sintomi, malattia, dieta e contesto invece di inseguire un numero unico.

72. Anamnesi, segni di allarme e priorità cliniche

L'analisi dell'intestino comincia dalla storia. Frequenza e consistenza delle feci, dolore, gonfiore, reflusso, nausea, relazione con i pasti, calo ponderale, farmaci, antibiotici, viaggi, interventi chirurgici e familiarità orientano le ipotesi. La scala di Bristol aiuta a descrivere la consistenza fecale con un linguaggio condiviso.

Sangue nelle feci, anemia sideropenica non spiegata, calo ponderale involontario, febbre persistente, sintomi notturni importanti, massa addominale, vomito persistente oppure familiarità oncologica significativa possono richiedere un approfondimento rapido. Età e contesto cambiano la soglia di attenzione.

La priorità clinica viene prima del microbiota. Un soggetto con sangue nelle feci non deve iniziare da un pannello commerciale di disbiosi; una diarrea dopo viaggio richiede domande diverse da una stipsi presente da vent'anni. La sequenza corretta degli esami riduce costi, ritardi e falsi problemi.

Tabella 16. Alcuni segnali che richiedono particolare attenzione clinica

Segnale	Possibile significato	Azione generale
Sangue evidente o occulto persistente	Sanguinamento, infiammazione, polipi o altre lesioni.	Valutazione medica e iter appropriato all'età e al rischio.
Anemia sideropenica non spiegata	Perdita, malassorbimento o ridotto apporto.	Ricerca causa; non limitarsi alla supplementazione.



Segnale	Possibile significato	Azione generale
Calo ponderale involontario	Malassorbimento, neoplasia, infiammazione o altre cause sistemiche.	Approfondimento tempestivo.
Febbre / indici infiammatori elevati	Infezione o infiammazione organica.	Valutare contesto e urgenza.
Sintomi notturni severi	Possibile patologia organica oppure disturbo significativo.	Integrare con storia, esami e farmaci.

73. Esami: scegliere il test che risponde alla domanda

La calprotectina fecale aiuta a distinguere un'infiammazione intestinale significativa da molti disturbi funzionali e a monitorare le malattie infiammatorie intestinali (inflammatory bowel disease, IBD); non identifica da sola la causa. La sierologia per celiachia richiede metodiche appropriate e una dieta contenente glutine; l'elastasi fecale può sostenere il sospetto di insufficienza pancreatica; i breath test vengono utilizzati per lattosio, sovracrescita batterica del tenue (small intestinal bacterial overgrowth, SIBO) e altre indicazioni con limiti specifici.

Endoscopia, biopsia, ecografia, tomografia computerizzata (TC) e risonanza magnetica (RM) rispondono a domande anatomiche e infiammatorie differenti. Il sangue occulto fecale appartiene soprattutto ai programmi di screening coloretale; coprocultura e reazione a catena della polimerasi (polymerase chain reaction, PCR) fecali sono utili in contesti infettivi selezionati. Nessun pannello unico sostituisce il ragionamento clinico.

I test di permeabilità con zuccheri ingeriti, camere di Ussing e tecniche endoscopiche appartengono a contesti più specialistici o di ricerca. Zonulina sierica e fecale presenta problemi analitici importanti e non dovrebbe essere usata come diagnosi autonoma di "leaky gut". La proteina intestinale legante gli acidi grassi (intestinal fatty acid-binding protein, I-FABP) e altri marker di danno enterocitario sono interessanti ma non costituiscono test di routine per sintomi aspecifici.

Tabella 17. Principali strumenti di valutazione gastrointestinale

Domanda clinica	Strumento possibile	Limite principale
Infiammazione intestinale?	Calprotectina fecale, proteina C-reattiva (PCR)/velocità di eritrosedimentazione (VES), endoscopia secondo contesto.	Calprotectina non identifica da sola la causa.

Domanda clinica	Strumento possibile	Limite principale
Celiachia?	anticorpi IgA anti-transglutaminasi tissutale (tTG-IgA) + immunoglobuline A (IgA) totali, eventuali test complementari e biopsia.	La dieta senza glutine prima del test può ridurre sensibilità.
Insufficienza pancreatica?	Elastasi fecale e valutazione clinica.	Campioni acquosi possono falsare il risultato.
Malassorbimento lattosio?	Breath test + correlazione sintomatica.	Malassorbimento e sintomi non coincidono sempre.
sovracrescita batterica del tenue (SIBO)/sovracrescita di metanogeni intestinali (IMO)?	Breath test selezionato e contesto clinico.	Falsi positivi/negativi e forte dipendenza dal transito.
Lesione strutturale?	Endoscopia, ecografia, TC o RM secondo quesito.	Scelta dipende dalla sede e dalla probabilità clinica.
Permeabilità?	Test con sonde in contesti selezionati.	Non esiste un test unico per tutta la barriera.

74. Analisi del microbiota: ciò che può dire e ciò che non può dire

La coltura consente di isolare organismi vivi ma perde molti anaerobi difficili da coltivare. Il sequenziamento 16S identifica batteri attraverso regioni del gene ribosomiale e offre un profilo tassonomico relativamente economico; la risoluzione a livello di specie e ceppo è però limitata. La shotgun metagenomics sequenzia acido desossiribonucleico (DNA) più ampio e può ricostruire specie, ceppi e vie funzionali con maggiore dettaglio.

Metatranscrittomica, metaproteomica e metabolomica avvicinano l'analisi alla funzione reale. Ognuna introduce nuove variabili pre-analitiche e interpretative. Il campione, la conservazione, l'estrazione del DNA, i primer, la piattaforma di sequenziamento e il database bioinformatico possono modificare il risultato. L'analisi non è una fotografia neutrale: è una misura costruita da una catena metodologica.

Pre-analitica: il risultato comincia prima del sequenziatore

Tempo tra evacuazione e stabilizzazione, temperatura, mezzo di conservazione, quantità di campione, consistenza delle feci, preparazione intestinale, antibiotici, lassativi, inibitori di pompa protonica (proton pump inhibitors, PPI), dieta recente e transito possono modificare il profilo osservato. La standardizzazione di questi fattori è indispensabile soprattutto quando si confrontano campioni nel tempo. Un cambiamento di laboratorio o di kit può produrre differenze che sembrano biologiche ma derivano dal metodo.



Il campione fecale è prezioso perché è facile da ottenere, ripetibile e sufficientemente ricco di biomassa per molte analisi. Esso rappresenta bene una parte della comunità luminale distale e consente studi longitudinali, epidemiologici e metagenomici su larga scala. Il suo valore diminuisce quando si pretende di inferire direttamente il microbiota del duodeno, del digiuno, delle cripte o della mucosa.

Le feci sono il prodotto finale di transito, secrezioni, assorbimento e crescita microbica. Un taxon può essere molto attivo sulla mucosa e poco rappresentato nel campione; un altro può essere abbondante nelle feci perché prolifera nel lume. La concentrazione fecale di un metabolita dipende sia dalla produzione sia dall'assorbimento. Per questi motivi l'analisi fecale deve essere descritta come "profilo del campione fecale" e non come mappa completa dell'intestino.

Gli esami fecali non costituiscono una categoria unica. Alcuni test hanno un'utilità clinica ben stabilita: ricerca di patogeni mediante coltura o reazione a catena della polimerasi (polymerase chain reaction, PCR), tossine di Clostridioides difficile in contesti appropriati, calprotectina come marcatore di infiammazione intestinale, elastasi pancreatica, sangue occulto e altri esami rispondono a domande cliniche specifiche. Questi test non sono "test del microbioma" nel senso commerciale del termine e possiedono percorsi di validazione differenti.

I profili commerciali del microbiota mediante 16S o shotgun possono descrivere composizione, diversità e potenziale funzionale del campione. Il consenso internazionale pubblicato nel 2025 ha però sottolineato che l'evidenza di utilità clinica generale rimane scarsa e che molti test direct-to-consumer vengono proposti senza valore diagnostico o terapeutico dimostrato. Nel 2026 una comparazione di sette servizi commerciali su materiale fecale standardizzato ha rilevato differenze tra fornitori di entità simile alla variabilità biologica tra donatori, evidenziando problemi di performance analitica e controllo di qualità.

Un test diventa clinicamente utile quando supera tre livelli. La validità analitica richiede che misuri in modo riproducibile ciò che dichiara; la validità clinica richiede che il risultato si associ in modo affidabile a una condizione o a un esito; l'utilità clinica richiede che conoscere quel risultato migliori una decisione e il risultato del paziente. Molti profili commerciali raggiungono parzialmente il primo livello ma non dispongono ancora di prove sufficienti per gli altri due.

Quando il profilo fecale può essere utile

- Ricerca e monitoraggio longitudinale quando metodo, campionamento e domanda scientifica sono definiti.
- Studi clinici in cui il microbioma costituisce un endpoint esplorativo o meccanicistico.
- Valutazioni specialistiche selezionate quando esistono protocolli e riferimenti appropriati.
- Confronti intraindividuali ripetuti, purché le variazioni vengano interpretate insieme a dieta, farmaci, transito e sintomi.

Quando il risultato rischia di diventare fuorviante

- Quando un indice proprietario di "disbiosi" viene trattato come diagnosi indipendente.



Nel 2026 la ricerca sta lavorando a standard più rigorosi per metadata, campionamento e interpretazione. Il progresso è importante ma non trasforma automaticamente ogni test direct-to-consumer in uno strumento diagnostico validato. Un risultato utile deve modificare una decisione clinica in modo dimostrabile.

75. Personalizzazione e monitoraggio: il valore della traiettoria

Personalizzare non significa moltiplicare gli esami. Significa collegare una domanda clinica a poche misure capaci di cambiare una decisione. Sintomi, composizione corporea, attività fisica, farmaci, sonno e andamento delle feci, se raccolti nel tempo, possono essere più informativi di un pannello sofisticato.

Ogni monitoraggio richiede tempi adeguati: una modifica della fibra può richiedere giorni o settimane, il recupero di una carenza tempi diversi e la remissione di una malattia infiammatoria intestinale (inflammatory bowel disease, IBD) strumenti specifici. La traiettoria conta più della fotografia; integrare sintomi, funzione e marker oggettivi riduce iperdiagnosi e sottovalutazione.



PARTE XI – INTESTINO, INVECCHIAMENTO E LONGEVITÀ

76. Il microbiota che invecchia

La longevità sana si associa a un'alimentazione varia, movimento, sonno adeguato, relazioni sociali e controllo dei fattori di rischio. Il microbiota può contribuire alla resilienza e alla regolazione immunitaria ma nessuna formula probiotica riproduce la presunta "firma dei centenari".

L'obiettivo pratico resta preservare funzione e capacità adattativa attraverso l'intero stile di vita.

Come leggere le applicazioni cliniche

Le prove disponibili non hanno tutte lo stesso peso. Alcune indicazioni dispongono di meta-analisi e linee guida per ceppi o formulazioni specifiche; altre si basano soprattutto su studi piccoli, endpoint surrogati o risultati discordanti. La tabella seguente non sostituisce le linee guida della singola patologia: serve a evitare che l'entusiasmo per il microbiota trasformi un razionale biologico in una raccomandazione clinica non dimostrata.

L'età cronologica non determina da sola la configurazione microbica. Farmaci, dentizione, dieta, residenza, mobilità, fragilità e comorbidità possiedono un peso enorme. Negli anziani robusti la dieta variata e l'attività fisica possono mantenere funzioni differenti rispetto a soggetti istituzionalizzati e polimedicati della stessa età.

77. Barriera, immunosenescenza e inflammaging

Con l'età cambiano immunità innata e adattativa, capacità riparativa e riserva fisiologica. Il termine inflammaging descrive un aumento cronico di segnali infiammatori di basso grado che deriva da molte fonti: senescenza cellulare, adiposità viscerale, infezioni, alterazioni metaboliche e cambiamenti delle barriere.

Con l'età l'intestino può contribuire attraverso modificazioni del muco, turnover epiteliale, microbiota e permeabilità. Il peso di questi fattori varia molto fra individui e non giustifica l'idea che l'invecchiamento sia una malattia intestinale. Le basi più solide restano sistemiche: attività fisica, nutrizione adeguata, sonno, controllo delle patologie e impiego appropriato dei farmaci.

Una barriera efficiente nell'anziano dipende anche dalla disponibilità di energia e nutrienti. Restrizioni dietetiche aggressive oppure digiuni prolungati possono diventare controproducenti se riducono massa muscolare, proteine o micronutrienti necessari alla riparazione.

78. Asse intestino-muscolo-osso nella fragilità

La fragilità mostra con chiarezza come i sistemi si condizionino a vicenda. Una ridotta attività fisica rallenta il transito e modifica dieta e microbiota; la stipsi può restringere la varietà alimentare; la perdita di muscolo peggiora metabolismo e autonomia; cadute e fratture riducono ancora il movimento. L'intestino entra così in un circuito comportamentale e metabolico più ampio.



Proteine adeguate, vitamina D quando necessaria, calcio alimentare, magnesio, verdure e fibre devono essere bilanciati con tolleranza e funzione renale. Il microbiota può produrre metaboliti capaci di influenzare immunità e osso ma nessun probiotico sostituisce il carico meccanico e l'allenamento contro resistenza.

Nel soggetto anziano la priorità è conservare capacità: mangiare, assorbire, muoversi, dormire e recuperare. La longevità intestinale non coincide con la ricerca artificiale di un microbiota "giovane"; coincide con una funzione compatibile con autonomia e qualità di vita.

79. Asse intestino-mitocondrio e longevità cellulare

La relazione tra microbiota e mitocondri si appoggia a un terreno evolutivo comune. I mitocondri derivano da un antico endosimbionte batterico e conservano ancora un proprio acido desossiribonucleico (DNA) circolare, mitoribosomi, divisione per fissione e una membrana interna ricca di cardiolipina. Questa continuità non rende il mitocondrio un batterio intracellulare moderno; aiuta però a comprendere perché metabolismo microbico, immunità innata e bioenergetica cellulare possano convergere sulle stesse vie.

Gli acidi grassi a catena corta (short-chain fatty acids, SCFA) costituiscono uno dei ponti più diretti tra i due sistemi. Il butirrato assorbito dal colonocita viene convertito in acetil-coenzima A (acetil-CoA) e ossidato nei mitocondri; il consumo di ossigeno associato alla fosforilazione ossidativa contribuisce alla fisiologica ipossia dell'epitelio e limita la diffusione di ossigeno verso il lume. In questo modo il metabolismo mitocondriale dell'ospite aiuta a mantenere un ambiente favorevole agli anaerobi obbligati. Acetato, propionato, acidi biliari e derivati del triptofano aggiungono ulteriori segnali che modulano espressione genica, stato redox e metabolismo energetico.

Il collegamento è bidirezionale. Se la cellula epiteliale passa da un metabolismo ossidativo efficiente a una maggiore dipendenza dalla glicolisi, il consumo di ossigeno può ridursi e il gradiente redox vicino alla mucosa può cambiare. Una maggiore disponibilità di ossigeno e accettori elettronici favorisce microrganismi facoltativi a scapito di alcuni anaerobi stretti. La bioenergetica dell'ospite diventa così una forza ecologica che seleziona il microbiota, mentre il microbiota fornisce metaboliti capaci di rimodellare la bioenergetica dell'ospite.

SCFA, acidi biliari, derivati del triptofano e segnali infiammatori possono modificare metabolismo mitocondriale e stato redox. In direzione opposta la qualità energetica dell'epitelio modifica disponibilità di ossigeno e habitat microbico. La reciprocità collega direttamente bioenergetica cellulare ed ecosistema intestinale.

La protein-chinasi attivata dall'adenosina monofosfato (AMP), nota come AMP-activated protein kinase (AMPK), e il bersaglio meccanicistico della rapamicina (mechanistic target of rapamycin, mTOR), sirtuine e autofagia rispondono allo stato energetico e alla disponibilità di nutrienti in molti tessuti. L'intestino contribuisce fornendo substrati e segnali ma non possiede un interruttore esclusivo della longevità. La durata in salute emerge da una rete che comprende muscolo, sistema cardiovascolare, cervello, immunità e ambiente.



80. Una medicina della longevità che include l'intestino senza idolatrarlo

Un programma di longevità serio deve occuparsi dell'intestino anche in assenza di sintomi, perché alimentazione, assorbimento, farmaci e screening appartengono alla prevenzione. Allo stesso tempo non deve trasformare ogni variazione del microbiota in una patologia da correggere.

Nelle persone con malattie croniche la personalizzazione acquista un peso ancora maggiore. Le malattie infiammatorie intestinali (inflammatory bowel disease, IBD), insufficienza renale, diabete o terapia oncologica modificano fabbisogni, tolleranze e priorità. Un programma di longevity deve integrare malattia e terapie e non può essere riservato a persone "perfettamente sane".

Anche nel soggetto sano la personalizzazione resta necessaria. Cronotipo, attività, età, composizione corporea, familiarità e abitudini modificano la strategia. L'intestino offre una finestra privilegiata sull'interazione fra ambiente e organismo ma la longevità dipende dalla coerenza dell'intero sistema.



Conclusione – Organo primario, non organo sovrano

L'intestino è antico perché la vita animale ha dovuto risolvere molto presto il problema di acquisire materia ed energia. È centrale nello sviluppo perché la formazione di un tubo interno regionalizzato partecipa all'organizzazione del corpo. È strategico nella fisiologia perché costruisce una frontiera selettiva fra ambiente e organismo e trasforma nutrienti, microrganismi e segnali fisici in risposte nervose, endocrine, immunitarie e metaboliche.

Queste caratteristiche giustificano l'espressione "organo primario" se il termine viene usato con precisione. La stessa precisione impedisce di trasformare l'intestino nell'origine universale della malattia. Il cuore ne condiziona la perfusione, il cervello ne modifica motilità e sensibilità, il fegato filtra e trasforma ciò che arriva dalla vena porta, il muscolo cambia il metabolismo, il sistema immunitario costruisce la tolleranza e i ritmi circadiani organizzano il tempo. La relazione resta circolare.

La medicina dell'intestino deve evitare due riduzionismi opposti. Il primo considera l'apparato digerente un semplice tubo destinato ad assorbire il cibo; il secondo attribuisce al microbiota o alla permeabilità la spiegazione di quasi ogni disturbo. Una lettura più utile riconosce nell'intestino un nodo della rete: abbastanza importante da richiedere uno sguardo sistemico, abbastanza interdipendente da non poter essere separato dal resto dell'organismo.

TAKE HOME MESSAGE

Proteggere l'intestino significa proteggere una interfaccia. Alimentazione, timing, movimento, sonno, farmaci, microbiota e condizioni cliniche devono essere letti insieme. La personalizzazione nasce dalla fisiologia e viene verificata con la risposta reale della persona.

Appendice A – Mappa operativa della salute intestinale

Tabella A1. Dalla domanda all'intervento

Domanda	Che cosa valutare	Leve possibili
La funzione è normale?	Alvo, dolore, gonfiore, digestione, peso, qualità di vita.	Anamnesi, alimentazione, ritmo, attività.
Esiste malattia attiva?	Segni di allarme, infiammazione, endoscopia, imaging quando indicati.	Terapia specifica + supporto del terreno.
La barriera è realmente coinvolta?	Patologia di base, test appropriati, marker contestuali.	Correggere causa, nutrizione, farmaci, stressori.
Il microbiota è bersaglio utile?	Indicazione clinica, dieta, antibiotici, transito.	Fibra, prebiotici, ceppi probiotici selezionati.
Il tempo biologico è coerente?	Sonno, pasti, turni, esercizio.	Regolarità, luce, crononutrizione, finestra notturna.
Manca riserva funzionale?	Massa muscolare, capacità aerobica, stato nutrizionale.	Exercise physiology, proteine, recupero, terapia delle carenze.

Appendice B – Una giornata biologicamente coerente

La tabella propone una cornice orientativa per un adulto con cronotipo intermedio. Gli orari non costituiscono una prescrizione universale e devono essere adattati a lavoro, farmaci, esercizio, patologie e preferenze.

Tabella B1. Esempio di organizzazione quotidiana

Fase	Comportamento	Razionale intestinale
Risveglio	Luce naturale, idratazione, movimento leggero.	Sincronizza orologi e avvia motilità e attività diurna.
Colazione	Proteine, fibre tollerate, grassi di qualità, carboidrati coerenti con l'attività.	Evita un carico esclusivamente zuccherino e distribuisce l'energia.
Mattino	Attività e idratazione regolare.	Sostiene circolazione, transito e ritmo circadiano.
Pranzo	Pasto completo con vegetali, proteine, chicchi/pseudocereali e grassi di qualità.	Colloca una quota energetica importante nella fase attiva.
Post-pranzo	Camminata o attività leggera quando possibile.	Favorisce metabolismo e riduce sedentarietà.
Pomeriggio	Exercise secondo programma e tolleranza digestiva.	Migliora metabolismo, massa muscolare e regolazione sistemica.
Cena	Adeguate ma non eccessive, preferibilmente non molto tardive.	Riduce sovrapposizione fra digestione intensa e notte biologica.
Notte	Intervallo senza grandi carichi calorici e sonno regolare.	Favorisce fase interdigestiva e coerenza circadiana.

Appendice C – Glossario essenziale

Tabella C1. Glossario

Termine	Definizione
AhR	Aryl hydrocarbon receptor, recettore degli idrocarburi arilici attivato da numerosi ligandi, inclusi derivati microbici del triptofano; partecipa a barriera e immunità.
AMP	Adenosina monofosfato, nucleotide che partecipa al segnale dello stato energetico cellulare.
AMPK	Protein-chinasi attivata da AMP (AMP-activated protein kinase), sensore dello stato energetico cellulare.
ATP	Adenosina trifosfato, principale molecola di trasferimento energetico immediato della cellula.
Barriera intestinale	Sistema multilivello composto da muco, epitelio, giunzioni, immunità, MEC e componente vascolare/linfatica.
BMP	Bone morphogenetic proteins, proteine di segnalazione della famiglia TGF- β coinvolte anche nel differenziamento epiteliale.
CCK	Colecistochinina, ormone gastrointestinale coinvolto in secrezione pancreatica, contrazione colecistica e sazietà.
CFTR	Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator, canale anionico che regola soprattutto trasporto di cloro e bicarbonato.
CKD	Chronic kidney disease, malattia renale cronica.
CoA	Coenzima A, cofattore che trasporta gruppi acilici; nel volume compare, a esempio, nelle forme acetil-CoA e butirril-CoA.

Termine	Definizione
Cross-feeding	Uso, da parte di un microrganismo, dei prodotti metabolici generati da un altro microrganismo.
Disbiosi	Alterazione contestuale della struttura o funzione dell'ecosistema microbico; non costituisce una diagnosi unica.
DNA	Acido desossiribonucleico, molecola che contiene l'informazione genetica.
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay, saggio immunoenzimatico usato per misurare anticorpi, antigeni o altre proteine.
ENS	Enteric nervous system, sistema nervoso enterico.
Enteroendocrino	Relativo alle cellule intestinali che rilevano segnali luminari e secernono ormoni o mediatori.
FANS	Farmaci antinfiammatori non steroidei.
FFAR2/FFAR3	Free fatty acid receptor 2 e 3, recettori accoppiati a proteine G attivati dagli acidi grassi a catena corta; sono indicati anche come GPR43 e GPR41.
FMT	Fecal microbiota transplantation, trapianto di microbiota fecale.
FODMAP	Fermentable oligo-, di-, monosaccharides and polyols, carboidrati fermentabili a corta catena e polioli.
FOS	Frutto-oligosaccaridi, substrati fermentabili con potenziale effetto prebiotico.
FOXP3	Forkhead box P3, fattore di trascrizione strettamente associato al programma dei linfociti T regolatori.
FXR	Farnesoid X receptor, recettore nucleare attivato dagli acidi biliari.
GALT	Tessuto linfoide associato all'intestino.
Gastraia	Modello evolutivo storico proposto da Haeckel per un antenato gastrula-like degli animali.

Termine	Definizione
GIP	Glucose-dependent insulintropic polypeptide, incretina secreta soprattutto nel tenue prossimale.
GLP-1	Glucagon-like peptide-1, incretina che partecipa a controllo glicemico, sazietà e rallentamento gastrico.
GLUT5	Glucose transporter 5, trasportatore facilitativo particolarmente importante per il fruttosio.
GOS	Galatto-oligosaccaridi, substrati fermentabili con effetto prebiotico documentato in specifici contesti.
GPBAR1/TGR5	G protein-coupled bile acid receptor 1, recettore di membrana attivato dagli acidi biliari e coinvolto nella segnalazione metabolica.
HCAR2	Hydroxycarboxylic acid receptor 2, recettore accoppiato a proteine G che riconosce, fra altri ligandi metabolici, il butirrato; è indicato anche come GPR109A.
HDAC	Histone deacetylases, istone-deacetilasi coinvolte nella regolazione dell'acetilazione istonica e dell'espressione genica.
HIF	Hypoxia-inducible factor, fattore di trascrizione che coordina risposte cellulari alla disponibilità di ossigeno.
HMO	Human milk oligosaccharides, oligosaccaridi del latte umano che modulano microbiota e barriera nelle prime fasi di vita.
HPA	Hypothalamic-pituitary-adrenal axis, asse ipotalamo-ipofisi-surrene.
I-FABP	Intestinal fatty acid-binding protein, proteina intestinale legante gli acidi grassi, studiata come marcatore di danno enterocitario.

Termine	Definizione
IBD	Inflammatory bowel disease, malattie infiammatorie intestinali, principalmente malattia di Crohn e colite ulcerosa.
IBS	Sindrome dell'intestino irritabile, oggi inclusa nei disturbi dell'interazione intestino-cervello.
IgA	Immunoglobulina A, classe anticorpale centrale nell'immunità mucosale.
IgE	Immunoglobulina E, classe anticorpale coinvolta soprattutto nelle reazioni allergiche immediate.
IgG	Immunoglobulina G, principale classe anticorpale del sangue e dei tessuti.
IL-25/IL-33	Interleuchine 25 e 33, segnali epiteliali che possono favorire circuiti immunitari di tipo 2.
IL-4/IL-5/IL-13	Interleuchine 4, 5 e 13, citochine centrali nella risposta immunitaria di tipo 2 e nei circuiti allergici.
ILC2	Group 2 innate lymphoid cells, cellule linfoidi innate di tipo 2 coinvolte nella risposta allergica e antiparassitaria.
IMO	Intestinal methanogen overgrowth, eccessiva produzione di metano da archei, spesso associata a rallentamento del transito.
ISAPP	International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics.
JAM	Junctional adhesion molecules, molecole di adesione giunzionale presenti nei complessi di barriera.
LBP	Lipopolysaccharide-binding protein, proteina plasmatica che lega il lipopolisaccaride batterico.
Leaky gut	Espressione divulgativa per aumentata permeabilità o disfunzione della barriera; non equivale a una diagnosi autonoma universalmente definita.

Termine	Definizione
LPS	Lipopolisaccaride, componente della membrana esterna dei batteri Gram-negativi e potente segnale dell'immunità innata.
MALT	Mucosa-associated lymphoid tissue, tessuto linfoide associato alle mucose.
MASLD	Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease, malattia epatica steatosica associata a disfunzione metabolica.
MCT1/MCT4	Monocarboxylate transporter 1 e 4, trasportatori dei monocarbossilati; nel volume sono associati ai geni SLC16A1 e SLC16A3.
MEC	Matrice extracellulare, rete dinamica di proteine e polisaccaridi che struttura e segnala al tessuto.
Microbioma	Insieme dei microrganismi, dei loro geni e delle funzioni associate in un ecosistema.
Microbiota	Comunità di microrganismi presenti in una determinata nicchia.
MLCK	Myosin light-chain kinase, chinasi della catena leggera della miosina coinvolta anche nella regolazione delle tight junctions.
MMC	Complesso motorio migrante, pattern di motilità tipico della fase interdigestiva dello stomaco e del tenue.
mTOR	Mechanistic target of rapamycin, chinasi che integra disponibilità di nutrienti, crescita e metabolismo cellulare.
Na ⁺ /K ⁺ -ATPasi	Pompa di membrana che usa ATP per mantenere i gradienti di sodio e potassio e alimentare numerosi trasporti secondari.
PAGln	Phenylacetylglutamine, fenilacetilglutammina, metabolita derivato dal metabolismo microbico e dell'ospite.

Termine	Definizione
PCR	Acronimo con due significati nel volume: proteina C-reattiva, biomarcatore aspecifico di infiammazione, oppure polymerase chain reaction, reazione a catena della polimerasi per l'amplificazione di materiale genetico. Il significato viene sempre esplicitato nel contesto.
PEPT1	Peptide transporter 1, trasportatore apicale di di- e tripeptidi intestinali.
PHGG	Partially hydrolyzed guar gum, gomma di guar parzialmente idrolizzata.
Postbiotico	Preparazione di microrganismi non vitali e/o loro componenti che conferisce un beneficio per la salute secondo definizioni di consenso.
PPAR γ	Peroxisome proliferator-activated receptor gamma, recettore nucleare che partecipa alla regolazione del metabolismo e del programma ossidativo cellulare.
PPI	Proton pump inhibitors, inibitori di pompa protonica.
Prebiotico	Substrato selettivamente utilizzato dai microrganismi dell'ospite che conferisce un beneficio per la salute.
Probiotico	Microrganismo vivo che, somministrato in quantità adeguata, conferisce un beneficio documentato per la salute.
PYY	Peptide YY, ormone intestinale coinvolto in sazietà e modulazione del transito.
RANK/RANKL/OPG	Sistema recettore RANK, ligando RANKL e osteoprotegerina (OPG), asse centrale nel rimodellamento osseo e nell'osteoinmunologia.
RM	Risonanza magnetica, metodica di diagnostica per immagini.

Termine	Definizione
RS1–RS5	Tipi 1–5 di amido resistente, categorie strutturalmente differenti definite nel capitolo dedicato alle fibre.
RS3	Amido resistente retrogradato che si forma dopo gelatinizzazione e raffreddamento di alcuni alimenti amidacei.
sCD14	Soluble CD14, forma solubile di CD14; può riflettere l'esposizione dell'ospite a prodotti batterici in specifici contesti di ricerca.
SCFA	Acidi grassi a catena corta, soprattutto acetato, propionato e butirato, prodotti dalla fermentazione microbica.
SGLT1	Sodium-glucose cotransporter 1, cotrasportatore sodio-glucosio 1 della membrana apicale dell'enterocita.
SIBO	Small intestinal bacterial overgrowth, sovracrescita batterica del tenue in un contesto clinico definito.
SMCT1	Sodium-coupled monocarboxylate transporter 1, cotrasportatore sodio/monocarbossilato 1; nel volume è associato al gene SLC5A8.
TC	Tomografia computerizzata, metodica di diagnostica per immagini.
TGR5	Recettore degli acidi biliari accoppiato a proteina G 1 (GPBAR1/TGR5), coinvolto nella segnalazione metabolica.
Th17	Linfociti T helper 17, sottopopolazione di linfociti T coinvolta in difesa mucosale e infiammazione.
Th2	Linfociti T helper 2, sottopopolazione di linfociti T coinvolta nella risposta immunitaria di tipo 2.
Tight junctions	Complessi proteici che regolano il passaggio paracellulare fra cellule epiteliali.



Termine	Definizione
TMA	Trimetilammina, metabolita microbico prodotto da precursori alimentari come colina e carnitina.
TMAO	Trimetilammina N-ossido, metabolita formato soprattutto nel fegato a partire dalla TMA e influenzato anche dalla funzione renale.
Treg	Linfociti T regolatori, sottopopolazione linfocitaria che contribuisce alla tolleranza immunitaria e al controllo dell'infiammazione.
TSLP	Thymic stromal lymphopoietin, linfopoietina stromale timica coinvolta nella risposta immunitaria di tipo 2.
tTG-IgA	Anticorpi IgA anti-transglutaminasi tissutale, marker sierologico di prima linea nella valutazione della celiachia.
UFC	Unità formanti colonia, misura microbiologica dei microrganismi vitali capaci di formare colonie.
VES	Velocità di eritrosedimentazione, indice aspecifico di infiammazione sistemica.
ZO-1	Zonula occludens-1, proteina di ancoraggio dei complessi delle tight junctions.
Zonulina	Proteina proposta come regolatore della permeabilità; i test commerciali presentano importanti problemi di specificità analitica.

Bibliografia

Alavi SE, Ebrahimi Shahmabadi H, Sharma LA, Sharma A. The role of the oral microbiome in periodontal disease: a systematic review of microbial associations and therapeutic implications. *Curr Microbiol.* 2025;83:64.

Allen JM, Mailing LJ, Niemi GM, et al. Exercise alters gut microbiota composition and function in lean and obese humans. *Med Sci Sports Exerc.* 2018;50:747–757.

Altan-Bonnet N. Extracellular vesicles are the Trojan horses of viral infection. *Curr Opin Microbiol.* 2016;32:77–81.

Azzolino D, Carnevale-Schianca M, Santacroce L, et al. The Oral–Gut Microbiota Axis Across the Lifespan: New Insights on a Forgotten Interaction. *Nutrients.* 2025;17(15):2538. doi:10.3390/nu17152538.

Bany Bakar R, Reimann F, Gribble FM. The intestine as an endocrine organ and the role of gut hormones in metabolic regulation. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2023;20:784–796.

Basini G, Cortimiglia C, Baioni L, Bussolati S, Grolli S, Ramoni R, Grasselli F. The axonal guidance factor netrin-1 as a potential modulator of swine follicular function. *Mol Cell Endocrinol.* 2011;331:41–48.

Braniste V, Al-Asmakh M, Kowal C, et al. The gut microbiota influences blood-brain barrier permeability in mice. *Sci Transl Med.* 2014;6:263ra158.

Breidbach O. The conceptual framework of evolutionary morphology in the studies of Ernst Haeckel and Fritz Müller. *Theory Biosci.* 2006;124:265–280.

Camilleri M. Leaky gut: mechanisms, measurement and clinical implications in humans. *Gut.* 2019;68:1516–1526.

Canfora EE, Meex RCR, Venema K, Blaak EE. Gut microbial metabolites in obesity, NAFLD and T2DM. *Nat Rev Endocrinol.* 2019;15:261–273.

Choi J, Augenlicht LH. Intestinal stem cells: guardians of homeostasis in health and aging amid environmental challenges. *Exp Mol Med.* 2024;56:495–500.

Cortes-Galvez D, Dangerfield JA, Metzner C. Extracellular vesicles and their membranes: exosomes vs. virus-related particles. *Membranes.* 2023;13:397.

Cryan JF, O'Riordan KJ, Cowan CSM, et al. The microbiota-gut-brain axis. *Physiol Rev.* 2019;99:1877–2013.

Dagbasi A, Cai M, Hirdaramani A, et al. Short-chain fatty acids. *Nat Metab.* 2026;8:1652–1668.

David LA, Maurice CF, Carmody RN, et al. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature.* 2014;505:559–563.

- De Filippo C, Cavalieri D, Di Paola M, et al. Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2010;107:14691–14696.
- Degli Esposti M. The bacterial origin of mitochondria: incorrect phylogenies and the importance of metabolic traits. *Int Rev Cell Mol Biol*. 2023;374:1–35.
- Depommier C, Everard A, Druart C, et al. Supplementation with *Akkermansia muciniphila* in overweight and obese human volunteers: a proof-of-concept exploratory study. *Nat Med*. 2019;25:1096–1103.
- Donaldson GP, Lee SM, Mazmanian SK. Gut biogeography of the bacterial microbiota. *Nat Rev Microbiol*. 2016;14:20–32.
- Efficacy and safety of postbiotics in irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2026.
- Erny D, Hrabě de Angelis AL, Jaitin D, et al. Host microbiota constantly control maturation and function of microglia in the CNS. *Nat Neurosci*. 2015;18:965–977.
- Evaluating the analytical performance of direct-to-consumer gut microbiome testing services using NIST fecal reference material. *Commun Biol*. 2026.
- Flores Ventura E, et al. Mother-to-infant vertical transmission in early life: a systematic review and proportional meta-analysis of *Bifidobacterium* strain transmissibility. *NPJ Biofilms Microbiomes*. 2025;11:121.
- Gibson GR, Hutkins R, Sanders ME, et al. The ISAPP consensus statement on the definition and scope of prebiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017;14:491–502.
- Hill C, Guarner F, Reid G, et al. The ISAPP consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2014;11:506–514.
- Hojdak I, Dinleyici EC, van den Akker CHP, et al.; ESPGHAN Special Interest Group on Gut Microbiota and Modifications. Technical review on the health outcomes of infant formula supplemented with manufactured human milk oligosaccharides. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2026;82:225–234.
- Hoskinson C, Petersen C, Turvey SE. How the early life microbiome shapes immune programming in childhood asthma and allergies. *Mucosal Immunol*. 2025;18(1):26–35. doi:10.1016/j.mucimm.2024.12.005.
- Human Microbiome Project Consortium. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature*. 2012;486:207–214.
- International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics. Consensus definitions and educational resources on probiotics, prebiotics, synbiotics and postbiotics. Updated resources accessed 2026.

International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics. Consensus statement on the definition and scope of gut health. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2026;23:432–448.

Jiang H, Zhang J, Liang H, Sun L, Deng C, Yang S. Exploring osteosarcopenia from the gut microbiota perspective: mechanistic insights and therapeutic potentials based on the gut-muscle-bone Axis. *Front Microbiol*. 2026;17:1729870. doi:10.3389/fmicb.2026.1729870.

Khulusi S, Badve S, Patel P, et al. Pathogenesis of gastric metaplasia of the human duodenum: role of *Helicobacter pylori*, gastric acid, and ulceration. *Gastroenterology*. 1996;110:452–458.

Lacy BE, Wise JL, Cangemi DJ. Leaky Gut Syndrome: Myths and Management. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2024;20:264–272.

Li J, Chen X, Xie X. Mechanistic insights into gut microbiota-driven autoimmunity in rheumatoid arthritis. *Front Immunol*. 2026;17:1812972. doi:10.3389/fimmu.2026.1812972.

Li J, Jia H, Cai X, et al. An integrated catalog of reference genes in the human gut microbiome. *Nat Biotechnol*. 2014;32:834–841.

Li S, Sohoul MH, Li Z. The effect of postbiotics supplementation on obesity and metabolic health: a systematic review and meta-analysis of randomized control trials. *Nutr Metab (Lond)*. 2025;22:140.

Li Y, Shen X, Wang D, Sun K. The gut microbiome in colorectal cancer: mechanisms of carcinogenesis and emerging microbiota-targeted therapies. *Discov Oncol*. 2026;17:181.

Lordan C, Roche AK, Delsing D, et al. Linking human milk oligosaccharide metabolism and early life gut microbiota: bifidobacteria and beyond. *Microbiol Mol Biol Rev*. 2024;88:e00094-23.

Lou M, Heuckeroth RO, Butler Tjaden NE. Neuroimmune crossroads: the interplay of the enteric nervous system and intestinal macrophages in gut homeostasis and disease. *Biomolecules*. 2024;14:1103.

Lozio L, a cura di. I probiotici. Principi ed uso nella pratica medica. Giampiero Casagrande Editore; 2017.

Lozio L. Microbiota intestinale. Preservare il corretto equilibrio dell'intestino. Milano: Tecniche Nuove; 2011.

Ludgate ME, Masetti G, Soares P. The relationship between the gut microbiota and thyroid disorders. *Nat Rev Endocrinol*. 2024;20:511–525.

Marco ML, Cunningham M, Bischoff SC, et al. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of gut health. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2026;23:432–448.

Marco ML, Sanders ME, Gänzle M, et al. The ISAPP consensus statement on fermented foods. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2021;18:196–208.

Martínez-Ruiz M, Robeson MS, Piccolo BD. Fueling the fire: colonocyte metabolism and its effect on the colonic epithelia. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2025;65:8737–8756.

- McCallum G, Tropini C. The gut microbiota and its biogeography. *Nat Rev Microbiol.* 2024;22:105–118.
- Minor G, Sentongo T, Heine RG, Zemrani B. Tolerability and safety of a semi-elemental enteral formula with partially hydrolyzed guar gum in tube-fed children aged 1–4 years. *Clin Nutr ESPEN.* 2023;55:392–399.
- Nielsen C, Brunet T, Arendt D. Evolution of the bilaterian mouth and anus. *Nat Ecol Evol.* 2018;2:1358–1376.
- Ohara TE, Hsiao EY. Microbiota–neuroepithelial signalling across the gut–brain axis. *Nat Rev Microbiol.* 2025;23:371–384.
- Panzer JJ, Romero R, Greenberg JM, et al. Is there a placental microbiota? A critical review and re-analysis of published placental microbiota datasets. *BMC Microbiol.* 2023;23:76.
- Perez-Diaz-Del-Campo N, Castelnuevo G, Ribaldone DG, Caviglia GP. Fecal and circulating biomarkers for the non-invasive assessment of intestinal permeability. *Diagnostics (Basel).* 2023;13:1976.
- Ponsero AJ, et al. The human gut microbiome across the life course. *FEBS Lett.* 2026. doi:10.1002/1873-3468.70361.
- Porcari S, Mullish BH, Asnicar F, et al. International consensus statement on microbiome testing in clinical practice. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2025;10:154–167.
- Prochera A, Rao M. Enteric glial regulation of the gastrointestinal epithelium. *Neurosci Lett.* 2023;805:137215.
- Qin J, Li R, Raes J, et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature.* 2010;464:59–65.
- Raab-Traub N, Dittmer DP. Viral effects on the content and function of extracellular vesicles. *Nat Rev Microbiol.* 2017;15:559–572.
- Radić J, Bečić T, Vučković M, et al. Targeting the Gut–Kidney–Heart Axis in Chronic Kidney Disease: The Mediterranean Diet as a Strategy to Reduce Uremic Toxins and Cardiovascular Risk. *Nutrients.* 2026;18(9):1451. doi:10.3390/nu18091451.
- Saha K, Zhou Y, Turner JR. Tight junction regulation, intestinal permeability, and mucosal immunity in gastrointestinal health and disease. *Curr Opin Gastroenterol.* 2025;41:46–53.
- Salminen S, Collado MC, Endo A, et al. The ISAPP consensus statement on the definition and scope of postbiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2021;18:649–667.
- Scheffler L, Crane A, Heyne H, et al. Widely used commercial ELISA does not detect precursor of haptoglobin 2, but recognizes properdin as a potential second member of the zonulin family. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2018;9:22.

- Selma-Royo M, Dubois L, Manara S, et al. Birthmode and environment-dependent microbiota transmission dynamics are complemented by breastfeeding during the first year. *Cell Host Microbe*. 2024;32:996–1010.e4.
- Sender R, Fuchs S, Milo R. Revised estimates for the number of human and bacteria cells in the body. *PLoS Biol*. 2016;14:e1002533.
- Sonnenburg ED, Smits SA, Tikhonov M, et al. Diet-induced extinctions in the gut microbiota compound over generations. *Nature*. 2016;529:212–215.
- Steinmetz PRH. A non-bilaterian perspective on the development and evolution of animal digestive systems. *Cell Tissue Res*. 2019;377:321–339.
- Suez J, Zmora N, Zilberman-Schapira G, et al. Post-antibiotic gut mucosal microbiome reconstitution is impaired by probiotics and improved by autologous FMT. *Cell*. 2018;174:1406–1423.e16.
- Swanson KS, Gibson GR, Hutkins R, et al. The ISAPP consensus statement on the definition and scope of synbiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2020;17:687–701.
- Szymańska K, Sałasińska K, Młynarczyk A, et al. The gut-eye axis and microbiome in ophthalmic diseases: a narrative review. *J Clin Med*. 2026;15:3563.
- Telfer EE, Grosbois J, Odey YL, Rosario R, Anderson RA. Making a good egg: human oocyte health, aging, and in vitro development. *Physiol Rev*. 2023;103:2623–2677.
- Thaiss CA, Zeevi D, Levy M, et al. Transkingdom control of microbiota diurnal oscillations promotes metabolic homeostasis. *Cell*. 2014;159:514–529.
- Ticinesi A, Maggi S, Nouvenne A, Zuliani G, Franceschi C. The gut microbiome and ageing trajectories: mechanisms and clinical implications. *Nat Rev Endocrinol*. 2026;22:323–337.
- Vagnerová K, Hudcovic T, Vodička M, et al. The effect of oral butyrate on colonic short-chain fatty acid transporters and receptors depends on microbial status. *Front Pharmacol*. 2024;15:1341333.
- Venkatraman K, Lipp NF, Budin I. Origin and evolution of mitochondrial inner membrane composition. *J Cell Sci*. 2025;138:jcs263780.
- Vilardi A, Przyborski S, Mobbs C, et al. Current understanding of the interplay between extracellular matrix remodelling and gut permeability in health and disease. *Cell Death Discov*. 2024;10:258.
- Wakabayashi J, Kimura K, Kawauchi T. The intestinal barrier: a multilayered gatekeeper against systemic disease. *Int J Microbiol*. 2026;2026:2828137.
- Walker MM, Crabtree JE. *Helicobacter pylori* infection and the pathogenesis of duodenal ulceration. *Ann N Y Acad Sci*. 1998;859:96–111.
- Wang Z, Klipfell E, Bennett BJ, et al. Gut flora metabolism of phosphatidylcholine promotes cardiovascular disease. *Nature*. 2011;472:57–63.



Wrześniewska M, Wołoszczak J, Świrkosz G, Szyller H, Gomułka K. The Role of the Microbiota in the Pathogenesis and Treatment of Atopic Dermatitis—A Literature Review. *Int J Mol Sci*. 2024;25(12):6539. doi:10.3390/ijms25126539.

Yatsunenko T, Rey FE, Manary MJ, et al. Human gut microbiome viewed across age and geography. *Nature*. 2012;486:222–227.

Zeng S, et al. Spatially resolved architecture of the human gut microbiome and its health implications. *Lancet Microbe*. 2026; doi:10.1016/j.lanmic.2026.101389.

Zhao Z, Wu S, et al. Gut microbiota circadian rhythms: a key regulator of immunometabolic homeostasis. *Acta Biochim Biophys Sin*. 2026;58:106–119.

Zheng W, Su M, Hong N. Gut-eye axis. *Asia Pac J Ophthalmol*. 2025;5:165–174.

Zhu M, Liu X, Jing Q, Yao L, Yao X. Skin-lung axis in the atopic march: The immune link from skin to lungs. *Chinese Medical Journal Pulmonary and Critical Care Medicine*. 2025;3(4):273–288. doi:10.1016/j.pccm.2025.11.002.

Zmora N, Zilberman-Schapira G, Suez J, et al. Personalized gut mucosal colonization resistance to empiric probiotics is associated with unique host and microbiome features. *Cell*. 2018;174:1388–1405.e21.

L'Autore



Giovanni Chetta

Biochimico, fisiologo e biofisico, con una formazione multidisciplinare nelle scienze biomediche e numerosi percorsi di alta specializzazione nell'ambito della fisiologia, nutrizione, nutraceutica, fitoterapia, biomeccanica.

L'intero percorso professionale si è sviluppato in ambito medico, in costante collaborazione con medici specialisti e altri professionisti

sanitari. Questa esperienza gli ha consentito di coniugare il rigore delle scienze di base con le esigenze della pratica clinica, sviluppando una visione integrata dei meccanismi fisiologici e fisiopatologici che regolano l'organismo umano.

Dal 1988 si dedica allo studio del metabolismo, dell'infiammazione cronica, della bioenergetica cellulare e delle interazioni tra i sistemi che mantengono l'omeostasi.

La sua attività è orientata a integrare le conoscenze della fisiologia classica con le più recenti evidenze della ricerca scientifica, promuovendo un approccio che considera la terapia farmacologica e gli interventi sul terreno biologico come strumenti complementari di un'unica strategia terapeutica.

«Biochimica, fisiologia e biofisica compongono il linguaggio della medicina: comprenderne i meccanismi aumenta la consapevolezza riguardo salute, malattia e cura.»

giovannichetta.com



Copyright e note legali

Versione 1.0 – 2026

© 2026 Giovanni Chetta. Tutti i diritti riservati.

È vietata la riproduzione, anche parziale, del presente documento senza preventiva autorizzazione scritta dell'Autore, salvo quanto previsto dalla normativa vigente in materia di diritto d'autore.

Le informazioni contenute in questa guida hanno finalità esclusivamente divulgative ed educative e non sostituiscono il parere del medico o di altri professionisti sanitari qualificati. Ogni decisione diagnostica o terapeutica deve essere presa nell'ambito di una valutazione clinica individuale.

Questa guida potrà essere periodicamente aggiornata alla luce delle nuove evidenze scientifiche. La versione riportata in copertina o frontespizio e/o in questa pagina identifica il testo di riferimento.