

5. Progress in Cardiovascular Diseases. Volume 53, Issue 6, May–June 2011: p. 387-396.
6. Ispas A.M., Macovei S. Benefits of using Pilates apparatus in motor activities for keeping fit. In: Science, Movement and Health, Vol. XVI, ISSUE 2, Supplement, 2016, September 2016, 16 (2, Supplement), p. 490-496.
7. Brîndescu S. Beneficiile practicării activităților de timp liber. In: Revista Marathon. Universitatea de Vest Timișoara, 2010, Vol II, Nr. 2.
8. Dufour A., Riveccio P, La methode Pilates. In: HACHETTE Practique, 2006, p 68-74.
9. CALITATEA VIEȚII, XVII, nr. 1–2, 2006, p. 73–91.
10. Fourie M., Gildenhuis G. M., Shaw I., Shaw B. S., Toriola A. L., & Goon D. T. Effects of a mat Pilates programme on body composition in elderly women. In: The West Indian Medical Journal, 2013, 62(6), p. 524–528.
11. Nora St.J. Reformer 2, A detailed guide for teaching Pilates. Balanced Body Inc, USA, 2007.

SINDROMUL METABOLIC ȘI MICROBIOTA INTESTINALĂ – INTERRELAȚII ȘI INTERDEPENDENȚE

Vasile Fedăș, dr. șt. med., cercet. șt. coord.

Institutul de Fiziologie și Sanocreatologie, Chișinău, R. Moldova

vasilefedash@gmail.com

THE METABOLIC SYNDROME AND THE INTESTINAL MICROBIOTA – INTERRELATIONS AND INTERDEPENDENCES

The metabolic syndrome and gut microbiota are two decisive biological phenomena for maintaining the homeostasis of organisms. The relationships between their different components, the interaction of various substances and metabolites, and their correction can direct towards stopping and regressing many pathological processes in their early phase and ensuring the health of the population.

Definit ca o grupare de stări patologice, cu tulburări metabolice, hormonale și clinice manifestate prin creșterea masei corporale, a rezistenței la insulină, concomitent cu scăderea sensibilității țesuturilor periferice, urmate de o hiperinsulinemie compensatorie, care afectează schimbul de lipide, protide și grăsimi, sindromul metabolic (SM) reprezintă un factor important și un predictor în apariția unor maladii severe cum ar fi bolile cardiovasculare, diabetul zaharat tip II, obezitatea, supraponderalitatea etc.

Definiția nu este exhaustivă, iar interpretările în această complexă problemă sunt controversate și de multe ori ambigui. Nerecunoscut de Comitetul de experți OMS nici până astăzi ca entitate aparte datorită

varietății și variabilității de componente și de asocierile dintre ele cu o suită de manifestări metabolice și clinice impresionante, SM cu toate acestea rămâne a fi un factor de risc major în apariția unor maladii severe cu o morbiditate și mortalitate în continuă creștere [1].

Există o strânsă corelare între acest sindrom și diferite organe și sisteme ale organismului care într-un fel sau altul sunt direct implicate în schimbările metabolice. Sistemul digestiv este cel mai strâns legat de aceste procese patogenice influențate de insulinorezistență și hiperinsulinemie, ele având niște determinante comune. Acest lucru este important în diagnosticul precoce al SM, deoarece unele tulburări în sistemul digestiv preced apariția și pot servi ca markeri elocvenți. În acest sens, ca factor cheie al acestor raporturi apare microbiota intestinală [2].

Încă la începutul sec. XX marele savant rus cu origini române I.I. Mecinikov afirma profetic la 1908, că „multitudinea și varietatea asocierilor de microorganismе, care populează tubul digestiv al omului, în mod substanțial determină sănătatea lui fizică și psihică” [3].

Ultimele cercetări și date confirmă cifre astronomice populaționale de diferite microorganismе care conviețuiesc simbiotic în corpul uman, cu o greutate de 1-3% din masa lui într-un număr de 10^{13} – 10^{15} . Există circa 30000 mii specii cu 70000 tulpini de bacterii comensale, simbiotice și patogene. Marea lor majoritate populează intestinul în diferite concentrații: 101-103 celule la un gram în partea superioară a tubului digestiv, și 1011-1012 în partea lui inferioară (colon). Varietatea largă a acestora este reprezentată de bacterii, viruși, bacteriofagi, infuzorii, ciuperci etc. Dintre bacteriile cele mai răspândite fac parte: Firmicutes (*Lactobacillus*, *Clostridium*, *Enterococcus*), Bacteroidetes (speciile *Bacterioides*), Actinobacterii (*Bifidobacterium*), Proteobacterii (*Escherichia coli*), Fusobacterii, Verrucomicrobia și Cianobacteriile [8], ultimele fiind în concentrații mult mai mici. Dominante sunt Bacteroidetes (20-25%), Firmicutes (60-65%), Proteobacteria (5-10%) și Actinobacteria (3%).

Mai concret, pentru tubul digestiv tipice sunt 1000-1150 specii bacteriene. Organismul uman posedă un set de 160 specii tipice, iar 57 dintre ele sunt comune pentru 90% din microbiota intestinală. Dintre ele 50% sunt producătoare de butirati, cealaltă jumătate sintetizând doi acizi grași cu lanț scurt – acetatul și propionatul și trei intermediatori metabolici – lactatul, succinatul și formiatul.

Aceste substanțe pot fi utilizate ca markeri predictorii ai unor patologiilor cu largă răspândire. Astfel utilizând codul bacterian, în dependență de particularitățile sale putem determina și prezice riscurile metabolice în apariția diferitelor maladii. De exemplu, enterotipul *Bacterioides* presupune un risc minor al obezității. Prezența *Ruminococcus* se asociază cu riscuri de apariție a diabetului zaharat tip II, iar *Prevotella* predispune la ulcer stomacal. Prin urmare, microbiota are un rol destul de important în

declanșarea mecanismelor precoce al multor tulburări metabolice funcționale, care cu timpul se transformă în boli metabolice: obezitate, diabet zaharat tip II, boli cardiovasculare, digestive, bronhopulmonare, neurologice, endocrine, imune etc., cu grav impact asupra sănătății, calității vieții și a speranței de viață în general. Microbiota realizează trei funcții de bază în macroorganism: homeostatică, imunomodulatorie și metabolică [4].

Metode ultramoderne de cercetare folosesc analiza metagenomică bazată pe secvențierea ADN-ului genomic total, izolat din materialul biologic (shotgun metagenomics) sau pe studiul fragmentar genomic al ARN-ului ribosomal, amplificate pe matricea ADN-ului total cu utilizarea reacției polimerazei în lanț – PCR (rDNA metagenomics). Ele au permis inițierea unor studii aprofundate a microbiotei și au stabilit rolul și influențele ei asupra unor factori de risc metabolic. S-a constatat, că în apariția obezității microbiota intestinală are un rol determinant atât sub aspect genetic, cât și epigenetic. Cele mai importante clase de bacterii anaerobe care influențează **obezitatea** sunt *Bacteroidetes* și *Firmicutes*. Primele au un efect antiobezogen, ele favorizând menținerea masei corporale în limite fiziologice, pe când a doua clasă, dimpotrivă, este stimulatorie, iar raportul lor (F/B) poate fi un marker sigur în predicția obezității. Mecanismul patogenetic este realizat de către acizii grași cu lanț scurt (AGLS) reprezentați de acizii formic, acetic, propionic, valerianic și izo-valerianic, oleic și izo-oleic etc. Însă componenții de bază în proporție de 90% sunt acizii acetici, propionații și butirajii în raport de 60:25:15. Ei posedă efecte metabolice pozitive, ducând la diminuarea apetitului, scăderea glicemiei, a nivelurilor de colesterol și acizi grași saturați. Butirajii mai au și rol antiinflamator, ameliorează stresul antioxidant, hipercolesterolemia, rezistența la insulină și ictusul cerebral ischemic [5].

Un alt aspect important îl constituie inflamația cronică latentă cu impact direct asupra obezității, și care este provocată de lipopolizaharidele bacteriene ce stimulează atât inflamația, cât și insulinorezistența. Endotoxiemia bacteriană este un satelit constant al obezității cu urmări directe asupra metabolismului – hiperglicemia, hiperinsulinemia, hiperlipidemia. A fost observată o strânsă corelare dintre nivelul lipopolizaharidelor și cantitatea de *Bifidobacterium spp.*, ca și a citokinelor proinflamatorii cu greutatea corporală și masa țesutului adipos visceral [6].

Diabetul zaharat tip II se află și el în interrelații complexe cu microbiota intestinală prin mecanisme patogenice ce duc la apariția insulinorezistenței: 1) lipotoxicitate metabolică; 2) tulburări de secreție a incretinei; 3) schimbări în sinteza butirajilor. La rândul său el însuși provoacă disbioză, caracterizată prin scăderea numărului de bacterii producătoare de butirajii. În paralel crește concentrația de *Lactobacillus gasseri* însoțută de hiperglicemie și creșterea hemoglobinei glicozilate (Hb A1c). Scade cantitatea de bacterii *Roseburia* și *Faecalibacterium prausnitzii* genera-

toare de mari cantități de butirăți cu efect pozitiv asupra sensibilității la insulină și evoluției diabetului [5].

Disbioza intestinală în diabetul zaharat tip II induce apariția insulino-rezistenței a receptorilor GPP 1 și GPP 2, ceea ce perturbă ulterior transmiterea semnalelor prin medierea N. Vagus. Producții de bază ai țesutului adipos brun – acetății, butirății și propionații au efect metabolic benefic prin creșterea activității mitocondriale, reducerea lipotoxicității metabolice, activarea gluconeogenezei intestinale și a activității hormonale. În general acțiunea acestor acizi ca și a unei serii de metaboliți ai microbiotei este îndreptată spre ameliorarea secreției de insulină glucozodependentă, scăderea absorbției glucozei în intestin, accelerarea glicolizei anaerobe a lipidelor și proteinelor, intensificarea producerii de lactoză în enterocite, intensificarea metabolismului acizilor biliari și reglarea raportului bacterian microbiotic.

Se poate concluziona că microbiota acționează asupra proceselor inflamatorii, care la rândul lor cresc rezistența la insulină, scad sensibilitatea receptorilor insuliniici și provoacă o hiperinsulinemie compensatorie, care în cele din urmă duce la apariția hiperglicemiei cronice, a hiperlipidemiilor și a hipocolesterolemiei- α și scăderea lipoproteinelor cu densitate înaltă.

Hipertensiunea arterială (HTA) rămâne a fi și ea una din problemele majore, care afectează sănătatea, fiind un factor de risc pentru *bolile cardiovasculare (infarct miocardic)* și *cerebrovasculare (ictus cerebral)*. În același timp HTA este și unul dintre componentele de bază ale sindromului metabolic, alături de diabetul zaharat tip II și obezitate. Această formă comorbidă numită și HTA de rezistență se supune cu greu tratamentului, datorită mecanismelor patogenice complexe în care sunt antrenate sistemul nervos vegetativ (simpatic și parasimpatic), endocrin (creșterea substanțială a norepinefrinei), sistemul renină-angiotensină-aldosteron. În paralel se activează și procesele inflamatorii subclinice la nivel sistemic de ultrastructură.

Cercetările din ultimele decenii au scos pe prim-plan noi factori și fenomene cu acțiune directă asupra apariției HTA rezistente. S-a observat că raportul dintre Firmicutes și Bacteroidetes (F/B) poate provoca procese inflamatorii prin penetrarea lipopolizaharidelor în circuitul sanguin cu efect toxic (endotoxine). Ca răspuns se activează celulele imunocompetente care produc mediatorii inflamației. Astfel crește proteina C-reactivă, interleucina 6 L, factorul de necroză tumorală α etc. Faptul se datorează migrației bacteriilor din intestin în patul sanguin favorizându-se inflamația (incipientă) și apariția preclinică a tensiunii arteriale [7].

Este cunoscut, că microbiota intestinală influențează și sistemul imunitar în întregime. La ieșirea din țesutul medular osos celulele imune sunt activate de microbiota intestinală în organele sistemului limfatic.

Prin peretele intestinal bacteriile și metaboliții lor pătrund în capilarele sistemului vascular, provocând așa numita inflamație cronică preclinică. Toxinele uremice provoacă inflamarea pereților intestinali, cu mărirea permeabilității și creșterea concentrației de endotoxine în sânge [6]. Aceste procese sunt urmate de tulburări ale funcțiilor endoteliale, diminuarea sensibilității la insulină și activarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron ce favorizează apariția HTA.

Schimbarea masei bacteriene din intestin ca și a raportului Firmicutes/Bacteroidetes care în cazul apariției tensiunii arteriale crește de 5 ori, provoacă schimbări cantitative ale metaboliților. Acizii grași cu lanț scurt diminuează, iar cantitatea de lactobacterii crește.

Un rol aparte în acest sens îl au acizii oleici sau butirății [8]. Ei sunt sintetizați de tipurile Firmicutes (*Faecalibacterium prausnitzii*, *Roseburia spp.*). Butiratul acționează ca un factor epigenetic în apariția mai multor maladii. El inhibă sinteza colesterolului în intestin. Acidul oleic activează celulele T și previne infiltrarea lor, ameliorând funcțiile renale. Butiratul mai participă în expresia citokinelor, migrației celulelor imune și adezivitatea lor.

Aceste acțiuni antiinflamatorii sunt legate de inhibarea sintezei de γ -interferon, scăderea activității factorului de nucleu kappa B, inhibarea histon-deacetilazei, și au efect antihipertensiv pronunțat. Prin urmare acizii grași cu lanț scurt au o acțiune duală: ei pot manifesta acțiuni pro-dar și antihipertensive. S-a constatat că la subiecții hipertensivi, concentrația acestor acizi este scăzută ca și numărul de microorganisme care le produc.

E de remarcat că AGLS acționează și asupra sistemului nervos, ei penetrând bariera hematoencefalică, posedând capacități de reglare a sistemului nervos simpatic, prin intermediul receptorilor ganglionari, și influențând acțiunea sistemului vegetativ asupra intestinului prin intermediul căilor aferente ale nervului Vagus.

Stările disbiotice ale microbiotei pot exercita acțiuni prohipertensive datorită constricției vasculare ca urmare a oxidării lipoproteinelor cu densitate joasă. Creșterea nivelului lor inhibă oxidul de azot și endotelina-1, cu acțiune directă hipertensivă.

În final, în contextul celor expuse, ca urmare a noilor descoperiri, constatăm că are loc schimbarea de paradigme în abordarea sindromului metabolic și microbiotei intestinale cu posibilități reale de corecție a statutului metabolic și de remodelare a strategiilor terapeutice prin modificări microbiote.

Referințe bibliografice

1. Дедов И. И. и др. Морбидное ожирение. Москва: Медицинское информационное агентство, 2014, с. 605.

2. Аметов А.С. и др. Ожирение. Современный взгляд на патогенез и терапию: учебное пособие. Т. I. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019.
3. Оптимизация управления сахарным диабетом 2 типа: современные подходы к выбору терапевтической тактики. În: https://umedp.ru/articles/optimizatsiya_upravleniya_sakharnym_diabetom_2_tipa_sovremennye_podkhody_k_vyboru_terapevticheskoy_t.html (accesat: 10.09.2020).
4. Festi D., Schiumerini R., Eusebi L. H. et al. Gut microbiota and metabolic syndrome. In: World J. Gastroenterol., 2014, vol. 20(43), p. 16079-94. doi: 10.3748/wjg.v20.i43.16079.
5. Everard A., Cani P. D. Diabetes, obesity and gut microbiota. In: Best. Pract. Res. Clin. Gastroenterol., 2013, vol. 27(1), p. 73-83. doi: 10.1016/j.bpg.2013.03.007.
6. Vinolo M. A. R., Rodrigues H. G., Nachbar R. T., Curi R. Regulation of inflammation by short chain fatty acids. In: Nutrients, 2011, vol. 3(10), p. 858-76. doi: 10.3390/nu3100858.
7. Tang W. H. W., Hazen S. L. The contributory role of gut microbiota in cardiovascular disease. In: J. Clin. Invest., 2014, vol. 124(10), p. 4204-11. doi: 10.1172/JCI72331.
8. Canani, R. B., Di Costanzo M., Leone L. et al. Potential beneficial effects of butyrate in intestinal and extraintestinal diseases. In: World J. Gastroenterol., 2011, vol. 17(12), p. 1519-28. doi: 10.3748/wjg.v17.i12.1519.

KNOWLEDGE ABOUT ANTIMICROBIAL RESISTANCE AND PARTICULARITIES OF ANTIMICROBIALS USE AMONG MEDICAL STUDENTS

Livia Țapu,^{1,2}

¹ PhD student, *Nicolae Testemitanu* State University of Medicine and Pharmacy

² Junior scientific researcher, National Agency for Public Health
liviatapu@gmail.com

CUNOȘTINȚELE DESPRE REZISTENȚA LA ANTIMICROBIENE ȘI PARTICULARITĂȚILE CONSUMULUI DE ANTIMICROBIENE ÎN RÎNDUL STUDENȚILOR MEDICINIȘTI

Rezistența la antimicrobiene este astăzi una dintre problemele acute de sănătate publică. Microorganismele rezistente sunt responsabile de infecții grave, care cresc cheltuielile de sănătate și pot duce la deces. Peste 380000 de persoane din Uniunea Europeană contractă anual infecții cu microorganisme rezistente la antimicrobiene. În prezent, ca urmare a infecțiilor cauzate de microorganisme rezistente la antimicrobiene, 33000 de oameni mor anual în Europa și 700000 de oameni mor anual la nivel mondial din cauza epuizării resurselor terapeutice. Utilizarea necorespunzătoare a antibioticelor este una dintre principalele cauze ale dezvoltării rezistenței la antimicrobiene.