SISTEME DE REGLARE A HOMEOSTAZIEI INTESTINALE ÎN CONDIȚII DE INACTIVITATE FIZICĂ ȘI PSIHICĂ

SYSTEMS FOR REGULATING INTESTINAL HOMEOSTASIS IN CONDITIONS OF PHYSICAL AND MENTAL INACTIVITY

CZU: 611.341:613 **https://doi.org/10.59295/spd2025e.39**

Ana LEORDA
ORCID: 0000-0002-2923-8843
E-mail:leorda-ana64@mail.ru
Institutul de Fiziologie și Sanocreatologie, Universitatea de Stat din Moldova, Chișinău, Republica Moldova

Vladimir ȘEPTIȚCHI
ORCID: 0000-0002-6306-7021
E-mail: septitchi@mail.ru
Institutul de Fiziologie și Sanocreatologie, Universitatea de Stat din Moldova, Chișinău, Republica Moldova

Summary. *Experts suggest that mortality attributed to non-communicable diseases will increase to 52 million by 2030, and insufficient levels of physical activity bear a large part of the burden of these diseases. Physical inactivity, which affects intestinal motility, peristalsis, blood supply, as well as the immune system, also has a negative impact on the intestinal microbiota, leading to dysbacteriosis and changes in the composition of microorganisms. Targeted modulation of the gut microbiota offers opportunities for the development of therapeutic tools to optimize (in athletes) or restore muscle function (in patients with diseases affecting skeletal muscles) due to hypoactivity. A pronounced negative impact on intestinal homeostasis is mental inactivity, associated with a sedentary lifestyle and psychological stress.*

Keywords: *gastrointestinal tract, homeostasis, intestinal microbiota, mental sedentarism, physical inactivity.*

INTRODUCERE

O treime din populația globală în vârstă de 15 ani și peste desfășoară activitate fizică (AF) insuficientă, ceea ce afectează sănătatea, iar stilul de viață sedentar reprezintă al patrulea cel mai mare factor de risc de deces din lume [1]. OMS sprijină țările să intensifice AF prin implementarea acțiunilor de politică recomandate, prezentate în Planul global de acțiune al OMS, privind activitatea fizică 2018-2030: mai mulți oameni activi pentru o lume mai sănătoasă [2]. Specialiștii sugerează, că mortalitatea atribuită bolilor netransmisibile va crește de la 38 de milioane în 2012 la 52 de milioane până în 2030, iar un nivel insuficient de AF duce o mare parte din povara acestor boli. Dovezile denotă, că rata nivelurilor insuficiente de AF în țările cu venituri mici și medii a crescut substanțial

în ultimii 15 ani [3]. Studiile mai multor cercetători au elucidat, că nivelurile ridicate de AF sunt asociate cu un risc scăzut de apariție a mai multor boli gastrointestinale (GI), inclusiv boala de reflux gastroesofagian, cancerul esofagian, cancerul colorectal (CCR), colecistita, colelitiaza și steatoza hepatică non-alcoolică. Totuși, mai sunt necesare studii pentru a explora asocierile dintre comportamentul sedentar și riscul de boli GI [4, 5]. În rândul studenților cu vârsta peste 20,5 ani s-a observat o frecvență ridicată a inactivității fizice (76,9%), asociată cu depresie cu severitatea de peste 4,5 puncte pe scala HADS. Studenții din grupul de studiu au prezentat o prevalență ridicată a simptomelor GI (97,8%), dintre care au predominat sindromul de reflux (91,5%), dispepsia (86,3%) și durerile abdominale (83,4%) [6]. În studii recente a fost explorat efectul timpului petrecut în fața ecranelor în timpul liber *leisure screen time* (LST) asupra sănătății GI, comparativ cu timpul AF de intensitate moderată până la viguroasă. AF și comportamentul sedentar sunt invers corelate, ceea ce susține beneficiile independente ale reducerii timpului de sedentarism și promovării AF în prevenirea bolilor GI [4]. Combinând datele a până la 703.901 de indivizi din 51 de studii într-o meta-analiză multi-ancestrală la nivelul întregului genom, s-au depistat 99 de loci, care se asociază cu AF de intensitate moderată până la viguroasă auto-raportată în timpul liber, LST și/sau comportamentul sedentar la locul de muncă. Analizele de randomizare mendeliană arată, că efectele benefice ale unui LST mai mic și ale unui timp mai mare de AF cu intensitate moderată până la viguroasă asupra mai multor factori de risc și boli sunt mediate sau influențate de indicele de masă corporală (IMC) [7]. Un studiu de randomizare mendeliană, a avut scopul de a elucida dacă AF determină o reducere a riscului de CCR, precum și impactul efectelor mediate prin modificările nivelului de grăsime corporală. Au fost utilizate ca variabile instrumentale variantele genetice comune asociate cu AF moderată până la viguroasă auto-raportată, magnitudinea vectorului accelerației AF și timpul sedentar, IMC, procentul de grăsime corporală, circumferința taliei și raporturile dintre grăsimea brațelor, trunchiului și picioarelor. Rezultatele obținute oferă dovezi solide pentru a consolida măsurile de sănătate publică privind prevenirea CCR, care promovează AF la nivel populațional, indiferent de nivelul de grăsime corporală [8]. Au fost studiate efectele a două săptămâni de activitate redusă asupra timpului de tranzit GI la subiecți vârstnici sănătoși, care au practicat în mod regulat exerciții recreative timp de zece ani. Inactivitatea fizică a fost obținută prin restricționarea tuturor tipurilor de exerciții fizice. Timpul de tranzit gură-cec nu s-a modificat în timpul perioadei de inactivitate fizică, iar cel de tranzit colonic total 10,9 ± 2,7 h a fost prelungit semnificativ la 19,5 ± 2,9 h. Aceasta s-a datorat tranzitului încetinit prin segmentele drept și stâng ale colonului. Timpul de tranzit al segmentului rectosigmoid al colonului nu a fost afectat. Astfel, perioada de inactivitate fizică a prelungit timpul de tranzit colonic la subiecții vârstnici activi. Hipodinamia, sau AF insuficientă, are un impact negativ și asupra microbiotei intestinale (MI), ducând la disbacterioză și modificări ale compoziției microorganismelor. Acest lucru se datorează faptului că AF afectează motilitatea intestinală, peristaltismul și alimentarea cu sânge, precum și sistemul imunitar, care este strâns legat de microbiotă. Este cunoscut

faptul, că MI este influențată de AF și dietă și prezintă o interacțiune funcțională cu mușchii scheletici. În schimb, sunt disponibile puține date privind impactul hipoactivității, deși stilul de viață sedentar este răspândit și se răsfrânge asupra sănătății și a situației socio-economice. Un studiu a determinat efectul imersiunii uscate (IU), un model de hipoactivitate severă, asupra compoziției MI umane. Probele de fecalii au fost colectate de la bărbați sănătoși înainte și după 5 zile de IU pentru a determina profilurile taxonomice ale MI prin secvențiere metagenomică 16S în condiții dietetice strict controlate. Indicii de diversitate α și β au rămas neschimbați. Cu toate acestea, unitățile taxonomice asociate cu ordinul *Clostridiales* și familia *Lachnospiraceae*, aparținând încrengăturii *Firmicutes* au fost semnificativ crescute după IU. Propionatul, un acid gras cu lanț scurt metabolizat de mușchii scheletici, a fost substanțial redus în probele fecale post-IU. Constatarea, că bacteriile intestinale sunt sensibile la hipoactivitate ridică întrebări cu privire la impactul și rolul lor în stilul de viață sedentar cronic [9]. Astfel, unii autori susțin ipoteza, că modularea țintită a MI este esențială pentru funcția musculară și performanța fizică, ceea ce oferă oportunități pentru dezvoltarea de instrumente terapeutice pentru utilizarea MI cu scopul de a optimiza (la sportivi) sau de a restabili funcția musculară (la pacienții cu boli care afectează mușchii scheletici, cum ar fi miopatiile, cașexia, sarcopenia sau la cei cu mușchi „decondiționați") din cauza hipoactivității [10]. Pe de altă parte, efectele hipoactivității asupra MI umane rămân în mare parte insuficient studiate. Date limitate sugerează, că bacteriile intestinale sunt sensibile la microgravitație, deoarece a fost demonstrat, că zborurile spațiale afectează compoziția MI a astronauților [11]. Tractul gastrointestinal (TGI) este un țesut cu proliferare și regenerare ridicate. Comunicația microbiom-intestin include un schimb dinamic de mediatori de semnalizare, generați de metabolismul bacterian și intestinal. Mai mult, microbiomul inițiază și menține mediul hipoxic al intestinului, esențial pentru absorbția nutrienților, funcția barierei intestinale și răspunsurile imune înnăscute și adaptative în celulele mucoase ale intestinului. Răspunsul la hipoxie este mediat de factorii inducibili de hipoxie (HIF). În condiții hipoxice, activarea HIF reglează expresia unei cohorte de gene, care promovează adaptarea la hipoxie. Cu toate acestea, activarea cronică a HIF exacerbează afecțiunile, ducând la leziuni intestinale, inflamații și CCR [12]. Supraviețuirea și funcționarea celulelor depind de oxigen, iar când organismul devine hypoxic sunt afectate organele, țesuturile și celulele ceea ce poate provoca daune ireversibile. MI joacă roluri diferite în condiții hipoxice, iar produsele și metaboliții săi interacționează cu țesuturile sensibile [13]. Unii autori au elucidat modificările MI în diferite condiții hipoxice. În ceea ce privește mediul extern, altitudinea a fost principala cauză a hipoxiei induse. Odată cu creșterea altitudinii, hipoxia se agravează, iar între timp MI s-a schimbat și ea evident. Mediul intern al corpului devine hipoxic din cauza unor boli (cancerul, enterocolita necrozantă neonatală, COVID-19). Pe lângă boala în sine, apariția unui mediu hipoxic afectează direct sau indirect compoziția și abundența MI. Hipoxia duce la îmbogățirea cu *Prevotella in vivo* – un indicator al stresului oxidativ, ceea ce promovează disfuncția barierei mucoasei intestinale și inflamația [14]. Rezultatele expunerii la altitudini mari

sugerează, că hipoxia induce modificări ale compoziției MI, ceea ce poate afecta metabolismul gazdei. Studiul impactului hipoxiei intermitente (IH), timp de șapte zile consecutive, asupra compoziției MI la bărbații cu supraponderalitate și/sau obezitate denotă, că IH nu afectează diversitatea microbiană α și β, dar a redus abundența relativă a familiilor bacteriene *Christensenellaceae* și *Clostridiaceae*. IH a crescut semnificativ multiplicarea bacteriilor anaerobe obligatorii, fapt asociat cu modificări ale parametrilor metabolici, cum ar fi sensibilitatea la insulină, nivelurile plasmatice de insulină, acizi grași, triacilglicerol, lactat, precum și oxidarea substratului. Astfel, expunerea la IH induce efecte modeste asupra compoziției MI la om, deplasând mai multe familii și genuri bacteriene către abundențe mai mari de bacterii producătoare de butirat. Mai mult, efectele induse de IH asupra compoziției microbiene fecale au fost asociate cu parametri legați de homeostazia glucozei și lipidelor [15]. Exercițiile fizice afectează eliberarea diferiților hormoni, inclusiv a celor implicați în reglarea apetitului și a sațietății (grelină și leptină). AF redusă poate perturba echilibrul acestor hormoni, afectând potențial aportul alimentar și cheltuielile energetice. Un studiu cu implicarea oamenilor cu inactivitate fizică indusă de repausul la pat cu capul în jos la 26° a sugerat, că aceasta nu a provocat modificări ale concentrațiilor de leptină și grelină [16]. Însă alte studii denotă, că AF redusă poate duce la creșterea nivelului de grelină, crescând senzația de foame creșterea în greutate. Apetitul, un aspect crucial reglat atât de sistemul nervos central, cât și de hormonii periferici, este influențat de compoziția și dinamica MI. În special, metaboliții generați de MI, inclusiv acizii grași cu lanț scurt, acizii biliari și derivații de aminoacizi, joacă un rol esențial în acest proces complex, ceea ce prezintă oportunități potențiale pentru ameliorarea tulburărilor legate de apetit [17]. AF redusă poate afecta secreția hormonilor – peptida asemănătoare glucagonului-1 (GLP-1) și peptida YY (PYY), care sunt hormoni anorexigeni secretați de celulele intestinale ca răspuns la aportul alimentar și joacă un rol în reglarea motilității GI și a apetitului. O investigație, concepută pentru a determina efectul unui program de dietă și exerciții fizice de 12 săptămâni aplicat persoanelor obeze asupra nivelurilor grelină, GLP-1 și PYY a relevat, că în timp ce nivelurile de grelină la indivizi au scăzut semnificativ după dietă și exerciții fizice, nivelurile de PYY au crescut semnificativ. Cu toate acestea, în ciuda tratamentului aplicat, nivelurile de GLP-1 și PYY la grupul de caz nu au atins nivelurile grupului de control [18]. AF ajută la reglarea nivelului glucozei din sânge prin creșterea sensibilității la insulină. S-a demonstrat, că AF redusă mărește rezistența la insulină, crescând potențial riscul de diabet de tip 2, dar mecanismele moleculare intermediare nu sunt pe deplin înțelese [19]. Eliberarea de cortizol este sub controlul axei hipotalamus-hipofizo-adrenală (HPA). Hormonul de eliberare a corticotropinei (CRH) este eliberat de nucleul paraventricular al hipotalamusului, acționează apoi asupra hipofizei anterioare pentru a elibera hormonul adrenocorticotrop (ACTH), care acționează ulterior asupra cortexului adrenal. Prin mecanismul de feedback negativ, o cantitate suficientă de cortizol inhibă eliberarea atât a ACTH, cât și a CRH. Însă cortizolul poate fi crescut în cazul inactivității prelungite, ceea ce contribuie la creșterea în greutate și la alte probleme de sănătate. Este important de menționat, că

efectele specifice ale AF reduse asupra hormonilor sus-menționați pot varia în funcție de factori individuali precum vârsta, genetica și starea generală de sănătate [20]. Inactivitatea fizică poate favoriza creșterea bacteriilor mai puțin benefice și afecta producția de acizi grași cu lanț scurt, care sunt principalii metaboliți produși prin fermentarea bacteriană a fibrelor alimentare în TGI. Acest lucru afectează motilitatea intestinală, funcția de barieră și metabolismul gazdei, deoarece în condițiile unei AF adecvate acetatul, propionatul și butiratul sunt implicați în reglarea imunității, apoptozei, inflamației și metabolismului lipidic [21]. Sunt necesare studii multi-omice axate pe eșantioane mai mari pentru a clarifica efectele moleculare ale AF și ale comportamentului sedentar asupra comunităților microbiene umane, totuși o meta-analiză sugerează, că nivelurile adecvate de AF sunt asociate pozitiv cu abundența relativă a bacteriilor producătoare de acizi grași cu lanț scurt [22]. Inactivitatea fizică este recunoscută ca o afecțiune, care promovează dezvoltarea inflamației cronice de grad scăzut, bolile netransmisibile și susceptibilitatea la infecții, iar lipsa AF de durată poate contribui la creșterea permeabilității barierei intestinale, îngăduind bacteriilor și toxinelor acestora să pătrundă în fluxul sanguin și să provoace inflamații sistemice. Anxietatea și stresul mental, starea nutrițională precară, consumul de droguri și tulburările ritmului circadian pot agrava și mai mult daunele cauzate de inactivitatea fizică [23]. Sedentarismul mental reprezintă implicarea în activități, care necesită un efort cognitiv minim, ceea ce duce la o lipsă de stimulare mentală. Aceasta poate include consumul pasiv de media, fără o gândire critică. Inactivitatea mentală, adesea asociată cu un stil de viață sedentar și stres psihologic, poate avea un impact negativ asupra homeostaziei intestinale [1]. Această perturbare este mediată în principal prin axa creier-intestin, unde factorii de stres psihologic influențează compoziția și funcția MI, conducând potențial la inflamații și la afectarea integrității barierei intestinale [24]. Un risc major reprezintă inactivitatea psihică, asociată cu un stil de viață sedentar în lipsa stimulării cognitive. Acesta include perioade prelungite de inactivitate, izolare socială și anumite afecțiuni mintale, cum ar fi depresia [25]. La persoanele în vârstă, trei ore de stat pe scaun nu au influențat performanța cognitivă sau perfuzia cerebrală, însă aceasta a provocat creșterea tensiunii arteriale și a rezistenței cerebrovasculare, despre care se știe că au un impact negativ asupra sănătății creierului pe termen lung [26]. Inactivitatea psihică poate exacerba afecțiunile mintale existente și poate crește riscul de a dezvolta altele noi, cum ar fi depresia și anxietatea. Unele investigații au demonstrat, că AF poate influența diversitatea și compoziția MI, care, la rândul ei, agravează depresia prin căi imune, endocrine și neuronale prin axa intestin-creier. Eficacitatea exercițiilor fizice în acest aspect variază în funcție de tipul, intensitatea și durata acestora, în mare parte datorită diferitelor modificări ale MI [27]. Este cunoscut faptul, că stresul psihologic are un impact profund asupra TGI prin intermediul axei creier-intestin. Cu toate acestea, efectele sale asupra celulelor stem intestinale (ISC) și implicațiile rezultate pentru homeostazia intestinală rămân puțin înțelese. Rezultatele denotă o reducere notabilă atât a cantității, cât și a capacității proliferative a ISC în condiții de stres cronic, determinată de niveluri ridicate de corticosteron rezultate din activarea HPA [28].

CONCLUZII

1. Inactivitatea fizică de durată la persoanele de diferite vârste inhibă abundența bacteriilor intestinale producătoare de acizi grași cu lanț scurt, implicați în reglarea imunității, apoptozei, inflamației și metabolismului, fapt ce oferă oportunități de utilizare direcționată a MI normale pentru a optimiza sau restabili funcția musculară afectată de hipoactivitate.

2. Inactivitatea psihică, în special când este asociată cu un stil de viață sedentar și stres psihologic, prezintă un impact negativ major, mediat în principal prin axa creier-intestin, asupra compoziției și funcției MI, care la rândul său prin căi imune, endocrine și neuronale poate exacerba afecțiunile mintale existente cum ar fi depresia și anxietatea.

REFERINȚE:

1. PARK JH, MOON JH, KIM HJ, et al. Sedentary Lifestyle: Overview of Updated Evidence of Potential Health Risks. In: *Korean J Fam Med*. 2020 Nov;41(6):365-373.
2. World Health Organization. Geneva: WHO; 2020. *Physical inactivity: a global public health problem* [Internet] https://www.who.int/dietphysicalactivity/factsheet_inactivity/en.
3. Liu, W., Dostdar-Rozbahani, A., Tadayon-Zadeh, F., et al. Insufficient Level of Physical Activity and Its Effect on Health Costs in Low- and Middle-Income Countries. In: Front. Public Health. 2022, 10, 937196.
4. CHEN J, RUAN X, FU T, et al. Sedentary lifestyle, physical activity, and gastrointestinal diseases: evidence from mendelian randomization analysis. In: *EBioMedicine*. 2024 May;103:105110.
5. GUTHOLD R., STEVENS G.A., RILEY L.M., et al. Worldwide trends in insufficient physical activity from 2001 to 2016. In: *Lancet Global Health*. 2018;6(10), p. 1077-1086.
6. DOLGUSHINA AI, SELYANINA AA, PAUTOVA AS. Physical inactivity in students: risk factors and association with gastroenterological symptoms. In: *Russian J of Preventive Medicine*. 2022; 25(7), p. 4550.
7. WANG, Z., et al. Genome-wide association analyses of physical activity and sedentary behavior provide insights into underlying mechanisms and roles in disease prevention. In: *Nature genetics.* 2022. 54(9), p. 1332-1344.
8. ZHANG, X., THEODORATOU, E., LI, X., et al. Genetically predicted physical activity levels are associated with lower colorectal cancer risk: a Mendelian randomisation study. In: *British j of cancer.* 2021 *124*(7), p. 1330-1338.
9. JOLLET M, NAY K, CHOPARD A, et al. Does Physical Inactivity Induce Significant Changes in Human Gut Microbiota? New Answers Using the Dry Imm Hypoactivity Model. In: *Nutrients.* 2021 Oct 29;13(11):3865.

10. MARTTINEN M., ALA-JAAKKOLA R., LAITILA A., et al. Gut Microbiota, Probiotics and Physical Performance in Athletes and Physically Active Individuals. In: *Nutrients*. 2020;12:2936.
11. VOORHIES A.A., MARK OTT C., MEHTA S., et al. Study of the impact of long-duration space missions at the International Space Station on the astronaut microbiome. In: *Sci. Rep*. 2019;9:9911.
12. SINGHAL R, SHAH YM. Oxygen battle in the gut: Hypoxia and hypoxia-inducible factors in metabolic and inflammatory responses in the intestine. In: *J Biol Chem*. 2020 Jul 24;295(30), p. 10493-10505.
13. HAN N, et al. Hypoxia: The "Invisible Pusher" of Gut Microbiota. In: *Front Microbiol.* 2021 Jul 22;12:690600.
14. KARL JP, BERRYMAN CE, YOUNG AJ, et al. Associations between the gut microbiota and host responses to high altitude. In: *J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2018 Dec 1;315(6), p.1003-1015.
15. VAN MEIJEL, R. L. J., VENEMA, K., CANFORA, E. E., et al. Mild intermittent hypoxia exposure alters gut microbiota composition in men with overweight and obesity. In: *Beneficial microbes.* 2022. 13(4), p. 355-364.
16. DOMINIKA, K, MAKI, S, SATOSHI, I, et al. Leptin and Ghrelin Levels in Humans During Physical Inactivity Induced by Head-Down Bed Rest. In: *Aviation, Space, and Envir Medicine.* Vol. 81, No. 4, April 2010, p.383-386.
17. YU M, YU B, CHEN D. The effects of gut microbiota on appetite regulation and the underlying mechanisms. In: *Gut Microbes*. 2024 Jan-Dec;16(1):2414796.
18. ALYAR G, UMUDUM FZ, AKBAŞ N. Changes in ghrelin, GLP-1, and PYY levels after diet and exercise in obese individuals.In: *Rev Assoc Med Bras.* 2024 Mar 15;70(1):e20230263.
19. YARIBEYGI H, MALEKI M, SATHYAPALAN T, et al. Pathophysiology of Physical Inactivity-Dependent Insulin Resistance: A Theor Mechan Rev Emphas Clinical Evidence. In: *J Diabetes Res*. 2021 Oct 7:7796727.
20. MENNITTI C, et al. How Does Phys Act Modulate Hormone Responses? In: *Biomolecules*. 2024; 14(11):1418.
21. ZHANG, D, JIAN, Y, ZHANG, Y. et al. Short-chain fatty acids in diseases. In: *Cell Com Signal.* 2023. 21, 212.
22. PÉREZ-PRIETO, INMACULADA et al. Physical activity, sedentary behavior and microbiome: A systematic review and meta-analysis. In: J of Science and Medicine in Sport, 2024. Volume 27, Issue 11, p. 793-804.
23. THIAGO T GUIMARÃES, HENRIQUE M DOS SANTOS, RODRIGO T MATTOS Sanctos. physical inactivity, chronic diseases, immunity and COVID-19. In: *Rev Bras Med Esporte.* Vol. 26, No 5, 2020, p. 378-381.
24. MARGOLIS KG, CRYAN JF, MAYER EA. The Microbiota-Gut-Brain Axis: From Motility to Mood. In: *Gastroenterology*. 2021 Apr;160(5):1486-1501.

25. GAJA Z KOCJAN, ANDREJA A, TINA KAVČIČ. Feeling too low to be active: Physical inactivity mediates the relationship between mental and physical health. In: *Social Science & Med.* Volume 341, January 2024, 116546.
26. MAASAKKERS, C.M., et al. The short-term effects of sedent behaviour on cerebral hemod and cognitive perform in older adults: a cross-over design on the pot impact of mental and/or phys activity. In: *Res Therapy.* 2020, 12, 76.
27. MINGCHEN YAO, YAQI QU, YALIN ZHENG, et al. The effect of exercise on depression and gut microbiota: Possible mechanisms. In: *Brain Research Bulletin*. Volume 220, January 2025, 111130.
28. SHENG, X., JIN, L., YAO, Z. et al. Psychological stress-induced systemic corticosterone directly sabotages intestinal stem cells and exacerbates colitis. In: *Cell Discov.* 2025. 11, 46.

N.B. *Articolul a fost elaborat în cadrul subprogramului 011001: Mecanisme de reglare a homeostaziei organismului și a sănătății și elaborarea procedeelor și măsurilor de menținere a ei.*