IMPACTUL SANO- ȘI DISSANOGEN AL DIETEI ASUPRA HOMEOSTAZIEI MICROBIOTEI INTESTINALE ȘI RELAȚIA ACESTEIA CU METABOLISMUL AMINOACIZILOR

THE HEALTHY AND DISSANOGENIC IMPACT OF THE DIET ON THE HOMEOSTASIS OF THE INTESTINAL MICROBIOTA AND ITS RELATIONSHIP WITH AMINO ACID METABOLISM

CZU: 613.2:612.015.1:616.34:661.745 **https://doi.org/10.59295/spd2024n.40**

Ana LEORDA,
ORCID: 0000-0002-2923-8843
e-mail: leorda-ana64@mail.ru
Institutul de Fiziologie și Sanocreatologie, Universitatea de Stat din Moldova
Svetlana GARAEVA,
ORCID: 0000-0002-9257-5818
e-mail: garaeva.47@mail.ru
Institutul de Fiziologie și Sanocreatologie, Universitatea de Stat din Moldova
Dorina TOLSTENCO,
ORCID: 0000-0001-5644-6114
e-mail: tolstencodorina@gmail.com
Institutul de Fiziologie și Sanocreatologie, Universitatea de Stat din Moldova

Summary. *Despite extensive scientific evidence supporting the relationship between dietary factors and gut microbiota composition and function, the underlying mechanisms and their potential impact are far from clear. Thus, the paper aim is to elucidate the components of the diet with a sanogenic and dissanogenic impact on the intestinal microbiota and its relationship with amino acid metabolism. Food intake has an indisputable impact on the development of the intestinal microbiota. The individual intestinal microbiota, while remaining relatively stable in a healthy organism, can vary qualitatively and quantitatively under of internal and external factors influence. The diet protein component targeted modification can regulate the functioning of microbial populations, which determines the sanogenicity of the body's homeostasis.*
Keywords**:** *amino acids, diet, homeostasis, intestinal microbiota*.

Rezumat. *În pofida dovezilor științifice extinse, care susțin relația dintre factorii alimentari și compoziția și funcția microbiotei intestinale, mecanismele care stau la baza și impactul lor potențial sunt departe de a fi clare. Astfel, lucrarea urmărește elucidarea componentelor dietei cu impact sanogen și dissanogen asupra microbiotei intestinale și relația acesteia cu metabolismul aminoacizilor. Aportul alimentar are un impact incontestabil asupra dezvoltării microbiotei intestinale. Microbiota intestinală individuală, deși rămâne relativ stabilă la organismul sănătos, poate varia calitativ și cantitativ sub influența factorilor interni și externi. Modificarea direcționată a componentei proteice a dietei poate regla funcționarea populațiilor microbiene, ceea ce determină sanogenitatea homeostaziei organismului.*
Cuvinte-cheie**:** *aminoacizi, dietă, homeostazie, microbiotă intestinală****.***

INTRODUCERE

Dieta este unul din factorii-cheie, care determină variabilitatea microbiană ceea ce constituie o verigă între ația alimentară și sănătatea omului. Dietele de lungă durată sunt asociate cu o modificare dinamică a componenței și activității metabolice a microbiotei intestinale (MI), pe când cele de scurtă durată nu provoacă schimbări semnificative în ecosistemul intestinal [1]. Compoziția dietei este cel mai important factor extrinsec, care influențează diferențele individuale în microbiotă, dar genetica și variațiile fiziologice corespunzătoare pot juca, de asemenea, un rol în constituirea microbiomului, ambele fiind încă puțin înțelese [2]. Pentru aceasta este necesar de a implica volume mari de date omice în funcție de problemele studiate, ceea ce este destul de dificil de realizat. În ciuda dovezilor științifice vaste, care susțin relația dintre factorii alimentari și compoziția și funcția MI, mecanismele care stau la baza și impactul lor potențial sunt departe de a fi clare [3, 4]. Astfel, scopul lucrării constă în elucidarea componentelor dietei cu impact sanogen și cu cel dissanogen asupra MI și relația acesteia cu metabolismul aminoacizilor (AA).

Reieșind din scopul studiului, am realizat analiza literaturii moderne de specialitate pentru a elucida impactul diverselor componente ale ației alimentare asupra conținutului cantitativ și calitativ al MI, cu influență sanogenă sau dissanogenă asupra organismului-gazdă.

REZULTATE ȘI DISCUȚII.

Fibrele fermentabile, cunoscute sub numele de carbohidrați accesibili pentru microbiotă *microbiota-accessible carbohydrates* (MAC), sunt ușor fermentate de bacteriile din colon și au ca rezultat producerea de acizi grași cu lanț scurt (SCFA), care includ acetat, propionat și butirat. S-a constatat, că creșterea conținutului de inulină în ația alimentară scade abundența genului *Bilophila,* asociată cu materii fecale moi, fapt necesar în cazul constipației. Cu toate acestea, creșterea conținutului fibrelor din dietă poate să nu fie adecvată în unele tulburări digestive, cum ar fi sindromul colonului iritabil (SCI). La acest grup de pacienți, dieta cu conținut scăzut de oligozaharide fermentabile, dizaharide, monozaharide și polioli *Fermentable Oligosaccharides, Disaccharides, Monosaccharides And Polyols* (FODMAP) contracarează dezechilibrul MI și, în special, restabilește nivelurile de *Bifidobacterium* [5]. La persoanele sănătoase, FODMAP-urile trec prin intestin fără prea multe consecințe. Dar la persoanele cu SCI malabsorbția acestora provoacă reacții severe cum ar fi diaree, constipație, balonare, flatulență, dureri și disconfort abdominal. Reducerea consumului de alimente bogate în FODMAP-uri până la un nivel sanogen (mai ușor de tolerat de organism) poate ajuta la diminuarea simptomelor supărătoare ale SCI. Unii autori au identificat carbohidrații din dietă, care modulează MI și exercită astfel activitate prebiotică, determinată de structura lor eterogenă. Pentru a explora corelația dintre profilul monozaharidelor și capacitatea de fermentație intestinală a diferiților glicani, au fost efectuate evaluări ale fermentației intestinale a

unor oligozaharide și polizaharide. S-a constatat, că complexitatea compoziției monozaharidelor în diferiți glicani din dietă induce răspunsul microbiotei dominante și astfel modulează echilibrul de fermentație dintre carbohidrați și proteine, promovând o înțelegere profundă a relației structură-fermentare [6]. Intoleranța autoimună la gluten sau boala celiacă (BC) afectează milioane de oameni din întreaga lume și a fost asociată cu compoziția și metabolismul MI. O dietă fără gluten poate ameliora tabloul clinic, însă faptul, că la copiii cu BC, care urmează un regim alimentar de excludere a glutenului, persistă disbioza intestinală argumentează necesitatea unor terapii adjuvante. Forma activă a BC este asociată cu niveluri crescute de *Bacteroides*, *Escherichia* și *Prevotella*, iar lacto- și bifidobacteriile se găsesc în concentrații reduse. La adulții cu BC probioticele, prebioticele și transplantul de microbiotă fecală și-au demonstrat eficacitatea în restabilirea eubiozei MI [7]. Dieta specifică cu carbohidrați (DSC) se bazează pe presupunerea, că unii carbohidrați (dizaharide și polizaharide), la o digestie și absorbție insuficientă, provoacă în intestin creșterea bacteriilor condiționat patogene, care nu numai că schimbă compoziția calitativă și cantitativă a MI, dar și contribuie la menținerea procesului inflamator în mucoasa intestinală. De aceea, DSC exclude carbohidrații complecși și restricționează carbohidrații simpli, cum ar fi glucoza, fructoza și galactoza. Însă această dietă este dificil de urmat pe termen lung, din acest motiv a fost studiată în special în perioada de acutizare a bolii inflamatorii intestinale. Au fost investigate efectele celulozei din alge marine *Macrocystis Pyrifera*, asupra tulburărilor MI, induse de dieta bogată în grăsimi și glucide *high fat-sugar diet* (HFSD) la șoareci și mecanismele potențiale. Administrarea acesteia a restabilit parțial structura și compoziția MI modificate de HFSD, scăzând substanțial raportul *Firmicutes*/ *Bacteroidetes* și crescând considerabil abundența relativă de *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Oscillospira*, *Bacteroides* și *Akkermansia*, ceea ce a contribuit la îmbunătățirea producției de SCFA [8]. Cantitatea și calitatea grăsimilor alimentare influențează, de asemenea, compoziția MI. O dietă săracă în fibre și bogată în grăsimi, prezintă model care ar putea fi considerat ca predictori timpurii ai bolilor inflamatorii. O dietă bogată în grăsimi saturate a fost asociată unor taxoni bacterieni (*Anaerotruncus, Lachnospiraceae, Flavonifractor, Campylobacter, Erysipeltrichaceae* și *Eisenbergiella*) [9]. S-a constatat, că dietele bogate în grăsimi la adulții sănătoși cresc nivelurile speciilor *Alistipes* și *Bacteroide* și scad prezența *Faecalibacterium*. Cu toate acestea, o dietă foarte săracă în carbohidrați și bogată în grăsimi a fost propusă de unii autori pentru a trata epilepsia refractară și potențial pentru utilizare în tratamentul obezității și altor tulburări metabolice. Cu toate acestea, se cunoaște încă puțin despre impactul său asupra MI. Dimpotrivă, consumul de PUFA omega-3 duce la o creștere a bacteriilor producătoare de butirat, o creștere a speciilor de *Bifidobacterium* și *Lactobacillus,* urmată de producția concomitentă de SCFA. Microbiota veganilor și vegetarienilor se caracterizează printr-o diversitate mai mare în comparație cu omnivorii, iar nivelul unor unități taxonomice cunoscute a fi protectoare, cum ar fi: *Bacteoridetes*, *Prevotella* și *Roseburia,* sunt crescute. Dieta mediteraneană constă în principal din legume, cereale nerafinate, fructe, leguminoase, pește și ulei de măsline, este combinată

cu un consum moderat de ouă, carne de pasăre, produse lactate și prevede un consum redus de zaharuri rafinate și carne roșie. De asemenea, include un mic consum zilnic de vin roșu, care conține polifenoli. Aceștea sunt componente bioactive ale alimentelor care interacționează cu MI, modificând biodisponibilitatea fibrei – principala sursă de energie pentru fermentația în colon. De asemenea, s-a demonstrat, că ciocolata bogată în polifenoli și anumite fructe cresc conținutul bifidobacteriilor fecale. În plus, un studiu pe 147 de adulți sănătoși denotă, că o clasă de polifenoli neextractabili au o corelație semnificativă cu nivelurile de *Bacteroides-Prevotella-Porphyromonas* și *Bifdobacterium* din fecale [10]. Astfel, aportul de polifenoli macromoleculari au un efect sanogen, deoarece contribuie la modularea MI prin creșterea nivelurilor anumitor microorganisme intestinale cu beneficii dovedite pentru sănătate. Obezitatea, o provocare globală pentru sănătatea publică, este strâns asociată cu modificările MI. Efectul sanogen al unor probiotice incluse în dietă, este asociat cu potențialul lor de a preveni obezitatea, dar eficacitatea lor poate varia în funcție de tulpina specifică. [11]. În alt studiu au fost investigate mecanismele anti-obezitate ale fibrelor alimentare totale *total dietary fiber* (TDF), *rice bran insoluble dietary fiber* (RIDF), *rice bran soluble dietary fiber* (RSDF), care denotă, că RIDF a fost implicat în metabolismul lipidelor prin metabolismul alaninei, aspartatului și glutamatului și a prezentat un efect de reglementare mai favorabil asupra MI. În schimb, RSDF a afectat căile metabolice dominate de triptofan și metabolismul colesterolului și a excelat în ameliorarea imunitară și inflamatorie. RDF a integrat tendințe similare RIDF și RSDF în raport cu MI și expresia genelor hepatice [12]. În ceea ce privește proteinele și componentele lor – AA, sursa și disponibilitatea acestora pentru a fi digerați sunt indicii importanți în determinarea compoziției MI [13]. O dietă bogată în proteine animale pe termen lung este asociată cu abundența de *Alistipes*, *Bilophila* și *Bacteroides* și cu niveluri scăzute de *Roseburia*, *Eubacterium rectale* și *Ruminococcus bromii*. Când sursa de proteine o constituiau preponderant plantele, s-a observant creșterea abundenței lacto- și bifidobacteriilor, precum și a producției de SCFA [14]. Unii autori oferă dovezi concludente, privind reducerea persistentă a multiplicării *Bifidobacterium* după aderarea la dieta keto. În rezultat, s-a constatat o dezvoltare redusă de bacterii producătoare de butirat *Firmicutes*, deși alte studii extinse indică faptul că acest lucru poate fi limitat în timp. Această dietă are un impact dissanogen, deoarece provoacă reducerea persistentă a abundenței bifidobacteriilor, iar acest lucru reprezintă potențiale riscuri privind obezitatea și DZT2 [15]. S-a demonstrat, că proteinele/aminoacizii din dietă au un impact semnificativ asupra profilului și funcționării MI. Microbii intestinali, la rândul său, pot realiza o relație reciprocă cu gazda, facilitând cursul digestiei și absorbției proteinelor/aminoacizilor. AA, fie din dietă, fie produși de gazdă, pot furniza hrană pentru flora intestinală și pot susține sinteza proteinelor. Un dezechilibru în aportul de proteine/aminoacizi duce la un dezechilibru în compoziția florei intestinale, care poate provoca boala inflamatorie intestinală, SCI sau alte boli gastrointestinale [16]. Catabolismul aminoacizilor aromatici de către microbiomul intestinal produce numeroși metaboliți care pot regla răspunsurile imune, metabolice și neuronale [17, 18]. Cercetă-

rile cu implicarea animalelor au demonstrat, că triptofanul (Trp) reglează compoziția și metabolismul MI. Mărirea concentrației de Trp a crescut utilizarea lizinei, metioninei, triptofanului, asparaginei/aspartatului, glutaminei/glutamatului, concomitent a crescut producția de glicină și taurină în cazul *Lactobacillus amylovorus*. În schimb, concentrația crescută de Trp a scăzut utilizarea leucinei, fenilalaninei și serinei și a crescut utilizarea argininei și producția de ornitină și glicină în cazul *Limosilactobacillus mucosae* [19]. Au fost obținute dovezi, care demonstrează, că AA ar putea funcționa ca o nouă clasă de prebiotice bazată pe: modularea compoziției MI; utilizarea AA de către bacteriile intestinale selective și transformarea în metaboliți bioactivi; impactul pozitiv asupra sănătății gazdei. Diversitatea chimică a AA duce la producerea de metaboliți bacterieni multipli cu activități biologice largi care ar putea media proprietățile lor prebiotice. Impactul sanogen al dietei în acest caz este bazat pe efectele sinergice ale administrării concomitente de AA cu bacterii probiotice, iar AA pot fi utilizați pentru a proiecta noi simbiotice. Însă în acest caz însă există dificultatea de a aduce AA la MI pentru a ocoli absorbția în intestinul subțire. Rația alimentară cu conținut înalt de lipide și scăzut de glucide, comparativ cu dieta fără restricționarea ultimelor, crește metabolismul AA, ceea ce provoacă mărirea conținutului corpilor cetonici. Aceasta poate modifica componența și funcționarea MI, perturbând bilanțul markerilor proceselor inflamatorii [13]. Au fost aduse dovezi ale efectelor benefice pe termen scurt până la moderat ale dietelor pe bază de plante față de dietele convenționale (durata $\leq$ 13 luni) asupra compoziției MI la participanții sănătoși, precum și la pacienții obezi, cardiovasculari și cu artrită reumatoidă. S-au observat însă rezultate contradictorii pentru *Enterobacteriaceae*, la nivel de familie, și pentru *Faecalibacterium* și *Coprococcus*, la nivel de gen în compoziția MI. Relația dintre dietele pe bază de plante și microbiomul intestinal, alături de efectele metabolice și inflamatorii subiacente, rămâne totuși, în mare parte, neexplorată [20]. Dieta paleolitică modernă (MPD), caracterizată prin consumul de legume, fructe, nuci, semințe, ouă, pește și carne slabă, excluzând cerealele, produsele lactate, sarea și zahărul rafinat, a câștigat o atenție mare în ultimii ani datorită potențialelor și multiplelor sale beneficii pentru sănătate. Cu toate acestea, până în prezent se știe puțin despre impactul real al acestui model alimentar asupra MI și implicațiile sale asupra sănătății umane. Poate fi menționat aspectul sanogen al acestei diete, deoarece consumul de alimente pe bază de plante – deși cu excluderea cerealelor – împreună cu reducerea la minimum al aportului de alimente procesate, contribuie la restabilirea parțială a MI, dar trebuie precauție în cazul aderării la acest model alimentar pe termen lung [21]. Diferite studii argumentează utilizarea postului intermitent pentru impactul său asupra compoziției/funcției MI și, în consecință, asupra proceselor fiziopatologice generale ale gazdei. Există un număr tot mai mare de cercetări detaliate, care denotă că postul intermitent este în esență o activitate de detoxifiere, în special cel cu durata care depășește 16 ore, declanșează autofagia, începe la nivel celular și își continuă efectul de regenerare asupra tuturor țesuturilor și organelor. Practica postului intermitent a dus la creșterea diversității alfa, care exprimă o diversitate bacteriană semnificativă, stabilizarea rapoartelor *Firmicutes* și *Bacteroidetes* (F/B), și remodelarea

valorilor cu cea mai mare prevalență în toate etapele clasificării: familie, gen și specie. Programul respectiv de post intermitent are impact sanogen, deoarece contribuie la echilibrarea compoziției MI. În ceea ce privește studiile cu implicarea oamenilor s-a constatat, că la nivel de filum, *Firmicutes* și *Bacteroidetes* au crescut pe parcursul studiului, în timp ce 16 genuri de bacterii și-au modificat abundența ca răspuns la postul intermitent. Astfel, schemele de post au un impact pozitiv asupra diversității și abundenței MI și a biomarkerilor descriși în studiu, însă aceste modificări în componența MI fost studiate în perioade scurte și numărul unor reprezentanți ai MI revine la starea lor bazală în scurt timp după terminarea postului alimentar [22]. Toate ciclurile de consum limitat de proteine și grăsimi animaliere, conserve şi produse prăjite prevăd satisfacerea nevoilor în substanțe plastice, energetice si substanțe sanogene din contul tuturor tipurilor de cereale integrale, fructe și legume, utilizării produselor care sporesc funcția recreativă a organelor implicate în curățarea organismului, precum și a decocturilor din plante medicinale, cocktailuri sanogene de fructe-pomușoare-plante [23]. Asfel, aportul alimentar are un impact indiscutabil asupra conținutului cantitativ și calitativ al MI și poate avea un impact sano- sau dissanogen asupra organismului gazdă.

CONCLUZII

1. Microbiota individuală rămâne relativ stabilă la persoanele sănătoase de vârsta adultă, dar diferă între indivizi datorită influenței factorilor intin- și extrinseci.
2. Nu există o compoziție unică optimă a MI, deoarece aceasta este diferită pentru fiecare individ, iar datele disponibile sunt insuficiente pentru a stabili un model tipic al modificărilor MI induse de diferite abordări dietetice.
3. Au fost identificate componentele sanogene ale dietei, care asigură un echilibru sănătos gazdă-microbiotă, ceea ce asigură desfășurarea optimală a funcțiilor metabolice, iar modificarea direcționată a componentei proteice din dietă poate regla funcționarea populațiilor microbiene, ceea ce determină menținerea homeostaziei organismului în limite normale.

REFERINȚE

1. DAHL WJ, et al. Diet, nutrients and the microbiome. In: *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2020; 171:237-263.
2. ZHAOXI LIU, 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.
3. BERRY S.E., et al. Human postprandial responses to food and potential for precision nutrition *Nat. Med*., 26. 2020, p. 964-973.
4. NOVA E, et al. The Influence of Dietary Factors on the Gut Microbiota. In: *Microorganisms.* 2022 Jul 7;10(7):1368.

5. BARDACKE JA, et al. The Long-Term Effects of a Low-Fermentable Oligosaccharides, Disaccharides, Monosaccharides, and Polyols Diet for Irritable Bowel Syndrome Management. In: *Curr Dev Nutr*. 2023 Sep 6;7(10):101997.
6. 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.*
7. LUPU, V. și a. Microbiomul intestinal: noi perspective în boala celiacă. În: Actualități în pediatrie și impactul imunizării asupra morbidității și mortalității copiilor în RM. Chişinău: Taicom, 2023, p. 85-86.
8. SHIYING TANG, 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 Journal of Biological Macromolecules, vol 263, 2024, 130485.
9. BAILÉN M., et al. Microbiota Features Associated with a High-Fat/Low-Fiber Diet in Healthy Adults. In: Front. Nutr.2020; 7:583608.
10. GUTIÉRREZ-DÍAZ I., et al. New Players in the Relationship between Diet and Microbiota: The Role of Macromolecular Antioxidant Polyphenols. In: *Eur. J. Nutr.* 2021; 60:1403-1413.
11. ZHILI HE, 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.
12. BING ZHENG, et al. Exploring and comparing the anti-obesity mechanisms of defatted rice bran total dietary fiber, insoluble dietary fiber, and soluble dietary fiber based on multi-omics technologies. In: *Food Frontiers.* 2024, p.1-14.
13. КОБЕЛЬКОВА И.В., КОРОСТЕЛЕВА М.М. Влияние основных пищевых веществ на состав кишечного микробиома и оптимизацию адаптационного потенциала спортсмена В: *Наука и спорт: современные тенденции*. 2022. №2, с.15-26.
14. DOSTAL WEBSTER A., et al. Influence of Short-Term Changes in Dietary Sulfur on the Relative Abundances of Intestinal Sulfate-Reducing Bacteria. In: *Gut Microbes.* 2019; 10:447-457.
15. REW L, et al. The ketogenic diet: its impact on human gut microbiota and potential consequent health outcomes: a systematic literature review. In: *Gastroenterol Hepatol Bed Bench.* 2022;15(4):326-342.
16. 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.
17. LI TT, et al. Microbiota metabolism of intestinal amino acids impacts host nutrient homeostasis and physiology. In: *Cell Host Microbe*. 2024 May 8;32(5):661-675.

18. LIU YL, et al. Gut microbial metabolites of aromatic amino acids as signals in host-microbe interplay. In: *Trends Endocrinol. Metab*., 31, 2020, p. 818-834.
19. TAYLOR-BOWDEN T, et al. The Impact of Essential Amino Acids on the Gut Microbiota of Broiler Chickens. In: *Microorganisms*. 2024; 12(4):693.
20. SIDHU SRK, et al. Effect of Plant-Based Diets on Gut Microbiota: A Systematic Review of Interventional Studies. In: *Nutrients.* 2023 Mar 21;15(6):1510.
21. BARONE M, et al. Gut microbiome response to a modern Paleolithic diet in a Western lifestyle context. In: *PLoS One*. 2019 Aug 8; 14(8): e0220619.
22. TEKER HT, CEYLANI T. Intermittent fasting supports the balance of the gut microbiota composition. In: *Int Microbiol*. 2023 Jan;26(1):51-57.
23. Фурдуй Ф.И. и др. Детоксикация организма – одна из задач саногенного питания. În: *Buletinul AȘM Științele vieții.* Nr.2(323), 2014, p.37-46.

NOTĂ. 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”.*