

FACTORII ALIMENTARI SANO- ȘI DISSANOGENI, COMUNI PENTRU MICROBIOCENOZA INTESTINALĂ ȘI SISTEMUL REPRODUCĂTOR MASCULIN

Leorda Ana, Furdul Vlada, Tolstenco Dorina

*Institutul de Fiziologie și Sanocreatologie, Universitatea de Stat din
Moldova, Chișinău, RM, leorda-ana64@mail.ru*

Abstract. *Diet composition is the most important extrinsic factor influencing individual differences in intestinal microbiota, and nutritional factors play a key role in determining reproductive health and can positively or negatively influence human fertility. Thus, extrinsic factors with a sanogenic character are of particular importance, which on the one hand have a positive impact on MI, and this in turn on the reproductive system, and on the other hand directly influence this system. The healthy and unhealthy aspects of the food ration with a common impact on the intestinal microbiocenosis and the reproductive system have been identified, since understanding the factors that contribute to affecting MI and decreasing male fertility is crucial for minimizing their impact. The role of intermittent fasting in maintaining the health of these two systems was also elucidated, as well as the effects of alcohol depending on the dose used.*

Key words. *Diet, intestinal microbiota, the male reproductive system, extrinsic factors*

În ultimul deceniu, s-a observat o schimbare drastică a stilului de viață al societății: în afară de influența factorilor psihogeni, ce provoacă stres excesiv, are loc reducerea activității fizice cotidiene, creșterea consumului de alimente hipercalorice și cu indice glicemic ridicat, cu conținut majorat de grăsimi trans și consum de fibre alimentare redus, care afectează negativ sănătatea [9]. Compoziția dietei este cel mai important factor extrinsec, care influențează diferențele individuale în microbiotă [14, 28], iar factorii nutriționali joacă un rol-cheie în determinarea sănătății reproducerii și pot influența pozitiv sau negativ fertilitatea la om [5, 9]. Unele studii sugerează interconexiunea dintre nutriție și sănătatea reproducerii prin intermediul abordărilor omice (inclusiv metabolomică și nutrigenomică) [12]. Tot mai multe dovezi sugerează, că microbiocenoza intestinală (MI) are efecte diferite asupra multor organe distale, inclusiv asupra sistemului reproducător masculin la

mamifere. MI și testiculul formează axa intestin-testicul, care implică producerea de molecule-cheie prin metabolismul microbian. Produsele secretate de MI în intestin afectează părțile distale ale corpului prin sistemul circulator. Aceste substanțe includ aminoacizi, proteine, vitamine, minerale, acizi grași etc. MI ajută la menținerea structurii integrale a testiculelor și reglează imunitatea testiculară pentru a proteja mediul spermatogen. Factorii, care dăunează MI influențează negativ, de asemenea, funcția reproductivă masculină, cu toate acestea, mecanismul aferent rămâne puțin cunoscut [6]. De asemenea, nu sunt înțelese pe deplin mecanismele biochimice, asociate cu dieta, implicate în modularea calității spermei [5]. Scopul lucrării a constat în elucidarea aspectelor comune ale dietei pentru ambele sisteme, deoarece înțelegerea factorilor, care contribuie la afectarea MI și ca urmare la scăderea fertilității masculine este necesară pentru diminuarea impactului acestora.

MI joacă un rol major în sistemul endocrin reproductiv prin interacțiunea cu estrogenii, androgenii, insulina și alți hormoni. Dezechilibrul compoziției MI poate duce la mai multe boli și afecțiuni ale sistemului endocrin [17]. Metabolismul estrogenului și androgenului a fost raportat a fi legat de microbiomul intestinal și deoarece este implicat în procesul de excreție și circulație a hormonilor sexuali, a fost sugerat conceptul de „*microgenderome*”, care indică impactul hormonului sexual asupra MI [8]. Vasele de sânge din testicul transportă substanțele nutritive, inclusiv cele sintetizate sau metabolizate de MI, de la sistemul digestiv la interstițiul testicular prin tubii seminiferi contorți prin celulele Sertoli și conexiunile lor intercelulare. Nutrienții precum vitaminele și mineralele sintetizate sau metabolizate de MI sunt esențiale pentru testicule. Iar microbiota modificată poate schimba structura și funcția nutrițională inițială a testiculului [6]. O importanță deosebită, astfel, o capătă factorii extrinseci cu caracter sanogen, care pe de o parte au impact pozitiv asupra MI, iar aceasta la rândul său asupra sistemului reproducător, iar pe de altă parte influențează direct asupra acestui sistem. În continuare, au fost elucidate componentele dietei, care au un impact sanogen comun pentru bacteriocenoza intestinală și sistemul reproducător. Dovezi recente sugerează, că fibrele alimentare pot furniza energie prin fermentația microbiană intestinală și pot ameliora funcția reproductivă, flora intestinală și imunitatea [18]. Un alt aspect îl constituie complexitatea compoziției monozaharidelor în diferiți glicani din dietă, care induce răspunsul microbiotei dominante și, astfel modulează echilibrul de fermentație dintre carbohidrați și proteine [29].

Efectul prebiotic este unul dintre cele mai bine studiate aspecte ale bioactivității carbohidraților din dietă. Speciile bacteriene benefice din genurile *Lactobacillus* și *Bifidobacterium*, fermentează aceste prebiotice și produc acizi grași cu lanț scurt (SCFA) [30]. Principalele moduri prin care MI afectează dezvoltarea și funcția sistemului reproducător includ: furnizarea de nutrienți precum SCFA, vitamine și minerale pentru a transforma funcția și starea de expresie a genelor a sistemului reproducător, reglarea micromediului imunitar testicular, controlând procesele fiziologice prin transducția semnalului și afectând nivelurile hormonale [10, 27]. Astfel, hrănirea selectivă a acestor specii poate îmbunătăți sănătatea gastrointestinală a gazdei și funcția sistemului reproducător. Este demonstrat, că consumul de acizi grași polinesaturați (AGPN) omega-3, care reprezintă duce la o creștere a bacteriilor producătoare de butirat, o creștere a speciilor de *Bifidobacterium* și *Lactobacillus*, urmată de producția concomitentă de SCFA [26], pe de altă parte, în literatura de specialitate este discutată influența acestor molecule asupra sănătății reproductive masculine umane și posibilele lor implicări, inclusiv în dereglarea echilibrului oxidativ-antioxidant. O importanță deosebită prezintă moleculele conținute în membrana spermatozoizilor sau în plasma seminală, cum ar fi AGPN, inclusiv acizii grași omega-3 (acizii docosahexaenoic (DHA), eicosapentaenoic (EPA) și omega-6 (acidul arahidonic) și derivații acestora (prostaglandine, leucotrieni, endocannabinoizi, izoprostani), care sunt vulnerabili la efectele stresului oxidativ (SO). Spermatozoizii sunt deosebit de sensibili la modificările micromediului lor – plasma seminală, compusă printre altele, dintr-un spectru larg de acizi grași, inclusiv PUFA omega-3 și omega-6. Numărul mare de legături duble de carbon din acești acizi îi face susceptibili la deteriorare de către speciile reactive de oxigen (ROS). Mai multe studii au demonstrat diferențe în conținutul de AGPN din membrana spermatozoidală, plasma seminală și materialul seminal între bărbații fertili și infertili, indicând faptul, că SO poate fi cauza acestor modificări. Conținutul total de AGPN și AGPN omega-3, în special a DHA din plasma seminală și din ejaculatul este redus în membranele spermatozoizilor pacienților cu diferite tulburări de fertilitate, ceea ce se corelează negativ cu motilitatea, concentrația și morfologia normală a acestora [20]. Conform unor autori, dieta veganilor și vegetarienilor are impact sanogen, deoarece se caracterizează printr-o diversitate mai mare a MI în comparație cu cea a omnivorilor, iar nivelul unor unități taxonomice protectoare sunt crescute. Dietele pe bază de plante au efecte

benefice asupra compoziției MI pe termen scurt până la moderat, comparativ cu dietele convenționale la participanții sănătoși, precum și la pacienții cu unele maladii [23]. Privind impactul dietei vegetariene asupra calității spermei, a nivelului hormonilor sexuali și a fertilității, o meta-analiză indică faptul, că nu au existat diferențe semnificative în parametrii de calitate a spermei între vegetarieni și omnivori; cu toate acestea, femeile vegetariene au prezentat niveluri mai mici de estronă în plasmă, iar vegetarienii de sex masculin au prezentat niveluri mai mari de *Sex Hormone Binding Globuline* (SHBG), în comparație cu omnivorii [16]. Numeroase studii au cercetat asocierea dietei mediteranene (DM) cu sănătatea umană, dezvăluind proprietățile sale benefice datorită polifenolilor, care fiind componente bioactive ale alimentelor acestei rații interacționează cu MI, modificând biodisponibilitatea fibrei – principala sursă de energie pentru fermentația în colon [14]. DM este considerată o dietă profertilitate, deoarece include cantități mari de produse integrale, fructe și legume, ulei de măsline și nuci, care au un mare potențial de a crește fertilitatea. Există numeroase beneficii ale DM bazate, în special, pe efectele sale antioxidante, antiinflamatorii și de reducere a lipidelor [21]. Dieta pe bază de plante cu indice glicemic scăzut are un efect pozitiv, în special, când se bazează pe modele alimentare mediteraneene: abundență în antioxidanți, proteine vegetale, fibre, acizi grași AGPN, omega-3, vitamine și minerale. S-a demonstrat, că această dietă protejează împotriva bolilor cronice asociate cu SO, care este argumentată și prin succesul apariției sarcinii [9]. Antioxidanții naturali aplicați ca aditivi alimentari pot ameliora sănătatea, crescând rezistența organismului la stresul mediului. Algele marine – roșii, maro și verzi conțin o multitudine de substanțe biologic active, inclusiv compuși fenolici, polizaharide, pigmenți, vitamine, micro- și macroelemente, proteine cunoscute pentru activitatea lor antioxidantă, care pot ajuta la menținerea unui statut redox adecvat și prezintă multiple efecte privind îmbunătățirea productivității. Suplimentarea cu alge marine în dieta animalelor poate stimula activitatea antioxidantă, imunitatea și mediul intestinal [13]. Pe de altă parte, celuloza din algele marine *Macrocystis Pyrifera*, reglează tulburările MI, induse de dieta bogată în grăsimi și glucide *high fat-sugar diet* (HFSD), deoarece posedă potențial de modulare a MI și influențează obezitatea indusă de HFSD și sindromul metabolic, fapt demonstrat la șoareci [22]. Postul intermitent poate influența compoziția și funcția microbiomului intestinal. Diferite studii argumentează utilizarea postului intermitent pentru impactul său asupra

compoziției/funcției MI și, în consecință, asupra proceselor fiziopatologice generale ale gazdei. Practica postului intermitent la șobolanii Wistar masculi de 12 luni a dus la creșterea diversității alfa și la stabilizarea raportului *Firmicutes* și *Bacteroidetes*, ceea ce indică impactul lui sanogen [24]. Dacă pentru MI postul intermitent are un caracter sanogen, în ceea ce privește hormonii sexuali masculini, postul intermitent a redus nivelul de testosteron la bărbații tineri activi fizic, dar nu a afectat concentrațiile de SHBG. Interesant este, că masa și forța musculară nu au fost afectate negativ de aceste reduceri ale testosteronului, dar la interpretarea acestor date este important de luat în considerare numărul mic de studii efectuate la această temă [2]. Astfel, în pofida faptului, că efectele dietetice sunt observate într-o serie de trăsături morfologice testiculare și spermatozoide, influența relativă a conținutului și calității proteinelor, grăsimilor, carbohidraților și interacțiunilor acestora diferă în funcție de mai mulți factori. Un studiu a arătat, că dieta cu conținut scăzut de proteine a provocat reduceri semnificative ale greutateii corporale, testiculelor, epididimului și veziculelor seminale, testosteronului seric și concentrației de FSH la șobolani, ceea ce denotă, că consumul suboptim de proteine reduce funcția gonadală și endocrină și, în consecință, poate provoca infertilitatea masculină [1]. În același timp, dezechilibrul în aportul de proteine/aminoacizi duce la perturbarea compoziției florei intestinale, fapt, care poate duce la boli gastrointestinale [25]. Privind efectul lipidelor asupra acestor două sisteme, a fost depistat, că grăsimea alimentară are o influență pozitivă asupra motilității spermatozoizilor și asupra capacității antioxidante, dar diferă la dieta bogată în grăsimi, în care conținutul de calorii nu este controlat [3]. Pe când dietă săracă în fibre și bogată în grăsimi (în principal acizi grași saturați) este asociată cu o diversitate mai scăzută a MI. Date interesante au fost obținute de unii autori, privind dieta cetogenă, care are efect dissanogen în raport cu MI, provocând reducerea persistentă a abundenței *Bifidobacterium* [19]. La general, dieta cetogenă acționează ca un „comutator” metabolic, care determină dezvoltarea cetozei, deoarece grăsimea este folosită ca sursă primară de energie, în locul carbohidraților. Unele studii au demonstrat, că corpii cetonici sunt utilizați ca sursă de energie pentru mișcarea spermatozoizilor, iar dieta cetogenă restabilește motilitatea spermatozoizilor, procentul de spermatozoizi cu o morfologie normală și maturarea celulelor spermatogene la șoarecii hrăniți cu o dietă bogată în grăsimi și colesterol (HFC), chiar dacă nu a existat o creștere substanțială a nivelurilor de

testosteron [11]. Au fost investigate efectele dietei cetogene în sensibilitatea la toxine a testiculelor, indusă de glutamatul monosodic (MSG), care este o componentă majoră a multor proteine, cum ar fi laptele, carnea, peștele și unele legume. Acesta poate provoca modificarea statusului redox, reducerea glicogenului testicular, scăderea nivelului de oxid de azot și modificarea profilului lipidic. S-a constatat, că dieta cetogenă a îmbunătățit parametrii biochimici ai șobolanului, precum și indicii funcționali testiculari incluzând: fosfatază alcalină, fosfatază acidă, colesterol, proteine, glicogen și profilul lipidic testicular [7].

Consumul pe scară largă de băuturi alcoolice în rândul populației globale este un factor alimentar cu potențiale efecte asupra ecosistemului intestinal și a sistemului reproducător. Mai exact, un consum abuziv și de durată al alcoolului poate duce la disbioză, asociată cu modificarea creșterii bacteriene: scăderea *Bacteroidete* și creșterea *Proteobacteria Enterococacceae* și *Streptococacceae*, acestea fiind asociate cu procesele inflamatorii [4]. Cu toate acestea, consumul moderat de băuturi fermentate, care conțin microorganisme benefice, compuși bioactivi și cantități mici de alcool poate avea alte efecte, potențial sănătoase, asupra MI și producției de metaboliți. În rezultatul unei meta-analize s-a constatat, că consumul de alcool a redus volumul de spermă în timpul fiecărei ejaculări. Însă nu au existat asocieri semnificative cu densitatea, mobilitatea și numărul normal și anormal de spermatozoizi din această analiză. În plus, consumul de alcool a scăzut enzimele antioxidante din spermă, dar nu a avut niciun efect asupra fragmentării ADN-ului spermatozoid. În cele din urmă, rezultatele au arătat o scădere a nivelurilor generale de testosteron, hormonul foliculostimulant și luteinizant. Grupul cu consum moderat de alcool (mai puțin de 7 unități/săptămână) nu a suferit nicio modificare a indicelui materialului seminal. Între timp, în grupul cu consum mai mult de 7 unități/săptămână s-a depistat afectarea indicelui seminal și a hormonilor sexuali, în special, prin creșterea estradiolului. Astfel, consumul exagerat de alcool a afectat volumul spermei și hormonii de reproducere antioxidanți, afectând astfel negativ funcția reproductivă masculină. Iar consumul intens și cronic de alcool (>20-25 de unități/săptămână) afectează negativ spermatogeneza și parametrii spermei, inclusiv motilitatea, morfologia și concentrația spermatozoidilor [15]. Astfel, consumul moderat și sporadic de alcool nu manifestă un efect nedorit asupra calității spermei; totuși, consumul

regulat și excesiv are ca rezultat înrăutățirea atât a morfologiei, cât și a volumului spermei.

Astfel, au fost identificate aspectele sano- și dissanogene ale dietei, comune pentru microbiocenoza intestinală și sistemul reproducător masculin. Suplimentarea dietei cu acizi grași nesaturați are un impact sanogen asupra MI, deoarece creștere abundența speciilor de *Bifidobacterium* și *Lactobacillus*, urmată de producția concomitentă de SCFA, precum și îmbunătățește calitatea spermei. În special AGPN omega-3, determină o creștere a metabolismului energetic mitocondrial și o reducere a daunelor oxidative. DM, datorită polifenolilor, facilitează fermentația în colon, iar efectele sale antioxidante, antiinflamatorii și de reducere a lipidelor protejează împotriva infertilității masculine. Efectele dissanogene asupra MI și a funcției reproductive masculine sunt asociate dietelor bogate în acizi grași saturați și sărace în AGPN, ceea ce afectează negativ diversitatea microbială în intestin și calitatea spermei. Dieta occidentală este considerată un factor de risc pentru echilibrul MI și, în special, pentru fertilitatea masculină. Sunt un grup de compuși ai dietei de exemplu polifenoli naturali, care afectează diferențial (pozitiv sau negativ) funcția mitocondrială, în funcție de concentrația lor. Carbohidrații și proteinele sunt, de asemenea, modulatori nutriționali ai SO și a nivelului de testosteron, care sunt strict legate de funcția mitocondrială a spermatozoizilor, un element-cheie pentru calitatea spermei. Impactul dietelor vegetariene este benefic pentru MI, dar controversat în păstrarea calității spermei. Compușii dietei cu caracter sanogen privind MI, manifestă concomitent un impact pozitiv asupra sistemului reproducător, iar cei cu caracter dissanogen contribuie la afectarea MI și la scăderea fertilității masculine. Cunoașterea lor este crucială pentru furnizarea ulterioară de noi strategii preventive, care ar contribui la menținerea și fortificarea sănătății ambelor sisteme și la minimizarea impactului factorilor dissanogeni.

Bibliografie

1. Ajuogu P. et al. The effect of dietary protein intake on factors associated with male infertility: A syst literature review and meta-analysis of animal clinical trials in rats. In: *Nutrition and Health*. 2020. 26(1):53-64.
2. Cienfuegos S., Corapi S., Gabel K. et al. Effect of Intermittent Fasting on Reproductive Hormone Levels in Females and Males: A Review of Human Trials. In: *Nutrients*. 2022 Jun 3. 14(11):2343.

3. Crean A.J, Afrin S., Niranjan H. et al. Male reproductive traits are differentially affected by dietary macronutrient balance but unrelated to adiposity. In: *Nat Commun.* 2023 May 4. 14(1):2566.
4. Day A.W., Kumamoto C.A. Gut Microbiome Dysbiosis in Alcoholism: Consequences for Health and Recovery. In: *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2022. 12:840164
5. Ferramosca A., Zara V. Diet and Male Fertility: The Impact of Nutrients and Antioxidants on Sperm Energetic Metabolism. In: *International Journal of Molecular Sciences.* 2022. 23(5):2542.
6. Hui Cai, Xuanhong Cao, Dezhe Qin et al. Gut microbiota supports male reproduction via nutrition, immunity, and signaling. In: *Front. Microbiol.*, 18 August 2022.
7. Kayode O.T., Rotimi D.E., Kayode A.A. et al. Monosodium Glutamate (MSG)-Induced Male Reproductive Dysfunction: A Mini Review. In: *Toxics.* 2020 Jan 22. 8(1):7.
8. Yoon K., Kim N. Roles of Sex Hormones and Gender in the Gut Microbiota. In: *J Neurogastroenterol Motil.* 2021; 27(3): 314-325.
9. Lakoma K. et al. The Influence of Metabolic Factors and Diet on Fertility. *Nutrients.* 2023. 15(5):1180.
10. Li X., Cheng W., Shang H. et al. The interplay between androgen and gut microbiota: Is there a microbiota-gut-testis axis. In: *Reprod. Sci.* 2022. 29: 1674-1684.
11. Liu C.Y., Chang T.C., Lin S.H. et al. Is a Ketogenic Diet Superior to a High-Fat, High-Cholesterol Diet Regarding Testicular Function and Spermatogenesis? In: *Front Nutr.* 2022 Feb 10. 9:805794.
12. Ma X., Wu L., Wang Y. et al. Diet and human reproductive system: Insight of omics approaches. In: *Food Sci Nutr.* 2022 Mar 21;10(5):1368-1384.
13. Michalak I., Tiwari R., Dhawan M. et al. Antioxidant effects of seaweeds and their active compounds on animal health and production – a review. In: *Vet Q.* 2022 Dec. 42(1):48-67.
14. Nova E., Gómez-Martínez S., González-Soltero R. The Influence of Dietary Factors on the Gut Microbiota. In: *Microorganisms.* 2022. Jul 7. 10(7):1368.
15. Nguyen-Thanh T., Hoang-Thi A.P., Anh Thu D.T. Investigating the association between alcohol intake and male reproductive function: A current meta-analysis. In: *Heliyon.* 2023 Apr 24. 9(5):e15723.
16. Samimisedeh P. et al. The impact of vegetarian diet on sperm quality, sex hormone levels and fertility: a systematic review and meta-analysis. In: *JHND.* Vol.37. Iss1 February 2024. p. 57-78.
17. Qi X., Yun C., Pang Y. et al. The impact of the gut microbiota on the reproductive and metabolic endocrine system. In: *Gut Microbes.* 2021 Jan-Dec. 13(1):1-21.

18. Qin F., Wei W., Gao J. *et al.* Effect of Dietary Fiber on Reproductive Performance, Intestinal Microorganisms and Immunity of the Sow: A Review. In: *Microorganisms*. 2023 Sep 12. 11(9):2292.
19. Rew L., Harris M.D., Goldie J. The ketogenic diet: its impact on human gut microbiota and potential consequent health outcomes: a syst literature review. In: *Gastr Hepatol Bed Bench*. 2022. 15(4):326-342.
20. Rodak K., Kratz E.M. PUFAs and Their Derivatives as Emerging Players in Diagnostics and Treatment of Male Fertility Disorders. In: *Pharmaceuticals*. 2023. 16(5):723.
21. Salas-Huetos A., James E. R., Aston K. I. *et al.* Diet and sperm quality: Nutrients, foods and dietary patterns. In: *Reproductive Biology*. 2019. 19(3): 219-224.
22. Tang S., Dong X., Ma Y. *et al.* Highly crystalline cellulose microparticles from dealginated seaweed waste ameliorate high fat-sugar diet-induced hyperlipidemia in mice by modulating gut microbiota. In: *International J of Biol Macromol*. Vol 263. Part 2. April 2024. 130485.
23. Sidhu SRK., Kok C.W., Kunasegaran T. *et al.* Effect of Plant-Based Diets on Gut Microbiota: A Systematic Review of Interventional Studies. In: *Nutrients*. 2023 Mar 21. 15(6):1510.
24. Teker H.T., Ceylani T. Intermittent fasting supports the balance of the gut microbiota composition. In: *Int Microbiol*. 2023 Jan. 26(1):51-57.
25. Wu L. *et al.* Mutual interaction between gut microbiota and protein/amino acid metabolism for host mucosal immunity and health. In: *Anim Nutr*. 2021 Mar. 7(1):11-16.
26. Yawei Fu, Yadong Wang, Hu Gao *et al.* Associations among Dietary Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids, the Gut Microbiota, and Intestinal Immunity. In: *Mediators of Inflammation*. Jan 2021. vol 2021. 11 pag.
27. Zhang T., Sun P., Geng Q. *et al.* Disrupted spermatogenesis in a metabolic syndrome model: The role of vitamin A metabolism in the gut-testis axis. In: *Gut*. 2022. 71: 78-87.
28. Zhaoxi L. *et al.* A review of the interaction between diet composition and gut microbiota and its impact on associated disease. In: *Journal of Future Foods*. vol. 4. Iss 3. 2024. p. 221-232.
29. Zhao Y. *et al.* Different Dietary Carbohydrates Unequally Drive Gut Microbiota and Modulate Metabolites: A Comparative Assessment of in Vitro Gut Fermentation. 2024. <https://ssrn.com/abstract=4773132>.
30. Zhili H.E. *et al.* Anti-obesity effects of *Bifidobacterium lactis* YGMCC2013 by promoting adipocyte thermogenesis and beige remodelling in association with gut microbiota. In: *J of Funct Foods*. 2024.

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