

Emulsionanti alimentari e salute gastrointestinale: dalla ricerca alla pratica clinica

Food emulsifiers and gastrointestinal health: from research to clinical practice

Rosanna Cantarini[1], Elena Cimbalo[2], Alessandro Marturano[2], Marco Prastaro[2], Tecla Mastronuzzi[3]

[1]SIMG giunta esecutiva nazionale, [2]SIMG macroarea cronicità, [3]SIMG coordinatrice macroarea prevenzione

Conflitto di interessi
Gli Autori dichiarano nessun conflitto di interessi.

How to cite this article:
Emulsionanti alimentari e salute gastrointestinale: dalla ricerca alla pratica clinica 33 (04):18-21.

© Copyright by Società Italiana dei Medici di Medicina Generale e delle Cure Primarie.

OPEN ACCESS

L'articolo è open access e divulgato sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione – Non commerciale – Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it

INTRODUZIONE

Negli ultimi decenni il progressivo aumento del consumo di alimenti ultra-processati (UPF) ha modificato profondamente le abitudini della popolazione, rendendo l'esposizione agli additivi alimentari non più sporadica ma quotidiana. Tra questi, gli emulsionanti (indicati nelle etichette prevalentemente con i codici compresi tra E400 ed E499, con l'eccezione delle lecitine - E322) svolgono un ruolo cruciale nella stabilizzazione di miscele acqua-lipidi e sono utilizzati per migliorare consistenza, aspetto e *shelf-life* dei prodotti. Storicamente considerati eccipienti inerti, gli emulsionanti sono oggi al centro di un cambio di paradigma scientifico che li identifica come potenziali modulatori biologici attivi, soprattutto per la loro interazione con la barriera intestinale[1].

L'ipotesi biologica più accreditata è che alcuni emulsionanti possano agire come "detergenti" sulla delicata interfaccia microbiota/ospite, alterando la composizione del microbiota, riducendo la produzione di acidi grassi a corta catena, assottigliando lo strato di muco protettivo e aumentando la permeabilità intestinale[1]. Questo sembrerebbe favorire una risposta infiammatoria di basso grado e alterazioni metaboliche in soggetti predisposti. Tuttavia, gran parte di queste osservazioni deriva da modelli sperimentali, mentre le prove nell'uomo sono ancora limitate e, per alcune molecole, contrastanti.

Per il MMG questo tema riveste un interesse crescente. La nostra popolazione di assistiti è diventata più consapevole e interessata alla nutrizione, e parallelamente ha accesso a una enorme quantità di informazioni, non sempre derivate da fonti attendibili. Il MMG rappresenta la figura più idonea a promuovere un *counseling* nutrizionale basato sulle evidenze, contestualizzando correttamente i dati scientifici ed evitando sia la sottovalutazione sia la demonizzazione indiscriminata. Per questo motivo, è importante interpretare criticamente una letteratura in rapida evoluzione e tradurla in indicazioni pratiche, proporzionate al livello delle prove oggi disponibili.

MODELLI DI RICERCA

Gli strumenti di ricerca utilizzati finora sono stati esperimenti in vitro, modelli animali e studi clinici sull'uomo. È essenziale combinare informazioni che arrivano da modelli diversi, perché l'infiammazione intestinale e le alterazioni del microbiota si influenzano a vicenda, rendendo difficile capire se un emulsionante agisca direttamente sui batteri o sull'ospite. Ciascun modello sperimentale risponde a una domanda diversa e deve essere interpretato alla luce dei propri punti di forza e dei propri limiti.

1 • M-SHIME (*Mucosal Simulator of the Human Intestinal Microbial Ecosystem*)

Il sistema M-SHIME è un modello dinamico in vitro che simula l'ecosistema microbico intestinale umano, includendo sia i batteri del lume intestinale sia quelli associati al muco. È costituito da una serie di contenitori in vetro a tenuta stagna collegati da pompe peristaltiche, mantenuti a 37°C in condizioni anaerobiche, che simulano sequenzialmente lo stomaco, l'intestino tenue e il colon (con controllo del pH e aggiunta di succhi gastrici, pancreatici e biliari). Nei contenitori del colon vengono introdotte sospensioni fecali umane; inoltre, essi contengono supporti ricoperti di mucina per simulare lo strato

mucoso. Questo modello permette di isolare e studiare l'impatto diretto degli emulsionanti su un microbiota umano complesso e stabile in totale assenza dell'ospite (senza cellule immunitarie o epiteliali umane). Il suo limite è proprio nell'impossibilità di riprodurre la risposta epiteliale e immunitaria.

2 • Topi ASF (*Altered Schaedler Flora*)
I topi ASF sono animali gnotobiotici (con uno stato microbiologico noto) colonizzati esclusivamente con una flora batterica limitata e ben definita, composta da soli 8 ceppi batterici non patogeni. Vengono utilizzati per verificare se gli emulsionanti abbiano un effetto tossico o infiammatorio diretto sull'ospite in assenza di un microbiota complesso. Il limite di questo modello risiede nel fatto che la flora, controllata e composta da pochi ceppi, è molto più semplice del microbiota umano.

3 • Trapianto in topi germ-free
I topi *germ-free* (GF) nascono e vivono in isolatori sterili e sono completamente privi di microrganismi. In questi studi, vengono utilizzati come riceventi per trapianti di microbiota umano o di microbiota pretrattato con emulsionanti, creando così dei topi "umanizzati". Questo modello è utilizzato per esplorare se le alterazioni del microbiota indotte dagli emulsionanti siano sufficienti a trasferire un fenotipo infiammatorio o metabolico nell'ospite. Il suo limite è che questo resta un modello animale e i risultati dipendono dalle caratteristiche genetiche e microbiche selezionate.

4 • *Trial* randomizzati in pazienti e volontari sani
Mentre i modelli animali e in vitro forniscono basi meccanicistiche, i *trial* clinici sono essenziali per valutare gli effetti degli emulsionanti nell'uomo, somministrandoli a dosi realistiche e in contesti dietetici controllati.

Il loro punto di forza è nella capacità di produrre dati direttamente applicabili all'uomo e traducibili in azioni pratiche. Il limite della loro applicazione è la complessità di realizzazione e il costo, motivo per cui gli studi disponibili sono ancora pochi, di breve durata, con scarsa numerosità campionaria e basati soprattutto su endpoint intermedi.

LE EVIDENZE ATTUALI

Nel complesso, gli studi in vitro e su modelli animali sostengono una plausibilità biologica; gli studi nell'uomo documentano soprattutto modificazioni del microbiota e del metaboloma, mentre le conseguenze cliniche a lungo termine rimangono ancora da definire (**Tabella 1**).

• Studi preclinici
Utilizzando il simulatore M- SHIME, i ricercatori hanno dimostrato che il Polisorbato 80 (P80) e la Carbossimetilcellulosa (CMC) alterano direttamente l'espressione genica e la composizione del microbiota, aumentandone il potenziale pro-infiammatorio (ad esempio, incrementando i livelli di flagellina, una proteina batterica che stimola l'infiammazione)[2].
Diversamente, la somministrazione di CMC e P80 in topi ASF non ha alterato la composizione del microbiota, non ha causato assottigliamento del muco e non ha indotto infiammazione intestinale o sindrome metabolica[2]. Questo suggerisce che gli emulsionanti non danneggino direttamente l'intestino, ma richiedano la presenza di un microbiota complesso per esercitare i loro potenziali effetti pro-infiammatori.
In uno studio, il microbiota umano coltivato e trattato con emulsionanti nel sistema M-SHIME è stato trapiantato in topi GF per vedere se le alterazioni indotte in vitro in un microbiota complesso riuscissero a causare alterazioni in vivo. I risultati (aumento della glicemia a digiuno, aumento della lipocalina-2 fecale

Tabella 1 - I principali emulsionanti

EMULSIONANTE	CODICE	SINTESI DELLE EVIDENZE
Carbossimetilcellulosa	E466	È un derivato industriale della cellulosa, ha il livello di evidenza maggiore nell'uomo; nei volontari sani ha mostrato di alterare la produzione degli ac. grassi a catena corta e di favorire la colonizzazione batterica dello strato più interno del muco protettivo adeso ai colonociti.
Polisorbato 80	E 433	È un tensioattivo di derivazione vegetale, rappresenta la molecola più studiata negli animali. Nell'uomo è stata osservata una riduzione degli ac. grassi a catena corta, ma non sembra evidenziarsi nel breve termine un aumento dei parametri infiammatori.
Carragenina	E407	È un idrocolloide estratto dalle alghe rosse; in pazienti con IBD in remissione potrebbe favorire l'aumento di calprotectina fecale e le recidive di malattia, ma i dati sono contrastanti e su piccole popolazioni di pazienti.
Lecitine	E322	Sono componenti naturali delle membrane cellulari, si trovano nelle uova e nella soia: in vivo sembrano neutre sul microbiota e sull'infiammazione.

nei topi) hanno suggerito che le alterazioni del microbiota indotte dagli emulsionanti possano contribuire a innescare un'infiammazione di basso grado e disordini metabolici[2].
In un modello molto sofisticato, topi GF geneticamente predisposti all'infiammazione sono stati colonizzati con un pool di feci umane provenienti da pazienti con malattie infiammatorie croniche intestinali (IBD) in fase attiva. Questo approccio valuta come la genetica dell'ospite e un microbiota umano già "infiammatorio" reagiscano all'esposizione agli emulsionanti. In questo modello, la CMC ha indotto una colite molto più aggressiva rispetto al P80, dimostrando che i due additivi hanno capacità diverse di esacerbare la malattia[3].

• ***Studi clinici***

Studi su volontari sani

In uno studio rigoroso, adulti sani sono stati ricoverati in ospedale (per garantire un controllo totale della dieta) e hanno consumato per 11 giorni una dieta priva di additivi o la stessa dieta arricchita con 15 grammi al giorno di CMC: la CMC ha alterato il microbiota riducendone la diversità, ha impoverito il metaboloma fecale (riducendo gli acidi grassi a catena corta) e, in alcuni soggetti, è stata associata a un maggiore avvicinamento dei batteri allo strato di muco interno, normalmente sterile (*microbiota encroachment*)[4].
Un altro *trial* controllato in doppio cieco su volontari sani (2026) ha previsto 2 settimane di dieta priva di emulsionanti, seguite da 4 settimane di supplementazione con 5 emulsionanti diversi o placebo. Ha rilevato una riduzione degli acidi grassi a catena corta, ma non ha evidenziato impatti significativi sull'infiammazione sistemica o intestinale né sugli *endpoint* metabolici nel breve termine. Va notato che dopo le prime 2 settimane di dieta priva di emulsionanti si è osservata una riduzione della colesterolemia[5].

Studi su pazienti con Colite Ulcerosa (RCU)

Un *trial* multicentrico ha valutato l'effetto della carragenina (CGN) in pazienti con RCU in remissione clinica. I pazienti hanno seguito una dieta priva di carragenina e sono stati randomizzati per ricevere capsule di placebo o di CGN (200 mg/giorno).
Lo studio ha mostrato che la carragenina ha contribuito a una recidiva più precoce della malattia e all'aumento di *marker* infiammatori come l'Interleuchina-6 e la calprotectina fecale[6]. Tuttavia, un *trial* pilota crossover più recente e di breve durata (7 giorni) ha confrontato la carragenina con un placebo a base di beta-glucano in pazienti con RCU quiescente, non trovando differenze significative nei *marker* infiammatori o negli indici di malattia, suggerendo che l'uso a brevissimo termine potrebbe non innescare riacutizzazioni immediate[7].

COSA CAMBIA NELLA PRATICA DEL MMG?

Nella pratica ambulatoriale può essere utile chiedere con quale frequenza il paziente consumi UPF e individuare, attraverso l'elenco degli ingredienti, le principali fonti abituali di emulsionanti, senza richiedere una ricerca indiscriminata di tutti i codici E nelle etichette.
In presenza di disturbi gastrointestinali persistenti si può concordare una riduzione selettiva e temporanea degli UPF, eventualmente associata a un diario alimentare e sintomatologico, evitando diete di esclusione multiple o prolungate prive di supervisione. Nei pazienti con IBD il consiglio dietetico non sostituisce la terapia farmacologica né il *follow-up* specialistico; eventuali restrizioni alimentari importanti dovrebbero essere condivise con gastroenterologo o dietista, soprattutto in presenza di calo ponderale o rischio nutrizionale[8]. Soprattutto in questa categoria di pazienti, va posta attenzione ai segnali d'allarme: sanguinamento, anemia, febbre, diarrea notturna o calo ponderale richiedono l'appropriato approfondimento diagnostico e certamente non devono essere attribuiti ai soli additivi alimentari.

• ***Messaggi da evitare***

- Demonizzare indiscriminatamente tutti gli additivi o proporre restrizioni alimentari rigide e prolungate.
- Presentare un singolo emulsionante come causa dimostrata di IBD o di altri disturbi gastrointestinali.
- Sostituire con il solo intervento dietetico la terapia e il *follow-up* specialistico nelle IBD.

In sintesi, la raccomandazione pratica più solida riguardo al ruolo del MMG rimane il *counseling* verso una dieta poco processata, ricca di alimenti freschi, fibre tollerate e *pattern* alimentare personalizzato, soprattutto nei pazienti con patologia intestinale nota (**Tabella 2**).

Tabella 2 - Esempi pratici per il *counseling*

CATEGORIA ALIMENTARE	ALIMENTI CHE POSSONO CONTENERE EMULSIONANTI	POSSIBILI ALTERNATIVE MENO PROCESSATE
Latticini e Sostituti	Latte di mandorla/soia (E407), gelati, yogurt cremosi.	Latte vaccino semplice, alternative vegetali senza additivi.
Carni e Pesce	Carni processate, insaccati, tonno in scatola con addensanti.	Tagli di carne fresca, pesce al naturale.
Prodotti da Forno	Pane a lunga conservazione (E466), merendine.	Pane artigianale (lievito madre), prodotti freschi.
Condimenti e Salse	Maionese industriale (E433), salse pronte, margarine.	Olio EVO, lecitina di soia, amido di riso nativo (NRS).

Bibliografia

1. *Seto T, et al. Food additives: emerging detrimental roles on gut health. FASEB J 2025;39:e70810*
2. *Chassaing B, et al. Dietary emulsifiers directly alter human microbiota composition and gene expression ex vivo potentiating intestinal inflammation. Gut 2017;66:1414-27.*
3. *Rousta E, et al. The emulsifier carboxymethylcellulose induces more aggressive colitis in humanized mice with inflammatory bowel disease microbiota than polysorbate-80. Nutrients 2021;13:3565.*
4. *Chassaing B, et al. Randomized controlled-feeding study of dietary emulsifier carboxymethylcellulose reveals detrimental impacts on the gut microbiota and metabolome. Gastroenterology 2022;162:743-56.*
5. *Wellens J, et al. Effect of five dietary emulsifiers on inflammation, permeability, and the gut microbiome: a placebo-controlled randomized trial. Clin Gastroenterol Hepatol 2026;24:1092-101.*
6. *Bhattacharyya S, et al. A randomized trial of the effects of the no-carrageenan diet on ulcerative colitis disease activity. Nutr Healthy Aging 2017;4:181-92.*
7. *Laatikainen R, et al. Randomized controlled pilot study: effect of carrageenan emulsifier on inflammation and gastrointestinal symptoms in quiescent ulcerative colitis. Food Nutr Res 2023;67:9575.*
8. *Bischoff SC, et al. ESPEN guideline on clinical nutrition in inflammatory bowel disease. Clin Nutr 2023;42:352-79.*