

# 2

# DI PANCIA

## 2.1 L'INTESTINO AL CENTRO: IL "SECONDO CERVELLO"

A differenza delle piante che possono trarre energia direttamente dal sole, noi dipendiamo completamente dal cibo per la produzione sia della materia di cui è costituito il nostro organismo che dell'energia necessaria a farlo funzionare. In altre parole la funzione digestiva è responsabili dell'assimilazione di sostanze necessarie alla crescita e al metabolismo. Sebbene fondamentale, questa non è neppure l'unica importante funzione del nostro intestino. L'intestino è anche il luogo dove si sviluppa e si controlla la funzione del sistema immunitario responsabile della difesa dagli insulti esterni e della tolleranza nei confronti del self. L'intestino quindi è anche coinvolto nella difesa dalle infezioni e in tutte le patologie allergiche ed autoimmuni in cui il sistema di difesa perde la sua "inibizione" nei confronti di antigeni che dovrebbero essere innocui o, peggio ancora, propri. Infine, l'intestino è il cuore del sistema di informazione e regolazione sistemica che attraverso i sistemi endocrini e nervoso determina l'omeostasi del nostro organismo e in ultima analisi il nostro comportamento. Nel 1995, giovane laureando in medicina, comprai un libro appena scritto da Francesco Bottaccioli, dal complicato titolo di "Psiconeuroimmunologia". Non era scritto da un medico ma da un giornalista e non era un libro studiato nel corso di laurea in Medicina, descriveva la grande connessione tra psiche, sistema nervoso, sistema endocrino e sistema immunitario. Quasi vent'anni dopo, ho letto un libro dello stesso autore:

"La saggezza del secondo cervello" che parla dell'intestino e del suo stretto legame con il "primo" cervello, e spiega che i due cervelli comunicano tra loro utilizzando un linguaggio comune in cui le parole sono i medesimi neurotrasmettitori e conclude che la salute nasce dall'equilibrio tra i due cervelli. Ma qual è davvero il primo e quale il secondo cervello? Riusciamo a ragionare bene se abbiamo fame o mal di pancia? Chi dice: "Ho fame", lo stomaco o il cervello?

Dal punto di vista filogenetico l'intestino è il primo "organo" che si sviluppa nel passaggio, avvenuto 500 milioni di anni fa, da organismi unicellulari (i batteri) ad organismi pluricellulari.

Quella della **Figura 2.1** è un'*Hydra viridis*, un piccolo polipo solitario, di dimensioni dell'ordine del millimetro. Il suo corpo, in sostanza, altro non è se non un tubo, con una specie di piede mobile con una ventosa per attaccarsi al substrato e, nella regione craniale alcuni tentacoli sottili e allungati per catturare il cibo e dirigerlo verso la bocca. Non ha cervello, non ha apparato respi-

Figura 2.1

*Hydra viridis*.



ratorio né circolatorio, in sostanza è poco più di un intestino!

Anche nell'ontogenesi, ovvero la genesi dell'embrione, la prima struttura che si forma dopo appena una settimana dalla fecondazione è un tubo: la gastrula (Fig. 2.2).

Nel punto in cui il foglietto esterno si invagina si formerà l'ano e nel punto di contatto tra il foglietto invaginato e quello esterno si aprirà una nuova cavità che diverrà la bocca. Ci vorranno almeno altre 2 o 3 settimane prima che nella zona adiacente alla bocca alcune cellule inizino a dare origine a quello che sarà il cervello.

Se quindi dal punto di vista evolutivo l'intestino potrebbe essere considerato addirittura il primo cervello, da punto di vista del numero di neuroni e connessioni merita sicuramente almeno il secondo posto.

Il cervello "intestinale" è organizzato in due grandi plessi nervosi con oltre 100 milioni di neuroni (più di quelli del midollo spinale!) collegati al sistema nervoso centrale attraverso il nervo vago. E la connessione è a doppio senso: il cervello intestinale non riceve solo segnali dal cervello ma ne invia e non solo con effetto di regolare il nostro appetito, la

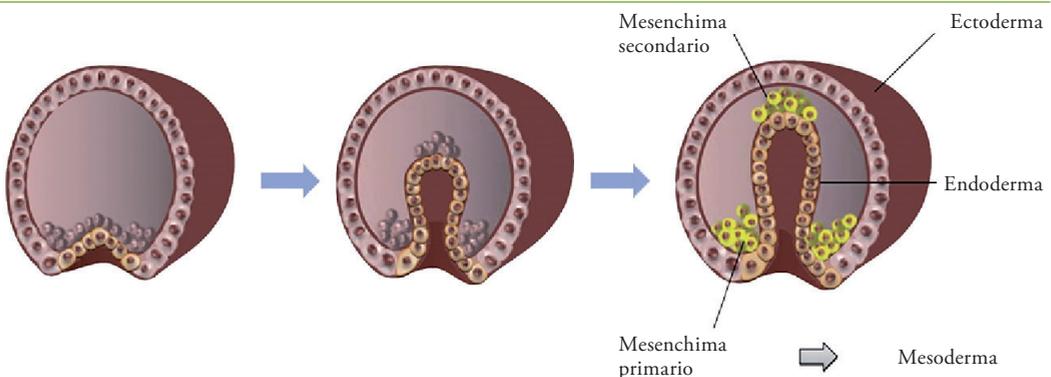
scelta dei cibi e di modulare l'assorbimento in base alle proprie esigenze ma con effetti importanti sulla salute e sull'umore.

E se il sistema nervoso è strettamente legato all'intestino, il sistema immunitario lo è forse ancora di più. Il 70% delle cellule immunitarie sono localizzate a livello dell'intestino. E c'è un motivo: il tubo digerente, per quanto a noi appaia come "interno", dal punto di vista immunitario appartiene ancora al "mondo esterno". Nell'intestino avviene un confronto quotidiano tra il nostro sistema immunitario e quella parte di mondo esterno che noi introduciamo sotto forma di cibo. Nell'intestino, soprattutto, le cellule immunitarie apprendono quella "tolleranza" la cui perdita è alla base, appunto, delle intolleranze e di tutte le malattie allergiche ed autoimmuni.

Infine, l'intestino è anche importantissimo all'interno del sistema endocrino. Nella mucosa intestinale si trovano molte cellule endocrine che riversano nel sangue i loro prodotti tra cui, per esempio, il 90% di tutta la serotonina che produciamo. La serotonina è un neurotrasmettitore che partecipa alla regolazione degli ormoni dell'ipofisi tra cui

Figura 2.2

### La gastrulazione nell'ontogenesi embrionale.



il somatotropo (STH), la prolattina (PRL), la corticotropina (ACTH) e la tireotropina (TSH) e che ha quindi un ruolo fondamentale nella regolazione dell'umore, del sonno, della temperatura corporea, della sessualità e dell'appetito.

È ormai evidente che l'intestino, è una componente fondamentale del sistema psico-neuro-immuno-endocrino e che le sue funzioni vanno ben oltre quelle digestive e che ben presto l'intestino diverrà il target terapeutico fondamentale di patologie che vanno dalla depressione all'obesità, dalle allergie alle malattie autoimmuni (Fig. 2.3). Cerchiamo allora di comprendere meglio come è fatta e come funziona la barriera intestinale.

## 2.2 BARRIERA E PERMEABILITÀ INTESTINALE

L'intestino, come la pelle è una barriera che ci separa dall'esterno, anche se tendiamo a considerare "dentro" quello che abbiamo nella pancia in realtà è ancora "fuori" fino a quando non viene assorbito.

Anatomicamente quella intestinale sembrerebbe una barriera molto più semplice della pelle. L'epitelio intestinale è infatti costituito da un solo strato di cellule tutte uguali unite tra loro dalle giunzioni serrate. La superficie di contatto con l'esterno (il lume intestinale) è aumentata dalla presenza di invaginazioni e protuberanze chiamate villi intestinali (Fig. 2.4).

Figura 2.3

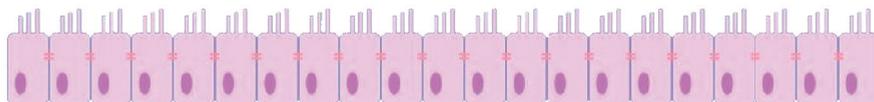
### Le principali funzioni intestinali.



Figura 2.4

### L'epitelio intestinale.

- Un solo strato di cellule
- Giunzioni intercellulari
- Importante superficie di scambio (villosità)



sensitive, come quelle del nervo vago (2) possono essere attivate da peptidi intestinali rilasciati dalle cellule enteroendocrine, neurotrasmettitori o loro precursori derivati dal metabolismo del microbiota (3) possono raggiungere l'epitelio intestinale ed avere effetto endocrino *e/o* paracrino. A livello centrale (4) è stata descritta una rete, che coinvolge amigdala (Am) e corteccia insulare (IC), responsabile dell'integrazione degli stimoli viscerali. L'attivazione ipotalamica (Hy) inizia quindi la via efferente (frecche rosse): i corticosteroidi, rilasciati per attivazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA) modulano la composizione del microbiota. L'attivazione neuronale efferente comprende anche il cosiddetto "riflesso colinergico anti-infiammatorio *e/o* l'attivazione simpatica, entrambi responsabili della liberazione di neurotrasmettitori che possono

influenzare direttamente la composizione del microbiota.

Tra le patologie (B) in cui è stato proposto che questo network microbiota-intestino-cervello rivesta un ruolo chiave vengono citate il dolore viscerale, i disturbi dello spettro autistico, l'obesità, il rischio cardiovascolare, l'ansia e la depressione, la sclerosi multipla.

### 2.5.1 Microbiota intestinale e sistema nervoso

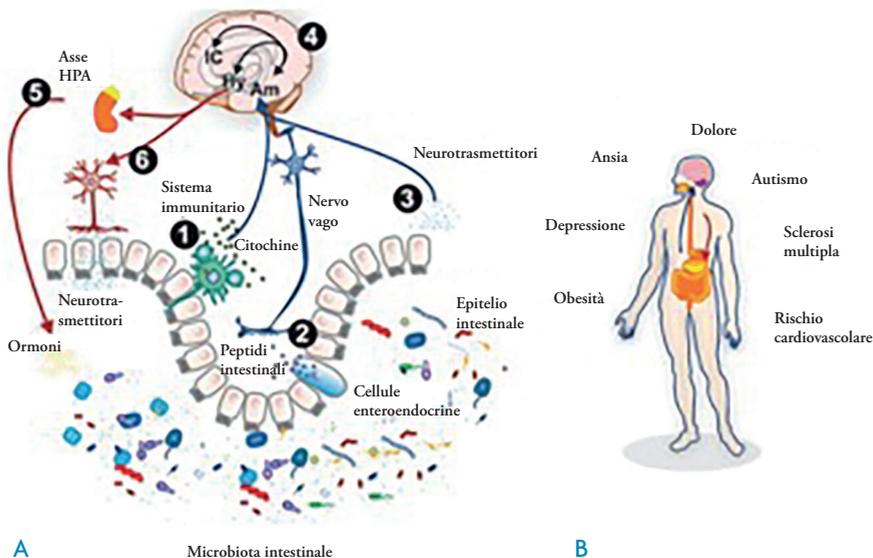
Cervello ed intestino comunicano attraverso connessioni nervose, endocrine e immunologiche bidirezionali tali per cui modifiche in un organo si riflettono sull'altro. Alterazioni della composizione quali/quantitativa del microbiota possono modificare sia il sistema

Figura 2.8

#### L'asse Microbiota-Intestino-Cervello.

Modificato da: Montiel-Castro AJ, González-Cervantes RM, Bravo-Ruiseco G, Pacheco-López G.

The microbiota-gut-brain axis: neurobehavioral correlates, health and sociality. *Front Integr Neurosci*; 2013.



nervoso enterico che quello centrale tanto che la disbiosi è stata associata a numerose patologie del sistema nervoso centrale (SNC) quali il morbo di Parkinson, il morbo di Alzheimer, la schizofrenia e la sclerosi multipla<sup>237</sup>.

Dopo il cervello il sistema nervoso enterico è l'organo più innervato con  $10^8$  neuroni contro i  $10^{12}$  del sistema nervoso centrale. Il nervo vago, che collega direttamente l'intestino al SNC, controlla direttamente molte funzioni tra cui la frequenza cardiaca e la motilità intestinale, ma è anche in grado di trasmettere al SNC segnali immunitari<sup>238</sup> e l'attivazione del sistema immune può essere un'altra via di comunicazione tra il microbiota e il SNC<sup>239</sup>.

I microrganismi intestinali possono esercitare la loro azione sul SNC dell'ospite anche tramite la produzione di sostanze chimiche che agiscono tramite recettori sia intestinali che extraintestinali. Ad esempio è stato dimostrato che il microbiota intestinale produce acido-gamma amminobutirrico (GABA)<sup>240, 241</sup>, SCFAs<sup>242</sup> e numerose monoammine quali acetilcolina, istamina, noradrenalina, dopamina e serotonina, tutte sostanze attive sul SNC.

Infine sembra che il microbiota possa influenzare il SNC anche modificando la neurogenesi ippocampale adulta (*adult hippocampal neurogenesis*, AHN), legata all'apprendimento e alla memoria, influenzando diverse malattie e sintomi neurologici tra cui epilessia, depressione, morbo di Alzheimer e morbo di Parkinson<sup>243, 244</sup>.

### 2.5.1.1 Microbiota intestinale e stress

Non rientra nello scopo di questo capitolo ricordare tutti i legami che la ricerca ha stabilito tra stress, sistema immunitario e sistema endocrino e che, ovviamente, comprenderanno anche l'intestino quale organo PNEI a tutti i diritti.

Le prime evidenze di un ruolo diretto del microbiota nel regolare alterazioni correlate allo stress a livello di fisiologia, comportamento e funzione cerebrale sono emerse da studi su animali. Nel 2004, Sudo *et al.*<sup>245</sup> scoprirono che i topi germ-free avevano un'esagerata risposta ipotalamo-ipofisaria allo stress, ma soprattutto dimostrarono che questo effetto poteva essere invertito dalla colonizzazione con una specifica specie di bifobatteri. D'altra parte emersero presto evidenze che lo stress (sia nei primi periodi della vita che nell'età adulta) potesse modificare il microbiota<sup>246</sup> o dipendesse da esso per indurre i suoi effetti deleteri.

### 2.5.1.2 La depressione nasce nell'intestino?

Rosen<sup>247</sup> ipotizza una connessione fra osso, cervello ed intestino, dove la serotonina rappresenta l'anello di congiunzione. Esistono due tipi di enzimi triptofano idrossilasi (Tph1 e Tph2), il primo promuove la sintesi di serotonina a livello delle cellule cromaffini, il secondo nel cervello. La serotonina rilasciata nell'intestino stimola, in parte, la peristalsi, ed una parte entra nel torrente circolatorio dove è trasportata dalle piastrine attraverso il trasportatore 5-idrossitriptamina (5HTT); da cui viene rilasciata in situazioni dove serve attivare il meccanismo della coagulazione. In presenza di disbiosi si sviluppa un'alterazione della serotonina prodotta a livello intestinale e perciò in maniera del tutto teorica, per il momento, si prospetta una probabile correlazione tra disbiosi, depressione e disturbo bipolare.

### 2.5.1.3 Disturbi del comportamento alimentare

Chi è che decide cosa si mangia per cena? È il cervello che comanda all'intestino o viceversa? I batteri intestinali vivono una costante pressione selettiva e potrebbero influenzare

### 3.1 MANIFESTAZIONI CUTANEE DI PATOLOGIE “INTERNE” IN CHIAVE DERMOTIBIOTICA

Il Manuale di Dermatologia e Venereologia del Saurat dedica un intero capitolo alle manifestazioni cutanee delle malattie primitivamente insorgenti in altri organi. Il capitolo inizia così *“il parere del dermatologo è frequentemente richiesto dai colleghi che si occupano di certe specialità; altre impongono questa necessità più raramente. In genere, il dermatologo mantiene strette relazioni con gli internisti, gli ematologi, gli endocrinologi e di reumatologi. Egli si reca meno spesso nelle divisioni di nefrologia, di cardiologia, di pneumologia o di neurologia”*<sup>626</sup>.

Nell'ottica della Dermotibiotica, possiamo affermare che il moderno dermatologo non può non prendere in considerazione il profondo legame che lega la pelle e le sue patologie all'alimentazione, l'intestino e il microbiota intestinale ed ai profondi legami che tutto questo ha con il sistema psico-neuro-endocrino. Poiché spesso i segni cutanei precedono la diagnosi della patologia internistica, oggi sarà il dermatologo a prescrivere esami e a chiedere il consulto di internisti, endocrinologi e reumatologi e non più viceversa. E il moderno dermatologo potrà suggerire agli internisti di indagare il ruolo del microbiota intestinale in queste patologie.

#### 3.1.1 Dermatosi e ghiandole endocrine

Quasi tutte le endocrinopatie maggiori si esprimono a livello della pelle e conscia-

mo infatti manifestazioni cutanee legate a disturbi ipofisari quali acromegalia, prolatinomi o insufficienza ipofisaria; manifestazioni cutanee nella sindrome di Cushing, nella malattia di Addison e nel feocromocitoma a carico delle surrenali; manifestazioni nell'ipo- e ipertiroidismo; nell'iper- e ipoparatiroidismo; manifestazioni tipiche delle disfunzioni delle ghiandole sessuali quali ipo- e iperandrogenismo e nell'iperestrogenismo; manifestazioni tipiche del diabete sulla cute.

##### 3.1.1.1 Pelle e tiroide

Gli ormoni tiroidei (T3 e T4) sono un elemento chiave nel controllo endocrino dello sviluppo e della funzione epidermica<sup>627</sup>. Le evidenze cliniche e gli studi condotti in topi e ratti ipotiroidei suggeriscono che la tiroide sia coinvolta nella proliferazione epidermica e nella differenziazione, nella crescita dei capelli e nella guarigione delle ferite, oltre che influenzare la funzione dei fibroblasti dermici<sup>628</sup>.

Le manifestazioni cutanee sono particolarmente evidenti nelle forme primitive di ipotiroidismo. L'infiltrazione diffusa cutaneo mucosa, dura, come imbottita, che non si infossa alla digitopressione, configura il mixedema. Esso conferisce un aspetto caratteristico al viso, pallido e giallastro, inespressivo, lunare, con labbra bluastre, zigomi cianotici, fronte infiltrata e corrugata, palpebre ispessite ed edematose. Il colore arancio delle palme e delle piante è in relazione con una carotenodermia causata dal blocco della conversione del beta-carotene in vitamina A. La cute è fredda, secca o persino ittiosica per via di una ipercheratosi epidermica e di una diminuzio-

ne delle secrezioni sudorale e sebacea. I peli sono diradati, i capelli secchi e fragili<sup>603</sup>.

Indipendentemente dall'eziologia, l'ipertiroidismo conferisce invece alla cute un aspetto soffice, vellutato; essa diviene calda, con eritema generalizzato ed ipersudorazione predominante a livello palmoplantare. I capelli sono fini. Un prurito e/o un'orticaria possono essere i primi segnali a rivelare l'endocrinopatia. Può essere presente una vitiligine<sup>603</sup>.

Uno studio del 2009 ha valutato i segni cutanei più frequentemente osservabili nei pazienti tiroidei, trovando: orticaria cronica (6,8%), vitiligine (6,8%), alopecia diffusa (6%), acne volgare (5%), acne rosacea (3,6%), psoriasi (3,2%), prurito (2,7%), neurodermatite (2,3%), e xerosi (1,8%)<sup>629</sup>. Uno studio più recente ha cercato di distinguere la prevalenza di segni cutanei tra le patologie tiroidee autoimmuni e non autoimmuni, evidenziando la frequente osservazione in tutti i pazienti di alopecia, unghie sottili e fragili, prurito, iperidrosi diffusa, flushing e xerosi e, nei pazienti autoimmuni, di onicolisi, cute giallastra, edema periorbitale, psoriasi e ipercheratosi palmoplantare<sup>630</sup>.

Esiste ancora una controversia riguardo la relazione tra *Achantosis nigricans* e le malattie tiroidee anche se questa patologia è stata associata a molte endocrinopatie.

### 3.1.1.2 Pelle e paratiroidi

Nell'iperparatiroidismo è molto frequente il prurito. Quando il prodotto di solubilità calcio x fosfato è elevato, possono formarsi, soprattutto nell'insufficienza renale e nell'intossicazione da vitamina D, calcificazioni cutanee e sottocutanee. Al deficit ormonale paratiroideo sono state attribuite diverse manifestazioni cutanee: pelle secca, desquamante, eruzione eczematoide, discromia addisoniana, stato pellagroide, capelli fini e diradati, alopecia, alterazioni ungueali (unghie fragili,

striate, fissurate, linee di Beau, onicolisi distale). Sono stati attestati anche casi di eritrodermia esfoliativa e di pustolosi amicrobica (psoriasi pustolosa o impetigine erpetiforme) risolte dopo correzione dell'ipercalcemia<sup>603</sup>.

### 3.1.1.3 Pelle e ormoni sessuali

L'espressione più comune dell'iperandrogenismo è l'irsutismo; talvolta si sviluppano anche aspetti di virilizzazione extrapilare, genitale e laringea, alopecia temporale, seborrea, acne. L'iponadrogenismo ha manifestazioni diverse in funzione dell'età e del sesso del paziente. Nell'adolescente si manifesta con cute sottile, pallida, secca, assenza di sviluppo del sistema pilifero e dei caratteri sessuali secondari. Nell'adulto, i caratteri sessuali secondari scompaiono molto lentamente. L'iperestrogenismo si manifesta nella ragazzina con una pubertà precoce mentre nella donna con modificazioni cutanee simili a quelle della gravidanza<sup>603</sup>.

#### 3.1.1.3.1 Pelle e sindrome dell'ovaio policistico (PCOS)

Il dermatologo è spesso il primo specialista a visitare le pazienti affette da sindrome dell'ovaio policistico che si presentano con irsutismo, seborrea ed acne, oppure defluvium sino all'alopecia androgenetica.

Uno studio recente ha dimostrato che la prevalenza di PCOS in una coorte psoriasica è stata superiore a quella delle donne non psoriasiche (47% contro 11%), evidenziando che le donne con PCOS e psoriasi hanno una maggiore probabilità di IR, iperinsulinemia e dislipidemia, nonché una condizione cutanea più severa, rispetto a quelle con solo la psoriasi<sup>631</sup>.

#### 3.1.1.3.2 Estrogeni e omocisteina

La protezione contro le alterazioni del metabolismo sulfidrico e contro l'aumento dei

livelli di omocisteina (di cui abbiamo parlato nel capitolo 2.7.6.3) potrebbe essere il collegamento mancante nella comprensione di come esattamente l'estrogeno influenzi il metabolismo delle cellule vascolari e le risposte allo stress ossidativo<sup>632</sup>.

### 3.1.1.4 Sindromi poliendocrine autoimmuni (APS)

Sono poliendocrinopatie clinicamente, geneticamente ed immunologicamente eterogenee, che si caratterizzano per l'interessamento autoimmune, sincrono o metacrono, di due o più ghiandole endocrine, e che, generalmente, fatta eccezione per la tiroide, si manifestano con un quadro di ipofunzione ghiandolare plurima, con compromissione delle capacità ormono-sintetiche che si correlano con l'entità delle lesioni a carico delle singole ghiandole coinvolte. Caratteristica frequente è la loro associazione con altri disordini autoimmunitari organo-specifici di distretti non endocrini. Vengono individuati quattro gruppi o tipi di APS, anche se viene riconosciuta vera dignità di categorie cliniche solo alle APS di 1° e 2° gruppo o tipo. La candidosi cronica cutaneomucosa è spesso la prima manifestazione della APS di 1° tipo in una sindrome da insufficienza ghiandolare multipla di natura autoimmune (ipoparatiroidismo, insufficienza surrenale, tiroidea e gonadica, diabete) a cui possono associarsi anche alopecia e vitiligine. La vitiligine è presente anche nel 4/5% dei casi di APS di tipo 2 caratterizzata da morbo di Addison, tireopatia e diabete<sup>633</sup>.

### 3.1.1.5 Dermatosi, diabete e insulino-resistenza

Classicamente il diabete è collegato a modificazioni dermiche (glicossilazione del collagene), alle problematiche derivate dalla neuropatia e/o arteriopatia degli arti inferiori, al

rischio di infezioni cutanee e alla comparsa di malattie bollose<sup>603</sup>. L'insulino-resistenza è però probabilmente alla base, da sola o in concomitanza con altre alterazioni, di molte altre manifestazioni dermatologiche. Una bella review<sup>634</sup> del 2015 del gruppo dell'Università di Napoli ha raccolto le evidenze della letteratura su tutte le dermatosi legate all'insulino-resistenza classificandole in tre sottogruppi a seconda della "forza" dell'associazione:

1. dermatosi fortemente associate: acantosi nigricans, acne, psoriasi;
2. dermatosi potenzialmente associate: acrochordons, alopecia androgenetica, idrosadenite suppurativa, irsutismo, iperandrogenismo;
3. dermatosi anedotticamente associate: alopecia areata, vitiligine.

Vediamo in questo capitolo solo le patologie che non verranno trattate più diffusamente in seguito.

#### 3.1.1.5.1 Acantosi nigricans

L'*Acanthosis nigricans*, una condizione cutanea che colpisce aree localizzate della pelle, è tra le manifestazioni dermatologiche più comuni dell'obesità e dell'insulino-resistenza/iperinsulinemia. È stata osservata anche in associazione alla NAFLD<sup>308</sup>. Infatti, l'iperinsulinemia è in grado di stimolare specifici recettori per fattori di crescita (IGF) con la successiva proliferazione dei cheratinociti<sup>635</sup>. L'attività di IGF-1 è regolata da proteine leganti IGF (IGFBPs), che aumentano l'emivita di IGF-1, forniscono IGFs ai tessuti bersaglio e regolano i livelli del IGF-1 "libero" metabolicamente attivo. IGFBP-1 e IGFBP-2 sono entrambi diminuiti nei soggetti obesi con iperinsulinemia, aumentando le concentrazioni plasmatiche di IGF-1 libero. Un aumento del IGF-1 bioattivo favorisce la crescita cellulare e la differenziazione<sup>636, 637</sup>. IGF-1 è espresso nello strato granuloso e nei