

REVIEW

Il complesso mondo degli additivi: implicazioni metaboliche e non solo. Un nuovo fattore di rischio per la comparsa di diabete tipo 2?

The complex world of additives: metabolic implications and more. A new risk factor for the onset of type 2 diabetes?

Alberto Rocca¹, Stefano Parini², Luca Richiardi³, Alfonso Gigante⁴, Marco Comoglio⁵

¹ Gruppo Annali AMD. ² Residenza Anni Azzurri Idice, Castenaso, Bo. ³ Gruppo Cibo e Salute, AMD. ⁴ SC Diabetologia, ASL Nuoro. ⁵ Gruppo Cibo e Salute AMD.

Corresponding author: arocca58@gmail.com



OPEN
ACCESS



PEER-
REVIEWED

Citation Rocca A, Parini S, Richiardi L, Gigante A, Comoglio M. Il complesso mondo degli additivi: implicazioni metaboliche e non solo. Un nuovo fattore di rischio per la comparsa di diabete tipo 2? JAMD 27:180-194, 2024.

DOI 10.36171/jamd.24.27.3.6

Editor Luca Monge, Associazione Medici Diabetologi, Italy

Received October, 2024

Accepted November, 2024

Published January, 2025

Copyright © 2024 M. Seghieri. This is an open access article edited by [AMD](#), published by [Idelson Gnocchi](#), distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](#), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Data Availability Statement All relevant data are within the paper and its supporting Information files.

Funding The Author received no specific funding for this work.

Competing interest The Author declares no competing interests.

Abstract

The consumption of certain food additives (emulsifiers) has long been associated with an increased risk of developing chronic diseases (obesity, cardiovascular diseases and cancer). The analysis of the recent NutriNet-Santé Cohort Study, carried out in France between 2009 and 2023, also suggests that there may also be a link with the onset of diabetes. The food diaries of 104,139 volunteer participants (79% women) were collected with a prospective survey, which contained information on the quantity of consumption and brand of products of a wide range of ultra-processed foods (chocolate, ice cream, biscuits, pastries, fruit and vegetables and processed cereals, dairy products, mayonnaise, edible oils and syrups). The overall statistical analysis of the data collected, on 61 substances evaluated, suggested that a higher intake of 7 groups of emulsifiers (E407, E340, E472e, E331, E412, E414, E415) may be associated with an increased risk of developing type 2 diabetes (1,056 cases diagnosed, equal to 1,01% of the sample: not a very high percentage, considering the prevalence of type 2 diabetes and the duration of the study). The major sources of consumption of these emulsifiers are included in ultra-processed fruits and vegetables (in 18.5% of cases - canned/canned foods); cakes and biscuits (in 14%); dairy products (in 10%), products often considered part of a healthy diet. These data, if confirmed by further studies, could have important implications for public health. However, it is useful to limit the consumption of ultra-processed foods, learning to draw important nutritional information from reading food labels.

KEY WORDS ultra-processed foods; food additives; emulsifiers; Nutri-Net Santé Cohort; type 2 diabetes.

Riassunto

Il consumo di alcuni additivi alimentari (in particolare gli emulsionanti) è stato da tempo associato ad un aumentato rischio di sviluppare malattie croniche (obesità, problematiche cardio-vascolari e cancro). L'analisi del recente Studio di Coorte Nutri-Net-Santé, svoltosi in Francia fra il 2009 ed il 2023, suggerisce inoltre che possa esserci un collegamento anche con la comparsa del diabete. Sono stati raccolti, con un'indagine prospettica, i diari alimentari di 104.139 partecipanti volontari (79% donne), che contenevano indicazioni su quantità di consumo e marca dei prodotti di un'ampia gamma di alimenti "ultra-processati" (cioccolato, gelati, biscotti, pasticcini, prodotti ortofrutticoli e cereali trasformati, prodotti lattiero-caseari, maionese, oli commestibili e sciroppi). L'analisi statistica complessiva dei dati raccolti, su 61 sostanze valutate, ha suggerito che un'assunzione più elevata di *7 gruppi di emulsionanti* (E407, E340, E472e, E331, E412, E414, E415) possa essere associata ad un aumentato rischio di sviluppare diabete di tipo 2 (1.056 casi diagnosticati, pari all'1,01% del campione: percentuale non molto elevata, considerando la prevalenza del diabete tipo 2 e la durata dello studio). Le maggiori fonti di consumo di questi emulsionanti sono comprese in: frutta e verdure ultra-processate (nel 18.5% dei casi - alimenti in scatola/sciroppati); torte e biscotti (nel 14%); prodotti lattiero-caseari (nel 10%), prodotti spesso considerati parte di un'alimentazione sana. Questi dati, se confermati da ulteriori studi, potrebbero avere importanti implicazioni per la salute pubblica. È comunque utile limitare il più possibile il consumo di alimenti ultra-processati, imparando a trarre importanti informazioni nutrizionali dalla lettura delle etichette degli alimenti.

PAROLE CHIAVE alimenti ultraprocesati; additivi alimentari; emulsionanti; Coorte Nutri-Net Santé; diabete tipo 2.

Introduzione

Il consumo di alimenti "ultra-processati", trasformati industrialmente con l'utilizzo di diverse tipologie di additivi alimentari (raggruppati in 27 "categorie funzionali": antiossidanti, coloranti, edulcoranti, emulsionanti, stabilizzanti, conservanti, gelificanti, addensanti...), è ormai estremamente diffuso non solo nella popolazione Nord-Americana, ma ampiamente anche in Europa, tanto che questi cibi rap-

presentano una quota importante dell'assunzione calorica giornaliera nei Paesi industrializzati.

La pratica di aggiungere additivi agli alimenti ha lo scopo di migliorarne la conservazione, protraendone il possibile periodo di consumo, aumentando la palatabilità (gusto/consistenza) e la presentazione dei cibi.⁽¹⁾

Negli ultimi anni la quantità degli additivi alimentari utilizzati è estremamente accresciuta: un recente aggiornamento del loro elenco da parte della Commissione Europea, ha catalogato in questa categoria ben 411 prodotti, consentendo anche il consumo di alimenti provenienti da altri Paesi⁽²⁾

L'utilizzo degli additivi alimentari è attentamente regolamentato dall'Autorità Europea per la Sicurezza Alimentare (EFSA), un ente istituito nel 2002, che ha sede a Parma, deputato a valutare i rischi connessi con l'alimentazione. EFSA ha anche recentemente pubblicato un aggiornamento della guida⁽³⁾ alla valutazione dell'immissione in commercio di nuovi alimenti, per garantire la maggior sicurezza per gli utenti in termini di processi di produzione, composizione, aspetti nutrizionali ed eventuali allergeni.

L'interesse clinico per questo argomento deriva dall'attenzione che è stata sollecitata relativamente all'uso degli emulsionanti, che avrebbero evidenziato, in alcuni studi sperimentali, un incremento del rischio di sviluppare obesità, alterazioni del microbiota intestinale, infiammazione di basso grado, malattie cardiovascolari e cancro.⁽⁴⁾

Più recentemente, un importante studio di coorte francese ha evidenziato anche un possibile collegamento fra il consumo di questi prodotti e l'insorgenza di diabete tipo 2.

Abbiamo pertanto ritenuto utile approfondire questo argomento: spiegheremo estesamente che cosa sono gli additivi, il loro impiego negli alimenti ultraprocesati, come si classificano, che funzioni hanno, in quali alimenti possiamo trovarli, quali sono gli aspetti "regolatori" per il loro utilizzo, quali i possibili effetti sulla salute, con un focus particolare sul descritto effetto "diabetogeno" di alcuni additivi particolari, secondo le ultime indicazioni di letteratura, cercando infine di trarre delle conclusioni ponderate, con aspetti di utilità rispetto alla nostra pratica clinica.

Cosa sono gli additivi

Da sempre l'uomo ha cercato sistemi per conservare in modo adeguato, sicuro e gradevole – per aspetto e sapore – i cibi necessari per nutrirsi, allungando

così i tempi di consumo rispetto a quelli in cui i cibi stessi si rendono disponibili, vuoi per il ciclo delle stagioni (come per i raccolti agricoli), vuoi per pratiche che per consuetudine avevano una precisa cadenza (pensiamo al “rito” dell’uccisione del maiale, tradizionalmente nei mesi invernali), senza trascurare l’importanza di disporre di preziose dispense ricche di alimenti, gelosamente custoditi per le sempre possibili carestie.

Attualmente per la conservazione del cibo possiamo avvalerci di metodi che classifichiamo come di seguito indicato.

FISICI: refrigerazione, congelamento, surgelazione, pastorizzazione, sterilizzazione, affumicatura, essiccazione, concentrazione, liofilizzazione, sottovuoto.

BIOLOGICI: in particolare la fermentazione, processo di trasformazione degli alimenti dovuto all’azione di microrganismi che, in assenza di ossigeno, convertono gli zuccheri in composti ad azione conservativa. Oltre al vino, è utilizzata per yogurt, burro, formaggi, salumi, aceto, birra, e nelle fasi iniziali di preparazione del pane.

CHIMICI: utilizzando il sale (a secco o in salamoia), lo zucchero (frutta sciroppata, confetture), con la metodologia del sott’olio, del sott’aceto, dell’alcool, ed infine – proprio nell’ambito dei metodi di conservazione chimica – l’uso di additivi, che grazie anche all’azione antiossidante prolungano la conservazione del cibo e ne migliorano l’aspetto, la freschezza, la consistenza ed il sapore.

Il Regolamento dell’Unione Europea (Reg. CE 1333/2008), all’articolo 3, definisce come “additivo alimentare”: «Qualsiasi sostanza abitualmente non consumata come alimento in sé, e non utilizzata come ingrediente caratteristico di alimenti, con o senza valore nutritivo, la cui aggiunta intenzionale ad alimenti per uno scopo tecnologico nella fabbricazione, nella trasformazione, nella preparazione, nel trattamento, nell’imballaggio, nel trasporto o nel magazzinaggio degli stessi, abbia o possa presumibilmente avere per effetto che la sostanza o i suoi sottoprodotti diventino, direttamente o indirettamente, componenti di tali alimenti»⁽¹⁾. Con il tempo ed i cambiamenti delle abitudini alimentari, si è notevolmente esteso l’utilizzo degli additivi.

Come sono classificati gli additivi

Possiamo classificarli in base alla loro origine, che può essere:

- *vegetale*, ad esempio la vitamina C (E 300) e la pectina (E 440) presenti nella frutta, il licopene (E 160d) presente nei pomodori, la lecitina (E 322) presente nel tuorlo d’uovo, nei fagioli di soia, nelle arachidi e nel mais;
- *animale*, ad esempio, l’acido carminico (E 120) ottenuto dalla cocciniglia;
- *minerale*, ad esempio, il carbonato di calcio (E 170) ottenuto dal calcare macinato;
- *di sintesi*, come il licopene sintetico (E 160d).

Più pratica è la classificazione degli additivi proposta dall’European Food Information Council, che ha sede a Bruxelles, in base alle loro proprietà e quindi al loro utilizzo (Tabella 1).

Nell’Unione Europea (UE) tutti gli additivi alimentari sono identificati da un numero preceduto dalla lettera maiuscola E; vengono raggruppati a seconda della loro funzione:⁽⁵⁻⁷⁾

- *E100-E199* (coloranti, migliorano l’aspetto di bevande e alimenti vari)
- *E200-E299* (conservanti, rallentano, o bloccano, le alterazioni provocate dai microrganismi)
- *E300-E399* (antiossidanti e regolatori di acidità, impediscono i processi di irrancidimento dei grassi e l’imbrunimento di frutta e verdura)
- *E400-E499* (addensanti, stabilizzanti e emulsionanti)
- *E500-E599* (regolatori di acidità e anti-agglomeranti)
- *E600-E699* (esaltatori di sapidità, esaltano il sapore e la fragranza di un prodotto)
- *E900-E999* (vari)
- *E1000-E1999* (sostanze che non rientrano nelle classificazioni precedenti)

Le normative europee per l’uso degli additivi alimentari

In ambito europeo sono autorizzati all’uso alimentare solo quegli additivi indicati dalla specifica legislazione comunitaria, costituita da vari provvedimenti e direttive, peraltro modificate nel corso degli anni, con particolare riferimento al Reg. UE 231/2012⁽²⁸⁾.

Nella figura 1 si riporta, come esempio del dettaglio descrittivo relativo ai requisiti di purezza, la scheda relativa alla Curcumina (E100).

Le sostanze classificate ufficialmente come additivi alimentari ed autorizzate, vengono perio-

Tabella 1 | Classificazione additivi secondo l'European Food Information Council (modificata da⁽¹⁾).

Edulcoranti	conferiscono un sapore dolce agli alimenti
Coloranti	aggiungono o restituiscono il colore agli alimenti
Conservanti	prolungano la durata di conservazione degli alimenti proteggendoli dal deterioramento causato da microrganismi o proteggendoli dalla crescita di microrganismi che causano malattie
Antiossidanti	prolungano la durata di conservazione degli alimenti proteggendoli dall'ossidazione
Acidificanti	aumentano l'acidità di un alimento e/o conferiscono ad esso un sapore aspro
Regolatori di acidità	modificano o controllano l'acidità o l'alcalinità di un prodotto alimentare
Agenti anti-agglomeranti	impediscono la formazione di grumi negli alimenti in polvere o granulati
Agenti anti-schiumogeni	impediscono o riducono la formazione di schiuma
Emulsionanti	rendono possibile il mantenimento di una miscela omogenea di olio e acqua in un'emulsione
Sali emulsionanti	convertono le proteine contenute nel formaggio in una forma dispersa, creando in tal modo una distribuzione omogenea dei grassi e altri componenti
Agenti rassodanti	rafforzano la struttura degli alimenti, mantenendoli saldi o croccanti
Esaltatori di sapidità	esaltano i sapori / gli odori esistenti del cibo. Sono diversi dagli aromi, ingredienti che sono aggiunti agli alimenti al fine di impartire o modificare odore e / o sapore
Agenti schiumogeni	facilitano la formazione di schiuma disperdendo un gas in un alimento/ingrediente liquido o solido
Addensanti e agenti gelificanti	migliorano la consistenza degli alimenti, aumentandone la viscosità/densità o formando un gel
Agenti di carica	aumentano il volume di un alimento senza modificare in modo significativo il suo valore energetico
Stabilizzanti	sono usati per consentire il mantenimento dello stato fisico e chimico di un alimento più a lungo
Agenti di rivestimento	vengono applicati sulla superficie esterna di un alimento per conferirgli un aspetto brillante o fornendo un rivestimento protettivo
Umidificanti	impediscono l'essiccazione degli alimenti o favoriscono la dissoluzione di una polvere in acqua
Amidi modificati	sono amidi alimentari che hanno subito la modificazione di una o più delle loro caratteristiche originali
Gas di imballaggio	sono gas diversi dall'aria, introdotti in un contenitore alimentare prima, durante o dopo l'inserimento del prodotto alimentare, usati ad esempio per aiutare a preservare la qualità degli alimenti
Propellenti	aiutano a espellere i prodotti alimentari da contenitori
Agenti lievitanti	liberano gas aumentando il volume di un impasto o di una pastella
Agenti di trattamento delle farine	vengono aggiunti alla farina o ad un impasto per migliorarne la qualità di cottura
Supporti	sciogliono, diluiscono, disperdono un additivo alimentare, un nutriente, un enzima o un aroma senza cambiarne la funzione, allo scopo di facilitarne la manipolazione o l'impiego

dicamente rivalutate alla luce delle più recenti conoscenze scientifiche da parte di EFSA. In particolare, EFSA fornisce consulenza scientifica a supporto del processo di autorizzazione degli additivi alimentari, coordinato dalla Commissione europea, valutando il rischio relativo agli additivi alimentari in base alle richieste della Commissione e in relazione ai dati disponibili sulle proprietà chimiche e biologiche, sulla potenziale tossicità e sulle stime dell'esposizione alimentare agli additivi.

In tale ambito l'EFSA svolge tre attività principali:

- valuta la sicurezza di nuovi additivi alimentari o le proposte di modifica a quelli già autorizzati, presentate dai richiedenti ai sensi del regolamento (CE) n. 1331/2008;
- effettua il riesame di tutti gli additivi alimentari già ammessi nell'UE prima del 20 gennaio 2009, come prescritto dal regolamento (UE) n. 257/2010;
- risponde a richieste ad hoc della Commissione europea di riesaminare taluni additivi alimentari alla luce di nuove informazioni scientifiche.⁽⁸⁾

E 100 CURCUMINA

Sinonimi

CI giallo naturale 3; giallo curcuma; diferoil metano.

Definizione

La curcumina si ottiene per estrazione con solvente della curcuma, ovvero dei rizomi macinati di ceppi naturali della *Curcuma longa* L. Per ottenere la polvere concentrata di curcumina si purifica l'estratto per cristallizzazione. Il prodotto è costituito essenzialmente da curcumine; ovvero dalla sostanza colorante [1,7-bis(4-idrossi-3-metossifenil)hepta-1,6-dien-3,5- dione] e dai suoi due derivati demetossilati presenti in proporzioni diverse. Possono essere anche presenti piccole quantità di olii e di resine che si rinvencono naturalmente nella curcuma.

La curcumina è anche utilizzata come pigmento di alluminio; il tenore di alluminio è inferiore al 30 %.

Per l'estrazione possono essere utilizzati unicamente i seguenti solventi: etilacetato, acetone, diossido di carbonio, diclorometano, n-butanolo, metanolo, etanolo, esano, propan-2-olo.

Colour Index n.

75300

EINECS

207-280-5

Denominazione chimica

I 1,7-bis(4-idrossi-3-metossifenil)hepta-1,6-dien-3,5- dione
 II 1,7-bis(4-idrossifenil)hepta-1,6-dien-3,5-dione
 III 1,7-Bis(4-idrossifenil)hepta-1,6-diene-3,5-dione

Formula chimica

I $C_{21}H_{20}O_6$
 II $C_{20}H_{18}O_5$
 III $C_{19}H_{16}O_4$

Peso molecolare

I. 368,39 II. 338,39 III. 308,39

Tenore

Contenuto di sostanze coloranti totali non inferiore al 90 %
 $E_{1cm}^{1\%}$ 1 607 in etanolo a circa 426 nm

⁽¹⁾ ossia ossido di etilene + 0,55* 2-cloro-etanolo.

▼B

Descrizione

Polvere cristallina di colore giallo

Identificazione

Spettrometria

Estinzione massima in etanolo a circa 426 nm

Intervallo di fusione

179 °C—182 °C

Purezza

Solventi residui

Etilacetato	}	Non più di 50 mg/kg, singolarmente o in combinazione
Acetone		
n-butanolo		
Metanolo		
Etanolo		
Esano		
Propan-2-olo		

Diclorometano non più di 10 mg/kg

Arsenico

Non più di 3 mg/kg

Piombo

Non più di 10 mg/kg

Mercurio

Non più di 1 mg/kg

Cadmio

Non più di 1 mg/kg

È autorizzato l'uso dei pigmenti di alluminio di questo colorante.

Figura 1 | Scheda relativa alla Curcumina (E100)⁽⁷⁾.

L'elenco di tutti gli additivi alimentari autorizzati nell'UE, il loro numero preceduto da E e le condizioni d'uso sono accessibili dalla banca dati degli additivi alimentari della Commissione europea.⁽²⁾

Il controllo di conformità degli additivi in Italia

L'Italia, con l'obiettivo di dotarsi di uno strumento per la verifica di conformità alla normativa vigente ed al monitoraggio dell'esposizione dei consumatori agli additivi ed agli aromi alimentari, nel febbraio 2020 ha licenziato la seconda edizione del "Piano nazionale additivi e aromi alimentari per gli anni 2020-2024"⁽⁹⁾ che – parte integrante del PCNP (Piano Controllo Nazionale Pluriennale) – prevede il controllo a livello nazionale degli additivi e degli aromi negli alimenti, dichiarando una particolare attenzione per:

- additivi alimentari, contenenti alluminio;
- sostanze indesiderabili naturalmente presenti negli aromi e negli ingredienti alimentari con proprietà aromatizzanti, per le quali sono state fissate delle limitazioni;
- sostanze indesiderabili che si formano nei processi di produzione degli aromi di fumo (IPA: benzo(a)pirene e benzo(a)antracene).

Il Piano vuole essere lo strumento per migliorare il flusso di informazioni dalle Regioni e Province Autonome di Trento e Bolzano all'Autorità centrale, consentendo il riesame dei dati ottenuti ed un eventuale aggiornamento delle attività di controllo, che coinvolgono tutti gli operatori del settore alimentare: produttori/confezionatori/depositi di additivi ed aromi alimentari, nonché gli utilizzatori degli stessi.

Ma gli additivi sono sempre necessari?

La necessità o meno degli additivi dipende dal processo di produzione, dagli ingredienti utilizzati, dall'aspetto finale che si vuole ottenere, dal tipo di conservazione richiesto, dalla necessità di proteggere gli alimenti da eventuali batteri nocivi, dal tipo di imballaggio, ecc.⁽⁶⁾

In alcuni prodotti alimentari, come la pasta secca, l'olio d'oliva o il miele, l'impiego degli additivi non è

consentito perché non giustificato dal punto di vista tecnologico.

In prodotti come uova, farine, salsa o trasformati di pomodoro, succhi di frutta, confetture ecc., non è tollerata la presenza di coloranti.

In altri alimenti, il loro impiego è molto limitato. Nei prodotti alimentari non trasformati, come il latte, la frutta o le verdure fresche, sono autorizzati solo alcuni additivi.

Certamente più un alimento è trasformato (ultra-processato), più aumenta il numero di additivi utilizzati: snack, salse e dolci sono alcuni dei prodotti che necessitano di maggior lavorazione, per cui è consentito l'impiego di più additivi alimentari anche per garantirne la conservabilità.

Del resto, anche cibi "insospettabili" possono essere stati trattati con additivi, come ad esempio:

- i legumi in scatola o in vetro che, oltre ad acqua e sale, possono contenere anche zucchero e glutammato monosodico per correggerne il sapore;
- yogurt e creme di yogurt alla frutta, che possono essere ricchi di zuccheri aggiunti, oltre a quelli della frutta contenuta; e poi contenere aromi, coloranti, addensanti, sciroppi, purea di frutta sciroppata, amido, ecc.;
- sale da tavola, caffè solubile, lievito in polvere e mix di formaggi grattugiati: per impedire che si creino grumi, possono contenere antiagglomeranti;
- per rendere più brillante la superficie, per ritardarne la perdita di peso per disidratazione e quindi l'invecchiamento, su agrumi e mele possono essere fatti trattamenti con cere e gomme, mentre la gomma arabica può essere utilizzata nella frutta secca e la paraffina nei formaggi;
- negli sciroppi di menta, che di per sé è incolore, viene aggiunto un colorante verde menta;
- l'alchermes deve il suo caratteristico colore rosso all'utilizzo dell'estratto di cocciniglia;
- per la produzione di vari formaggi stagionati (fra cui il Grana Padano) è impiegato il lisozima derivato dall'albume d'uovo, per controllare le fermentazioni indesiderate; la sua attività è assimilabile a quella di un "modulatore dei processi fermentativi", inibendo lo sviluppo dei clostridi;
- i salumi contengono abitualmente nitriti e nitrati, a scopo di conservazione, antimicrobico e di esaltazione cromatica. Di fatto viene usato il salnitro (presentato come prodotto naturale) o estratti vegetali, soprattutto di spinaci, ricchi di nitriti e nitrati. È pressoché impossibile trovare salumi crudi

stagionati senza nitrati e nitriti, perché questi additivi sono indispensabili non solo per mantenere il colorito rosso (di cui sono privi i prodotti fatti in casa, caratterizzati dall'essere di colore scuro non sempre invitante per i gusti odierni), ma soprattutto per evitare la germinazione delle spore di *Clostridium botulino*, una tossina molto pericolosa che può risultare mortale per l'uomo. Nei prosciutti crudi DOP a lunga stagionatura gli additivi sono vietati, in compenso sono ricchi di sale.

Additivi alimentari e loro effetti sulla salute

Gli additivi alimentari rappresentano una classe di sostanze chimiche estremamente eterogenea. In questo paragrafo ci occuperemo di quelle categorie o di quelle specifiche sostanze che, sulla base di evidenze scientifiche, possono rappresentare un rischio per la salute umana. Cercheremo, inoltre, di individuarne gli effetti sul nostro organismo ed i potenziali meccanismi lesivi.

Recenti rassegne documentano le relazioni esistenti fra alcuni conservanti e svariate patologie, ma la maggior parte degli Studi sono di tipo osservazionale, mentre quelli "in vivo" sono tutti su modelli animali (ratti), e questo per ovvie ragioni⁽¹⁰⁾. Questo fatto pone qualche limite e possibilità di bias involontari, come peraltro sottolineato da tutti gli autori degli studi effettuati. Sappiamo però che una forte positività statistica ci può portare a ragionevoli certezze.

Ricordiamo che il nostro sistema gastroenterico è deputato non solo all'introduzione delle fonti energetiche (gli alimenti), alla loro digestione, assimilazione ed eliminazione degli scarti, ma, in quanto interfaccia fra il mondo esterno e l'ambiente interno del nostro organismo, svolge un'importante funzione di difesa, distinguendo fra agenti funzionali al nostro metabolismo ed agenti potenzialmente nocivi. Dobbiamo pertanto esaminare più approfonditamente le funzioni svolte dal microbiota e dalla barriera intestinale⁽¹¹⁾.

Microbiota

Per "microbiota intestinale" si intende quell'insieme di microrganismi, che popolano il nostro tubo digerente, rappresentato da circa 400 specie differenti, per un totale di circa 4 kg⁽¹²⁾.

Circa l'80% di queste specie ha caratteristiche di tipo fermentativo (es. *Lactobacilli*, *Bifidobacilli*): i

cosiddetti "batteri buoni", mentre il restante 20% (quelli "cattivi") ha caratteristiche di tipo putrefattivo (es. *Clostridium difficile*, *Enterococcus faecalis*). È di estrema importanza che queste popolazioni possano mantenersi in equilibrio (Eubiosi), altrimenti in situazioni di squilibrio (Disbiosi) si creano quelle condizioni che possono portare alle conseguenze sistemiche già citate. Inoltre, il microbiota intestinale ha funzioni di eliminazione di sostanze tossiche, favorisce la digestione degli alimenti, protegge l'apparato circolatorio, produce acidi grassi a catena corta come l'acido butirrico (che concorre alla formazione della barriera mucosa di protezione della parete intestinale); contribuisce anche alla sintesi di vitamine essenziali, come ad esempio l'acido folico, le vitamine del gruppo B e la vitamina K. Da ultimo, il microbiota agisce come una vera e propria barriera contro gli agenti patogeni, che vengono a contatto col nostro tratto digerente⁽¹²⁾.

Barriera intestinale

Il nostro apparato gastrointestinale, come già ricordato, non solo gestisce il metabolismo, ma è anche la porta d'ingresso per i nutrienti che otteniamo dalla nostra dieta. Questa interazione tra il nostro corpo e il mondo esterno richiede una difesa immunitaria robusta, in grado di proteggerci da possibili minacce esterne e, allo stesso tempo, di distinguere tra agenti dannosi e batteri benefici, che vivono nell'intestino. Per mantenere questo equilibrio delicato, è fondamentale la presenza della barriera intestinale. Questa è una sorta di scudo composto da diversi strati, che lavorano insieme.

- La barriera fisica superiore: questa parte ha il compito di impedire l'adesione di microrganismi esterni e di regolare il passaggio delle sostanze nei tessuti più profondi. È costituita da cellule epiteliali specializzate, giunzioni strette e dal muco, che funge da primo scudo di difesa. Il muco contiene anche sostanze chimiche che combattono i batteri patogeni.
- La barriera funzionale profonda: questa parte è caratterizzata dalla presenza di cellule del sistema immunitario, che formano il cosiddetto "tessuto linfonodale associato all'intestino" o GALT. Questo tipo di tessuto linfonodale contiene fino al 70% delle cellule immunitarie del nostro organismo ed è in grado di riconoscere i batteri "benefici" da quelli "dannosi". In caso di minaccia, scatena una risposta immunitaria per combattere

re la colonizzazione e la proliferazione dei batteri nocivi. Per mantenere la funzionalità e la salute dell'intestino, è essenziale che queste strutture rimangano intatte e che il microbiota sia in equilibrio. Qualsiasi alterazione, nota come *leaky gut* o intestino permeabile, può causare problemi. In questo caso, si verifica un passaggio non controllato di microrganismi dall'esterno all'interno dell'intestino, che può compromettere l'equilibrio del microbiota e innescare lo sviluppo del processo infiammatorio^(12,13).

In figura 2 vengono riportati i principali effetti di alcuni additivi sul microbioma e sulla permeabilità intestinale.

Questa figura, oltre a chiarire i concetti sopra espressi, ci guida nella scelta degli altri additivi da analizzare che cercheremo di esaminare, fornendo anche informazioni sulle possibili interazioni negative per la nostra salute.

Conservanti

Il primo e più antico dei conservanti è il sale, prodotto comunissimo nelle nostre cucine ed usato fin dall'antichità per la conservazione del pesce o delle carni, oppure utilizzato come agente fermentativo nella conservazione delle verdure, es. i crauti. Per naturale che sia, comunque, è bene non abusarne per i noti effetti negativi sulla pressione ed i risvolti cardio-vascolari.

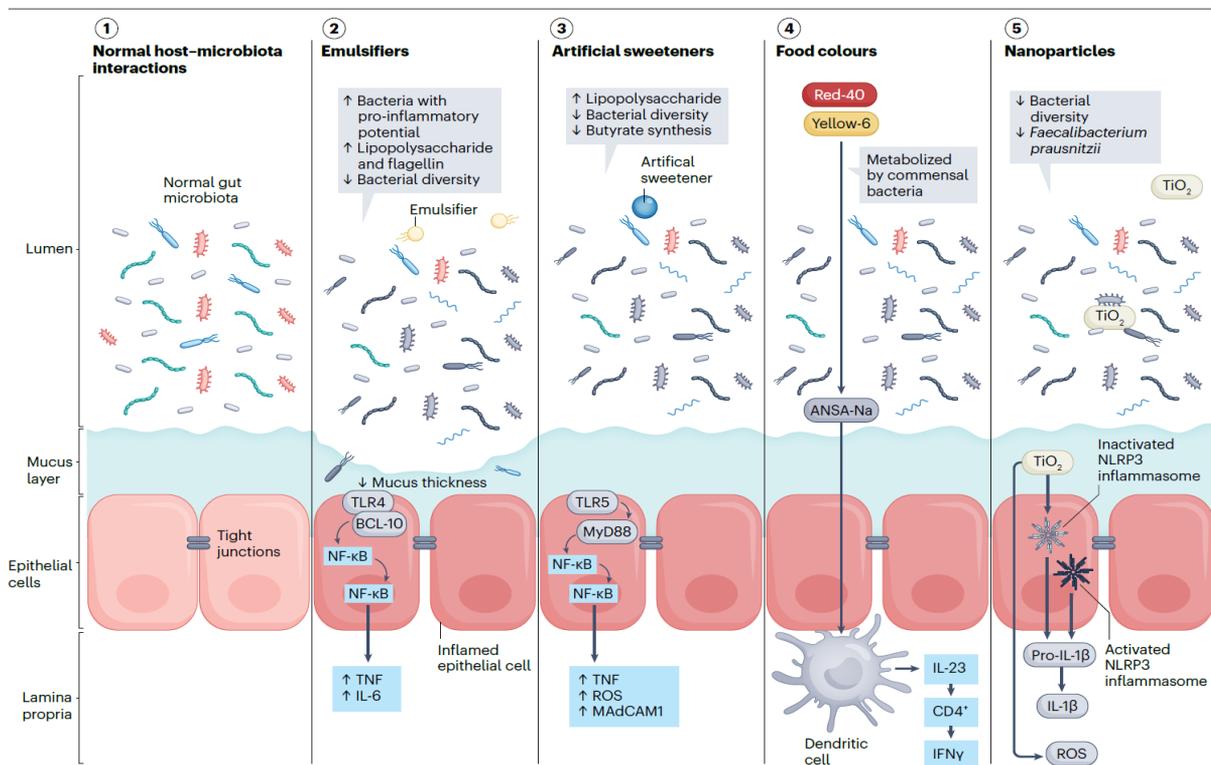


Figura 2 | Diversi effetti di emulsionanti, dolcificanti, coloranti e nanoparticelle sul microbioma, sulla barriera mucosa e sull'infiammazione nell'intestino⁽¹⁰⁾. Molti additivi alimentari possono alterare l'omeostasi luminale e della mucosa intestinale. Nella colonna 1 sono descritte le normali interazioni tra ospite e microbiota. Nella colonna 2 gli emulsionanti riducono la diversità dei batteri intestinali, "sovraregolando" i batteri con potenziale pro-infiammatorio ed alterano la regolazione genetica del microbiota, riducendo lo spessore del muco ed aumentano la permeabilità dell'intestino, avendo un effetto negativo sulle proteine di "giunzione stretta", che può innescare infiammazione e colite. Nella colonna 3, è riportato l'effetto dei dolcificanti artificiali, che possono diminuire la diversità batterica e hanno effetti deleteri sugli acidi grassi a catena corta come il butirrato, aumentando la permeabilità intestinale, che può innescare l'infiammazione attraverso la via NF-κB, associata alla colite, ed incrementando la secrezione di TNF e MAdCAM1. Nella colonna 4, i coloranti alimentari sono metabolizzati dal microbiota intestinale, che possono generare metaboliti tossici come l'acido 1-ammino-2-naftolo-6-solfonato sale sodico (ANSa-Na), che può innescare l'infiammazione IL-23R-dipendente. Nella colonna 5 le nanoparticelle influenzano negativamente la diversità batterica, riducendo il batterio fecale *Prausnitzii*, ed innescando l'infiammasoma NLRP3, in grado di attivare le citochine, come l'IL-1β, incrementando inoltre la produzione di specie ossigenate (ROS).

Diverso è il discorso riguardo al Nitrito di Sodio E 250, il Nitrito di potassio E 249, il Nitrato di Sodio E251 ed il Nitrato di Potassio E252. Questi additivi, come già detto sopra, si trovano prevalentemente nelle carni inscatolate, negli insacchi ed in alcune conserve vegetali. Vengono usati dall'industria alimentare, come già detto, con funzione di conservanti e per far mantenere un bel colore rosa alle carni, inoltre nelle conserve di verdure, per evitare lo sviluppo del *Clostridium botulinum*.

Di per sé i nitrati non sono pericolosi per la salute, ed inoltre li possiamo trovare come componenti naturali di alcune verdure come bietole, sedano, rape e spinaci, ma, quando sono ingeriti, vengono trasformati in nitriti, per effetto degli enzimi salivari e poi, in un ambiente fortemente acido come quello dello stomaco, possono facilmente trasformarsi in acido nitroso, che legandosi alle amine -derivate da alimenti proteici co-ingeriti- formano le nitrosamine; sono queste che rappresentano il vero rischio per una degenerazione carcinomatosa a livello gastrico ed esofageo. Ovviamente per dosaggi elevati o assunzione continuativa.

Coloranti alimentari

I coloranti alimentari sono sostanze prive di valore nutritivo, che addizionate ai prodotti alimentari conferiscono caratteristiche cromatiche particolari, al fine di ottenere un aspetto invitante e più appetibile. Sono utilizzati soprattutto nelle bevande analcoliche, nei dolci, nei prodotti da forno, nelle salse e nei cibi preconfezionati.

I coloranti vengono aggiunti agli alimenti per diverse ragioni: possono ovviare alle perdite di colore legate alla trasformazione ed alla conservazione dei cibi; possono rendere più vivaci i colori e rendere più attraenti i prodotti o colorare diversamente gli alimenti, conferendo un colore che non hanno.

La loro classificazione li distingue in naturali e artificiali. La prima categoria, sicuramente preferita dai consumatori, racchiude una grande quantità di prodotti con differente origine e struttura chimica; "naturale" però non è sinonimo di sicurezza per la salute o di tollerabilità. I coloranti artificiali sono molto usati dalle industrie, sia per le caratteristiche di stabilità alle fluttuazioni di temperatura e pH che per la loro resistenza alla luce ed ai processi di ossidazione. Va detto che la legislazione inerente l'etichettatura ammette l'utilizzo del termine "naturale" solo per gli aromi; quindi non esiste una vera distin-

zione fra coloranti naturali e artificiali da un punto di vista giuridico. Inoltre, anche i coloranti derivanti da fonti naturali sono sottoposti a processi industriali di estrazione, purificazione e stabilizzazione per facilitarne l'utilizzo.

L'EFSA, come già segnalato, si occupa anche del riesame dei coloranti alimentari alla luce di nuove informazioni scientifiche disponibili. L'EFSA ha abbassato la dose giornaliera raccomandata per parecchi coloranti alimentari come E104, E110, E124. Il colorante rosso 2G (E128) è stato ritirato dal commercio nel 2007.

Rispetto ai possibili effetti dannosi sulla salute, ci sono segnalazioni in letteratura di alterazioni della flora microbica del cavo orale; colorazione dello smalto dentale; possibile correlazione con alcune malattie cardiovascolari per incremento della formazione della placca e liberazione di sostanze tossiche nel flusso sanguigno.⁽¹⁴⁾

Sono inoltre riportate segnalazioni che collegano il consumo di alcuni coloranti con l'insorgenza di effetti deleteri sul comportamento dei bambini (disturbo però che non è sovrapponibile a quello diagnosticato come ADHD, Attention Deficit/Hyperactivity Disorder; in studi su campioni animali, tartrazina e curcumina sembrano alterare alcuni parametri ematologici, biochimici e di attività enzimatica.^(15,16)

Edulcoranti

L'uso di zucchero è nettamente aumentato nel mondo ed è considerato una delle cause della sindrome metabolica, delle malattie cardiovascolari e del diabete tipo 2. I dolcificanti possono essere un'alternativa allo zucchero, di cui mimano il gusto dolce senza impatto sull'introito calorico. Sono presenti in migliaia di prodotti e consumati da milioni di persone.

I dolcificanti non nutritivi (NNS) sono definiti come agenti edulcoranti che hanno una maggiore intensità dolcificante ed un più basso contenuto calorico rispetto ad un dolcificante nutritivo come il saccarosio. Gli NNS possono essere di origine naturale o artificiale. I dolcificanti vengono consumati non solo dalle persone con diabete, ma anche dalla popolazione generale, perché sono compresi tra gli ingredienti di numerosi cibi dietetici e non. EFSA ha verificato che il consumo moderato di dolcificanti è sicuro e non causa cancro ed altre malattie. EFSA e la Food and Drug Administration americana hanno approvato per uso alimentare sia dolcificanti naturali che sintetici.

Tuttavia, non mancano controversie sui possibili effetti negativi sulla salute, dovuti ad un ampio utilizzo dei dolcificanti, che analizzeremo brevemente⁽¹⁷⁻²¹⁾

Il già citato studio NutriNet-Santé ha fornito indicazioni sulla relazione positiva fra il consumo di dolcificanti artificiali (in particolare aspartame, acesulfame-K e sucralosio) e il rischio di sviluppare Diabete tipo 2; ciò ha rafforzato i dubbi sulla sicurezza del loro uso alternativo al saccarosio. Gli stessi dolcificanti artificiali (oltre al consumo di bevande zuccherate), in una diversa analisi della medesima Coorte, sono stati associati all'aumento del rischio cardiovascolare. In particolare, l'aspartame aumentava il rischio di eventi cerebrovascolari, mentre l'acesulfame potassico ed il sucralosio erano associati ad un aumento del rischio di malattia coronarica. Secondo gli Autori quindi, la sostituzione del saccarosio con queste sostanze non conferisce benefici cardiovascolari. Una review del 2019 ha evidenziato una possibile alterazione della composizione del microbioma legata al consumo sia di dolcificanti artificiali (saccarina e sucralosio) che naturali (Stevia).⁽¹⁹⁾

I dolcificanti artificiali, secondo un'ulteriore recente segnalazione, possono avere un impatto negativo a livello del sistema gastrointestinale, oltre ad essere associati con la comparsa di cefalea; possono provocare disgeusia ed un possibile incremento del rischio cardiovascolare e di sviluppare diabete. Nella maggioranza degli studi non c'è invece evidenza di un collegamento diretto con l'aumento di problematiche oncologiche.

Da segnalare infine un crescente interesse scientifico per il ruolo del consumo di dolcificanti artificiali nei confronti dello sviluppo della NAFLD; verso questa alterazione sarebbe invece stato ipotizzato un ruolo protettivo derivato dall'utilizzo dei dolcificanti naturali Stevia e Tetralosio.⁽²¹⁾

Agenti emulsionanti

Gli emulsionanti sono additivi alimentari utilizzati per aiutare a miscelare due sostanze, che in genere si separano quando vengono combinate, per esempio olio e acqua. Proprio per questa capacità, vengono molto utilizzati nella fabbricazione di prodotti alimentari, migliorandone l'aspetto, il gusto, la consistenza e la conservabilità. Gli emulsionanti attualmente utilizzati nella produzione alimentare possono essere prodotti naturali purificati, sia di origine vegetale che animale, o prodotti chimici sintetici. Ad esempio, la Carragenina è in genere ottenuta da al-

cune alghe rosse, mentre i mono ed i digliceridi degli acidi grassi sono prodotti chimicamente a partire da glicerina e acidi grassi.

I prodotti emulsionanti usati nell'industria alimentare sono numerosi ed un elenco di quelli che possono essere implicati nelle alterazioni del microbiota intestinale è riportato in tabella 2.

Un esempio domestico di alimento emulsionato è la maionese, in cui l'uovo agisce da agente emulsionante (effetto tensioattivo), permettendo di mantenere una struttura stabile fra l'olio, le sostanze acquose, come alcune componenti dell'uovo stesso e il succo di limone o altri liquidi aggiunti.

I prodotti industriali che contengono additivi possono essere però particolarmente dannosi, come ben illustrato dalla figura 2, sopra riportata. Per comprendere appieno questo aspetto è bene aver presente un'altra caratteristica dei batteri intestinali: la loro membrana.

La membrana plasmatica batterica è formata da un doppio strato fosfolipidico con la porzione idrofobica, orientata verso l'interno, e la porzione idrofila, orientata verso l'esterno, a contatto con l'acqua. Immerse in questa matrice, si trovano le proteine idrofobiche, che attraversano il doppio strato fosfolipidico.

La membrana citoplasmatica svolge processi biologici indispensabili alla sopravvivenza cellulare: la produzione di energia, la divisione cellulare, il passaggio di acqua, di nutrienti, lo smaltimento dei metaboliti tossici e la sintesi della parete cellu-

Tabella 2 | Elenco degli emulsionanti implicati nella modifica del microbiota intestinale (13).

Carbossimetilcellulosa di sodio (CMC, MW~250.000 medi)	E466
Polisorbato 80 (P80)	E433
Lecitina di soia	E322
Lecitina di girasole	E322
Maltodestrina	E1400
Alginato di glicole propilenico	E405
Iota carragenina	E407
Kappa carragenina	E407
Lambda carragenina	E407
Gomma di xanthano	E415
Gomma arabica	E414
Gomma di guar	E414
Farina di semi di carrube	E410
Agar agar	E406
Estere dell'acido diacetil tartarico di mono- e digliceridi (DATEM)	E472e
Idrossipropilmetilcellulosa (HPMC, MW~90.000 medio)	E464
Monostearato di sorbitano	E491
Mono- e digliceridi	E471
Gliceril stearato	E471
Gliceril oleato	E471

lare stessa. La membrana, contemporaneamente, rappresenta un punto molto vulnerabile della cellula batterica. In medicina, questa caratteristica è stata già utilizzata nella lotta a batteri patogeni, es. gli antibiotici beta-lattamici hanno come bersaglio proprio la sintesi della parete cellulare. Da ultimo è da sottolineare che, anche se la costituzione della membrana plasmatica è simile in tutti i batteri, per quanto riguarda il microbiota umano, la membrana dei cosiddetti batteri “buoni” è molto più sottile di quella dalla flora potenzialmente patogena.

Fatte queste premesse, si può capire quali effetti devastanti possano avere delle sostanze dotate di proprietà fortemente tensioattive, sia sulla flora batterica intestinale, penalizzando i più fragili con conseguente prevalenza di quelli dalla membrana più robusta e più spiccato effetto pro-infiammatorio, che a livello della barriera intestinale con l'assottigliamento della barriera mucosa e, a cascata, l'attivazione della catena infiammatoria dello strato profondo cellulare, con incremento della permeabilità della barriera stessa^(10,12,13).

Ovviamente di quel lungo elenco di prodotti emulsionanti, non tutti hanno lo stesso grado di pericolosità; in particolare, i rischi maggiori si concentrano sul gruppo delle Carragenine E407, il gruppo delle Cellulose E460-E468, considerando a parte la Carbossimetilcellulosa E466, il Polisorbato 80 P80 ed i Mono e Digliceridi E471 E472.⁽¹³⁾

Riguardo agli effetti sulla salute umana, riscontrati da una ormai solida e ponderosa serie di review, si rileva che, oltre ai danni prodotti direttamente sull'intestino (sindrome del colon irritabile; malattie autoimmuni, come il morbo di Crohn; rischio di carcinoma del colon), gli emulsionanti sono implicati nello sviluppo delle malattie cardiovascolari, di tumori extra intestinali quali il tumore al seno e quello della prostata, oltre allo sviluppo del diabete tipo 2.⁽²²⁻²⁴⁾

Le segnalazioni più recenti in letteratura sul tema riguardano un importante studio di coorte condotto in Francia, il NutriNet-Santé prospective cohort study, di cui parleremo ampiamente in seguito durante l'analisi dei risultati relativi all'insorgenza di diabete tipo 2, che si basa su un *data base* realizzato con l'arruolamento di oltre 100.000 volontari adulti, seguiti dal 2009 al 2023. Ogni partecipante ha fornito, in formato elettronico, il consenso informato all'inclusione nello studio. Dopo l'arruolamento, ai partecipanti venivano somministrati questionari riguardanti: quantità e tipo di cibo assunto nella giornata, lo stato di salute con

una anamnesi personale, pregressi patologici familiari e farmaci assunti; propri dati antropometrici, attività sportiva, abitudine al fumo, grado di scolarità. Ai partecipanti venivano inoltre assegnati tre questionari alimentari delle 24 ore ogni 6 mesi, riguardanti 2 giorni lavorativi ed uno festivo. Nei diari alimentari veniva riportato anche il nome commerciale dei prodotti consumati, per poter esattamente identificare il tipo di additivi alimentari assunti, confrontando i dati registrati nel database dell'Istituto Nazionale per la ricerca per l'agricoltura, l'alimentazione e l'ambiente, oltre a quelli dell'Istituto francese per la sicurezza alimentare.

Al momento, per rimanere nel tema del paragrafo in corso, ci limiteremo a riportare i dati relativi al rischio cardio-vascolare⁽²²⁾ e a quello dei tumori⁽²³⁾, correlati al consumo di emulsionanti. Provenendo da una stessa fonte, questi studi hanno un impianto simile, in quanto condividono un database comune; variano però nella selezione dei partecipanti. Le popolazioni dei due studi, quindi, non sono identiche, così come cambiano gli strumenti di valutazione statistica, per poter individuare quelle sostanze che sono maggiormente implicate nel rischio specifico.

Rischio cardio vascolare

Durante il periodo di studio (media 7,4 anni) sono stati diagnosticati 1.995 eventi cardiovascolari; 1.044 eventi coronarici acuti e 974 eventi cerebrovascolari. Dalle analisi statistiche dei dati si è riscontrata una forte correlazione fra l'assunzione di cellulose (E460-E468) e di mono e digliceridi degli acidi grassi e tutti gli eventi cardio vascolari; l'associazione di carbossimetilcellulosa e di esteri dell'Acido Citrico correlava prevalentemente con gli eventi coronarici acuti mentre gli esteri dell'Acido lattico erano più relati agli eventi cerebrovascolari.

Rischio tumori

Per questo studio sono stati selezionati 92.000 soggetti di cui il 78,6% erano di sesso femminile. Per l'analisi, le donne sono state valutate in base alla situazione di premenopausa o post menopausa ed all'eventuale assunzione di terapie ormonali. Questi soggetti sono stati seguiti per una media di 6,7 anni. Durante il periodo di osservazione sono stati diagnosticati 2.604 casi di tumore, di cui 750 carcinomi mammari, 322 carcinomi prostatici, 207 carcinomi coloretali. È stata trovata una correlazione positiva

per il carcinoma mammario, nei casi di insorgenza post menopausale, con l'assunzione di elevate quantità di carragenine E407, oltre a mono e digliceridi degli acidi grassi E471; l'associazione anche con il fosfato di potassio E450 correlava invece con un'insorgenza pre-menopausale della patologia oncologica.

Per quanto riguarda il carcinoma della prostata e le correlazioni con gli additivi alimentari, oltre alle citate carragenine, è stata trovata una correlazione con la gomma di guar E412 e la gomma arabica E414. Caso a parte riguarda il carcinoma del colon che, pur presentando una correlazione fra i sopraccitati gruppi di additivi, non raggiungeva però una significatività statistica. Nell'interpretazione di questi risultati, sia sul rischio cardiovascolare che per i tumori, occorre tenere presente la possibilità di bias, sia perchè molti additivi emulsionanti possono essere sfuggiti, in quanto di difficile riconoscimento, sia per le caratteristiche del campione studiato (netta predominanza del genere femminile). Da ricordare infine che la patologia tumorale è sempre multifattoriale, il che pone ulteriori difficoltà all'analisi ed alle correlazioni statistiche.

Additivi e rischio di diabete

La recente pubblicazione dell'articolo: "Food additive emulsifiers and the risk of type 2 diabetes: analysis of data from the NutriNet-Santé prospective cohort study"⁽²⁴⁾, ha posto l'attenzione sul possibile impatto metabolico legato al consumo alimentare di specifici additivi, in particolare della categoria degli emulsionanti. In un precedente studio di coorte, di minore ampiezza/durata condotto in UK, era già emersa una segnalazione simile, relativamente al consumo di alimenti ultraprocesati.⁽²⁵⁾

Come già parzialmente descritto sopra, l'oggetto della nostra analisi è questo ampio studio di coorte, condotto in Francia, che per la prima volta ha focalizzato l'attenzione sul rischio di sviluppare diabete tipo 2 su un esteso campione, composto da 104.139 adulti volontari (>15 anni, con disponibilità di accesso a internet; decisa prevalenza del sesso femminile: donne=79.2%; età media=42,7 anni - DS=14,5), arruolati tra il 1° maggio 2009 e il 26 aprile 2023, con una durata media del follow-up di 6,8 anni (DS=3,7). Il 14.4% del campione deponeva la presenza di malattie cardiovascolari / dislipidemia / ipertensione arteriosa. Tra gli iscritti al programma sono stati

esclusi dall'analisi: 1.691 diabetici tipo 2 e 274 tipo 1, oltre a 1.775 drop-out.

È stata inoltre effettuata una valutazione quantitativa dell'esposizione al consumo di additivi attraverso la rilevazione delle abitudini alimentari su tre registrazioni dietetiche di 24 ore, raccolte in tre giorni non consecutivi (2 feriali/1 festivo), ogni 6 mesi. Sono stati inclusi i dati dei soggetti che hanno completato almeno due registrazioni dietetiche di 24 ore durante i primi 2 anni di follow-up.

I diari alimentari dei partecipanti sono stati analizzati, considerando anche l'indicazione della marca dei singoli prodotti e le quantità di consumo, valutando in dettaglio un'ampia gamma di alimenti ultraprocesati (cioccolato, gelati, biscotti, pasticcini, prodotti ortofrutticoli e cereali trasformati, prodotti lattiero-caseari, maionese, oli commestibili e sciroppi). Tra le conclusioni più rilevanti rispetto all'analisi di 61 additivi diversi vi è l'affermazione che l'assunzione più elevata di sette specifici emulsionanti (differenti da quelli implicati nell'aumentato rischio di malattie cardiovascolari) è stata associata ad un aumento del rischio della comparsa di diabete: durante il follow-up sono stati infatti diagnosticati 1.056 soggetti con criteri ematochimici positivi per diabete tipo 2.

Gli emulsionanti individuati, secondo la classificazione europea, corrispondono ai codici: E407 (carragenine: polisaccaridi estratti da alghe rosse, con funzione addensante e gelificante), E340 (fosfato tripotassico), E472e (esteri dell'acido diacetiltartarico dei monogliceridi e digliceridi degli acidi grassi), E331 (sodio citrato), E412 (gomma di guar), E414 (gomma arabica) e E415 (gomma di xantano), più un "gruppo emulsionante" (carragenina totale). Le maggiori fonti di consumo di questi emulsionanti sono comprese in: frutta e verdure ultra-processate (nel 18.5% dei casi - alimenti in scatola/scioppati); torte e biscotti (nel 14% delle analisi); prodotti lattiero-caseari (nel 10% delle osservazioni). Vale la pena di considerare che molti di questi alimenti vengono considerati comunemente come componenti di un'alimentazione sana.

Punti a favore, rispetto ai risultati ottenuti nello studio, sono senza dubbio: l'accurata descrizione ed il dettaglio degli elementi presi in considerazione per quanto riguarda l'analisi degli additivi emulsionanti (suddivisi per 24 sorgenti alimentari diverse); la valutazione quali/quantitativa dell'esposizione agli additivi, anche consultando banche dati, provenienti da fonti autorevoli, relative alla composizione

degli alimenti consumati. Inoltre, nella popolazione esaminata, non veniva mai superata la soglia di assunzione giornaliera consentita per gli emulsionanti incriminati (per altro finora valutata solo in base ad indagini di citotossicità e/o genotossicità).

Occorre però rilevare che la numerosità dei casi diagnosticati nella coorte NutriNet-Santé non è così elevata, rispetto alla dimensione complessiva del campione ed alla durata del periodo analizzato, risultando complessivamente pari all'1% delle persone partecipanti allo studio. Questa considerazione vale in particolare se consideriamo che la prevalenza di diabete tipo 2 in Europa è stimata attualmente fra il 6-7% della popolazione generale (con una quota significativa, pari circa al 50%, di pazienti già affetti dalla malattia, ma non ancora diagnosticati) ^(26, 27). Inquadrata in queste dimensioni, capiamo che la segnalazione emersa dallo studio, degna comunque di attenzione, non evidenzia verosimilmente una particolare criticità epidemiologica.

È da considerare inoltre che la qualità della raccolta dati, rispetto all'assunzione dietetica dei partecipanti, è oggettivamente disomogenea, riferendosi comunque ad una serie di elementi "auto-riferiti" ed è limitata al calcolo dell'assunzione media durante i primi 2 anni di partecipazione all'indagine. Infine, un solo studio osservazionale, se pur di ampie proporzioni, non è sufficiente per stabilire un nesso di causalità rispetto alla comparsa del diabete nei partecipanti, anche considerando la composizione del campione in studio (sesso femminile predominante; possibile maggior attenzione alla propria salute tra i partecipanti) e la prevalenza della malattia nella popolazione generale.

Va poi tenuto in conto che non sono disponibili, nel testo dell'articolo, alcuni dati clinici di confronto fra i soggetti che hanno sviluppato diabete ed il resto del campione in studio (es: suddivisione per valori di glicemia basale; assetto lipidico; valori pressori); altri farmaci assunti. Nell'analisi statistica con regressione di Cox sono stati invece inseriti la familiarità di primo grado per diabete tipo 2 (riportata nell'intero campione pari al 13,8%) ed il peso corporeo (campione complessivamente normopeso, ma incremento ponderale medio, nel periodo di studio, compreso fra 0 e 8Kg; in oltre 1.100 soggetti analizzati il dato del BMI/sua modifica non era stato riportato). Da ultimo, valutando l'analisi del rischio relativo, si evidenzia che il calcolo di HR per gli additivi "incriminati" e correlati alla diagnosi di diabete varia da 1:03 a 1:15 fra i diversi emulsionanti.

Certamente, qualora questi risultati fossero confermati da ulteriori studi su ampi campioni di popolazione, potrebbero avere importanti implicazioni per la salute pubblica, data la natura ubiquitaria di questi additivi alimentari, utilizzati nella composizione di migliaia di prodotti ultra-lavorati, ampiamente consumati quotidianamente da milioni di persone nel mondo.

È comunque utile ribadire l'importanza, in termini di sana alimentazione, dell'abitudine all'attenta lettura delle etichette nutrizionali dei cibi che consumiamo, esercizio che frequentemente suggeriamo ai nostri pazienti e che può aiutarci a riconoscere, e conseguentemente limitare il più possibile, il consumo di alimenti ultraprocesati.

Conclusioni

In quest'ampia rassegna sono stati presi in esame, in maniera dettagliata, i vari aspetti che sono coinvolti nell'incremento del rischio cardiovascolare, tumorale e metabolico correlati al consumo di specifici additivi alimentari. Ne abbiamo esaminato la definizione, la classificazione, le caratteristiche complessive e le proprietà, elencando gli additivi secondo le 27 classi in cui sono distinti dall'European Food Information Council; abbiamo familiarizzato con la codifica dell'ESFA, che li identifica con la lettera maiuscola E, seguita da un numero (da 100 a 1999), raggruppandoli secondo la loro funzione. Sempre nell'ambito regolatorio, anche in Italia è attivo un Piano nazionale per gli additivi e aromi alimentari 2020-2024, che verifica la conformità alla normativa vigente e monitora l'esposizione dei consumatori.

È stata poi descritta dettagliatamente l'azione lesiva che alcuni conservanti (con la formazione di nitrosamine, dotate di potere carcinogenetico) ed emulsionanti possono esercitare sulla composizione della barriera intestinale. Questo tipo di additivi diminuisce infatti la biodiversità dei batteri intestinali (danneggiandone la barriera plasmatica), incrementando quelli a carattere pro-infiammatorio; gli emulsionanti inoltre alterano la diversificazione genetica del microbiota; aumentano la permeabilità intestinale, diminuendo lo spessore dello strato mucoso, e facilitano le patologie infiammatorie.

Sono stati valutati i recenti dati di letteratura, originati dallo studio della Coorte NutriNet-Santé francese, che evidenziano correlazioni fra il consumo di specifici emulsionanti e l'incremento del rischio cardiovascolare in genere, del rischio coronarico e di quel-

lo cerebrovascolare, oltre all'aumento di frequenza dell'insorgenza di alcune patologie tumorali, in particolare carcinomi mammari e prostatici. Gli emulsionanti incriminati sembrano influenzare in maniera differente l'insorgenza delle diverse problematiche di salute segnalate, come se ci fosse una specificità di danno legata ad alcuni additivi rispetto ad altri.

È stata poi analizzata più ampiamente la segnalazione dell'incremento del rischio della comparsa di diabete tipo 2, correlata al consumo prevalente di 7 specifici emulsionanti (E407, E340, E472e, E331, E412, E414 e E415), più un "gruppo emulsionante" (denominato carragenine totali).

Sono stati analizzati in dettaglio i possibili bias inerenti le conclusioni dello studio, con particolare attenzione alla composizione del campione, alla non disponibilità della valutazione di alcuni parametri di rischio fra popolazione con insorgenza di diabete e generalità dei soggetti osservati, alla ridotta frequenza dei pazienti diagnosticati rispetto alla numerosità del campione (1% del totale, con HR compreso fra 1:03 e 1:15 per i diversi emulsionanti), in particolare se raffrontata con la durata del follow-up e con la prevalenza nettamente superiore (6-7%) di diabete tipo 2 nella popolazione generale europea. Questi elementi, relativi ad uno studio di carattere osservazionale, contribuiscono a rendere poco "robusta" la causalità del consumo degli emulsionanti citati rispetto alla comparsa di diabete tipo 2. Sicuramente, l'estensione dell'utilizzo degli emulsionanti nell'alimentazione quotidiana, in ampie fasce di popolazione nel mondo, richiede però di mantenere alta l'attenzione sulle segnalazioni di possibili effetti nocivi per la salute, approfondendone con ampi studi di popolazione gli eventuali effetti causali. È comunque importante prestare sempre più attenzione alla lettura delle etichette nutrizionali, per orientare la scelta verso alimenti che, pur percepiti complessivamente come sani, contengano un minor numero di additivi/emulsionanti, riducendo in tal modo il possibile rischio di sviluppare patologie dieta-correlate.

Un sentito ringraziamento a Luca Monge per i consigli e i suggerimenti forniti.

Bibliografia

1. Official Journal of the European Union. Regulation (EC) No 1333/2008 of the European Parliament and of the Council of 16 December 2008 on food additives (Text with EEA relevance) Current consolidated version: 02/06/2024. <https://eur-lex.europa.eu/>

legal-content/IT/TXT/PDF/?uri=CELEX:02008R1333-20240602 (Visionato in data 27/10/24), 2008.

2. Food and Feed Information Portal Database | FIP (europa.eu), 2024.

3. Guidance on scientific principles and data requirements for the safety and relative bioavailability assessment of new micro-nutrient sources; EFSA Panel on Nutrition, Novel Foods and Food Allergens (NDA). <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2024.8946>.

4. Srour B, Kordahi MC, Bonazzi E, Deschasaux-Tanguy M, Touvier M, Chassaing B. Ultra-processed foods and human health: from epidemiological evidence to mechanistic insights. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 7(12):1128-1140. doi:10.1016/S2468-1253(22)00169-8, 2022.

5. <https://eur-lex.europa.eu/eli/reg/2012/231/oj>.

6. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/IT/TXT/HTML/?uri=CELEX:02008R1333-20200702#tocId66>.

7. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/IT/TXT/?uri=CELEX%3A32012R0231>.

8. <https://www.efsa.europa.eu/it/topics/topic/food-additives>.

9. https://www.pnrr.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2927_allegato.pdf.

10. Whelan K, Bancel AS, Lindsay JO, Chassaing B. Ultra-processed foods and food additives in gut health and disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 21(6):406-427. doi:10.1038/s41575-024-00893-5, 2024.

11. Di Bonaventura G. Introduzione alla Microbiologia, Università «G. d'Annunzio» di Chieti-Pescara, 2018.

12. Rinninella E, Cintoni M, Raoul P, Gasbarrini A, Mele MC. Food Additives, Gut Microbiota, and Irritable Bowel Syndrome: A Hidden Track. *Int J Environ Res Public Health* 17(23):8816. Published 2020 Nov 27. doi:10.3390/ijerph17238816, 2020.

13. Naimi S, Viennois E, Gewirtz AT, Chassaing B. Direct impact of commonly used dietary emulsifiers on human gut microbiota. *Microbiome* 9(1):66. Published 2021 Mar 22. doi:10.1186/s40168-020-00996-6, 2021.

14. John A, Yang H-H, Muhammad S, Khan ZI, Yu H, Luqman M, Tofail M, Hussain MI, Awan MUF. Cross Talk between Synthetic Food Colors (Azo Dyes), Oral Flora, and Cardiovascular Disorders. *Applied Sciences*. 12(14):7084. <https://doi.org/10.3390/app12147084>, 2022.

15. Arnold LE, Lofthouse N, Hurt E. Artificial food colors and attention-deficit/hyperactivity symptoms: conclusions to dye for. *Neurotherapeutics* 9(3):599-609. doi:10.1007/s13311-012-0133-x, 2012.

16. Shakoob S, Ismail A, Sabran MR et al. In-vivo study of synthetic and natural food colors effect on biochemical and immunity parameters. *Food Sci. Technol (Campinas)* 42, <https://doi.org/10.1590/fst.41420>, 2022.

17. Debras C, Deschasaux-Tanguy M, Chazelas E, et al. Artificial Sweeteners and Risk of Type 2 Diabetes in the Prospective NutriNet-Santé Cohort. *Diabetes Care* 46(9):1681-1690. doi:10.2337/dc23-0206, 2023.

18. Chazelas E, Debras C, Srour B, et al. Sugary Drinks, Artificially-Sweetened Beverages, and Cardiovascular Disease in the NutriNet-Santé Cohort. *J Am Coll Cardiol* 76(18):2175-2177. doi:10.1016/j.jacc.2020.08.075, 2020.

19. Ruiz-Ojeda FJ, Plaza-Díaz J, Sáez-Lara MJ, Gil A. Effects of Sweeteners on the Gut Microbiota: a Review of Experimental Studies

- and Clinical Trials [published correction appears in *Adv Nutr*. 2020 Mar 1;11(2):468. doi: 10.1093/advances/nmz112]. *Adv Nutr*. 2019;10(suppl_1):S31-S48. doi:10.1093/advances/nmy037.
20. Ghusn W, Naik R, Yibirin M. The Impact of Artificial Sweeteners on Human Health and Cancer Association: a Comprehensive Clinical Review. *Cureus* 15(12):e51299. Published 2023 Dec 29. doi:10.7759/cureus.51299, 2023.
21. Kakleas K, Christodouli F, Karavanaki K. Nonalcoholic fatty liver disease, insulin resistance, and sweeteners: a literature review. *Expert Rev Endocrinol Metab* 15(2):83-93. doi:10.1080/17446651.2020.1740588, 2020.
22. Sellem L, Srour B, Javaux G, et al. Food additive emulsifiers and risk of cardiovascular disease in the NutriNet-Santé cohort: prospective cohort study. *BMJ*. 2023;382:e076058 doi:10.1136/bmj-2023-076058, 2023.
23. Sellem L, Srour B, Javaux G, et al. Food additive emulsifiers and cancer risk: results from the French prospective NutriNet-Santé cohort. *PLoS Med* 21(2):e1004338 doi:10.1371/journal.pmed.1004338, 2024.
24. Salame C, Javaux G, Sellem L, et al. Food additive emulsifiers and the risk of type 2 diabetes: analysis of data from the NutriNet-Santé prospective cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 12(5):339-349. doi:10.1016/S2213-8587(24)00086-X, 2024.
25. Levy RB, Rauber F, Chang K, et al. Ultra-processed food consumption and type 2 diabetes incidence: A prospective cohort study. *Clin Nutr* 40(5):3608-3614. doi:10.1016/j.clnu.2020.12.018, 2021.
26. GBD 2021 Diabetes Collaborators. Global, regional, and national burden of diabetes from 1990 to 2021, with projections of prevalence to 2050: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021 [published correction appears in *Lancet* 402(10408):1132. doi: 10.1016/S0140-6736(23)02044-5]. *Lancet*. 2023;402(10397):203-234. doi:10.1016/S0140-6736(23)01301-6, 2023.
27. <https://diabetesatlas.org/atlas-reports>.
28. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/IT/TXT/PDF/?uri=CELEX:02012R0231-20200702>.