

**“VICTOR BABEȘ” UNIVERSITY OF MEDICINE AND PHARMACY FROM
TIMISOARA**

FACULTY OF MEDICINE

Department IV of Biochemistry and Pharmacology

MOATĂR LAVINIA CRISTINA



PHD THESIS

**DIET, MICROBIOME, AND CLINICAL OUTCOMES: A
TRANSLATIONAL APPROACH TO GASTROINTESTINAL AND
METABOLIC DISORDERS**

ABSTRACT

Scientific Coordinator:

PROF. UNIV. DR. DUMITRAȘCU VICTOR

Timișoara

2026

ABSTRACT

INTRODUCTION

The global escalation of obesity and diet-related metabolic disorders represents one of the most significant public health challenges of the twenty-first century, reshaping the epidemiological landscape of both gastrointestinal and cardiometabolic disease. Over recent decades, dietary environments have undergone a profound transformation driven by urbanization, industrialization of food systems, and the widespread availability of ultra-processed foods. This transition has progressively displaced traditional dietary patterns in favor of energy-dense, fiber-depleted, and additive-rich Western-type diets, with important consequences for population health.

At a global level, the burden associated with these changes is substantial. The Global Burden of Disease Study 2019 identified dietary risks among the leading contributors to disability-adjusted life years worldwide, with gastrointestinal conditions representing a significant component of this burden. Inflammatory bowel disease incidence has increased markedly in newly industrialized regions, paralleling dietary westernization, while high-prevalence countries now face a stage of accumulating chronic disease. In parallel, the global burden of metabolic disorders continues to rise, with hundreds of millions of adults affected by diabetes and projections indicating further growth in the coming decades.

Importantly, the metabolic consequences of these dietary patterns are not limited to individuals with overt obesity. Increasing evidence demonstrates that metabolically adverse phenotypes, including insulin resistance, dyslipidemia, and impaired glucose regulation, can occur even in individuals with normal body mass index. This observation challenges the reliance on anthropometric measures alone and highlights the need to consider dietary quality and metabolic function more directly. Emerging data further suggest that these alterations may develop early in life, including in young and apparently healthy populations, positioning early adulthood as a critical window during which dietary behaviors can influence long-term metabolic trajectories.

Beyond metabolic effects, dietary patterns exert a central influence on gastrointestinal homeostasis through their interaction with the gut microbiome, epithelial barrier integrity, immune regulation, and neurogenetic signaling. Western dietary exposures promote a characteristic dysbiotic profile, marked by depletion of short-chain fatty acid (SCFA)-producing taxa and enrichment of pro-inflammatory microorganisms. These changes are associated with impaired barrier function, increased endotoxin translocation, and activation of inflammatory signaling pathways. These mechanisms link dietary patterns to a wide spectrum of gastrointestinal conditions, from inflammatory bowel disease and disorders of gut–brain interaction to celiac disease and upper gastrointestinal disorders.

Within this context, important gaps remain in understanding how dietary exposures, microbiome dynamics, and clinical outcomes interact across different stages of disease and across diverse populations. Existing evidence is often fragmented, with limited integration between epidemiological observations, clinical phenotyping, and microbiome-based interventions. The present thesis addresses this gap through a translational approach that integrates biological, clinical, and interventional perspectives, aiming to explore the impact of dietary patterns on metabolic and gastrointestinal outcomes, to characterize the clinical expression of diet-related disorders, and to evaluate the potential of microbiome-targeted, personalized strategies in inflammatory disease.

The thesis is structured as a coherent methodological continuum reflecting the progression from conceptual synthesis to observational research and ultimately to molecular and interventional analysis. The general part integrates current evidence from a structured literature review of 1,486 records, synthesizing epidemiological, biological, and clinical data into a unified conceptual framework. The special part comprises three original studies that progressively explore the diet–microbiome–disease axis: from early metabolic risk assessment in healthy young adults, through clinical characterization of functional gastrointestinal disorders, to precision microbiome-based intervention in refractory inflammatory disease. This translational design enables linking population-level findings to personalized interventions, highlighting the central role of both diet and the microbiome in gastrointestinal and metabolic health.

CHAPTER 1: DIETARY PATTERNS AS DETERMINANTS OF GASTROINTESTINAL HEALTH

This chapter establishes the theoretical foundation of the thesis through a structured narrative review. Over the past decade, gastroenterology has undergone a fundamental conceptual transition: diet has been reconfigured from a simple contextual lifestyle factor into a biological exposure with causal relevance and clinical actionability. This paradigm shift has been facilitated by the convergence of evidence from multi-omics technologies, large prospective cohorts, and biological studies demonstrating that food constituents can reshape epithelial signaling, immune regulation, and gut microbial ecology.

The chapter reviews the epidemiological burden of gastrointestinal diseases in the context of dietary exposures. Inflammatory bowel disease provides one of the strongest epidemiological arguments for dietary involvement: in the UK Biobank (over 500,000 participants), adherence to the Alternative Mediterranean Diet was associated with reduced Crohn's disease risk (HR 0.58; 95% CI 0.42–0.80), partially mediated by anti-inflammatory biomarker pathways. A 2025 systematic review and meta-analysis encompassing over 2 million participants confirmed increased risk with inflammatory dietary patterns and ultra-processed foods, and protective effects of fiber and Mediterranean patterns, particularly for Crohn's disease, while findings for ulcerative colitis remained more heterogeneous.

The epidemiological model for IBD is contextualized through a four-stage framework (emergence, acceleration, compounding prevalence, stabilization), with many Western regions currently in the compounding phase where prevalence rises due to chronic disease duration, potentially exceeding 1% of the population. The chapter also addresses irritable bowel syndrome (IBS), where prevalence varies significantly depending on diagnostic criteria (Rome III: ~9%; Rome IV: ~4%), and the low-FODMAP diet has the strongest evidence base among dietary strategies. Celiac disease represents a distinct paradigm of immune-mediated enteropathy triggered by gluten in genetically susceptible hosts. Upper gastrointestinal disorders, including peptic ulcer disease and chronic gastritis, are also reviewed in terms of dietary associations.

The Western dietary pattern is characterized by high intake of ultra-processed foods, refined carbohydrates, saturated/trans fats, red/processed meat, and added sugars, with low intake of fiber-rich plant foods. Ultra-processed foods can contribute 50–60% of total energy intake in highly industrialized environments and are linked to IBD risk through microbiome disruption, increased permeability, and activation of innate immunity. Biologically, Western dietary exposure promotes a characteristic pattern of dysbiosis marked by reduced microbial diversity, depletion of barrier-supporting taxa such as *Akkermansia muciniphila* and *Faecalibacterium prausnitzii*, and enrichment of pro-inflammatory pathobionts. Postprandial

metabolic endotoxemia provides a key biological link, whereby high-fat meals amplify lipopolysaccharide translocation and activate TLR4–MyD88–NF- κ B inflammatory cascades.

The chapter also establishes the bidirectionality of the diet–gastrointestinal disease relationship and introduces precision nutrition as an emerging paradigm. Evidence of strong inter-individual variation in metabolic responses to identical foods and the ability of machine learning models incorporating microbiome and lifestyle variables to improve prediction have encouraged translation in gastrointestinal contexts, although limitations persist including training bias towards Western populations, uncertain generalizability, and incomplete validation.

Specifically, the relationship between diet and gastrointestinal disease is not unidirectional. GI disorders reshape dietary exposure by altering food tolerance, digestion, absorption, motility, and host-microbiome interactions. In celiac disease, villous atrophy affects nutrient absorption and can secondarily alter microbial ecology; in IBS, visceral hypersensitivity and symptom anticipation frequently narrow food variety and promote avoidance eating patterns; and in IBD, active inflammation, bile acid malabsorption, intestinal resections, and pharmacological therapies can alter nutrient manipulation and tolerance to fiber, fat, and fermentable substrates. Conversely, habitual dietary patterns influence disease initiation and progression by modulating epithelial barrier integrity, immune activation, oxidative stress, bile acid metabolism, and microbiome-derived metabolites.

The emergence of precision nutrition represents a transformative development in nutritional gastroenterology. Commercial platforms now provide microbiome-informed dietary guidance, and early data suggest that signatures of the underlying microbiome may predict response to diets such as the low-FODMAP in IBS, and that individualized fiber prescribing strategies calibrated to microbiome capacity could become relevant for maintaining IBD remission. However, precision nutrition remains constrained by technical and practical barriers: current models explain only a limited proportion of response variability, microbiome composition is temporally dynamic, dietary intake assessment remains imperfect even with digital tools, and implementation requires infrastructure rarely available in routine care, raising concerns about cost, fairness, data privacy, and algorithmic bias.

CHAPTER 2: MOLECULAR MECHANISMS AND CLINICAL IMPLICATIONS OF DIET MICROBIOME INTERACTIONS

This chapter provides a detailed biological examination of the pathways through which dietary patterns influence gastrointestinal disease. Diet modulates disease risk through epigenetic programming (DNA methylation, histone modifications, non-coding RNAs) and activation of key signaling pathways. Epigenetic mechanisms provide a molecular interface between diet-derived inputs and durable states of gene expression, with epigenome-level association studies identifying differentially methylated regions in IBD enriched in genes related to immune regulation and barrier integrity.

Butyrate constitutes the clearest biological bridge between dietary fiber, microbiome activity, and chromatin remodeling: as a potent histone deacetylase (HDAC) inhibitor, it increases histone acetylation at loci governing barrier integrity and regulatory immune programs while suppressing NF- κ B-dependent inflammatory networks. A key therapeutic implication is the Foxp3/Treg axis: butyrate promotes Foxp3 expression through increased acetylation at promoter/enhancer regions and acts indirectly through GPR109A to support regulatory immune phenotypes. At the signaling level, NF- κ B and MAPK function as central integrating nodes, while PPAR- γ functions as a diet-responsive anti-inflammatory nuclear

receptor activated by components of the Mediterranean pattern (oleic acid, omega-3 PUFAs, polyphenols).

Five dietary patterns are comparatively analyzed along a continuum from pro-inflammatory to anti-inflammatory exposures: the Western diet, Mediterranean diet, low-FODMAP diet, plant-based diets, and the gluten-free diet. The Mediterranean dietary pattern consistently represents a sustainable anti-inflammatory framework associated with enrichment of SCFA-producing taxa, reductions in systemic inflammatory markers, and improved outcomes in IBD and functional disorders. The low-FODMAP diet is supported as the most evidence-based dietary approach for IBS (response rates 50–80%), though long-term restriction requires structured reintroduction to prevent microbial depletion. Plant-based patterns are associated with increased microbial diversity and enrichment of fiber-degrading taxa, while the gluten-free diet remains essential for celiac disease management.

The chapter also reviews the pathophysiological and clinical impact of dietary patterns on specific gastrointestinal conditions, including celiac disease, IBS, Crohn's disease, ulcerative colitis, *H. pylori* gastritis, peptic ulcer disease, and lactose intolerance. Microbiome-targeted interventions (probiotics, prebiotics, synbiotics, postbiotics) are positioned as adjuvants to dietary therapy, with the UC–Crohn's divergence in probiotic response identified as one of the most consistent and clinically important findings in the field. Three pragmatic conclusions emerge: specificity of the strain/substrate/component is non-negotiable; the UC–Crohn's divergence must be explicitly communicated; and postbiotics represent a promising translational extension requiring larger-scale clinical validation.

Finally, the chapter addresses methodological limitations and future directions, including the absence of true placebo control in dietary trials, reliance on self-reported dietary data, heterogeneity of study designs, and the confounding influence of acid-suppressant medications. The marked inter-individual variability in dietary responses and the emergence of precision nutrition as a necessary translational direction are emphasized, with the acknowledgment that current predictive models explain only a modest proportion of response variability.

An additional biomolecular dimension addressed in this chapter involves modulation of epithelial junctional integrity. The intestinal barrier is maintained by coordinated interactions between tight junction proteins (occludin, claudins, zonula occludens proteins) and adherent junction components such as E-cadherin and β -catenin. Western-type dietary patterns, rich in saturated fats and oxidized cholesterol derivatives (oxysterols), promote oxidative stress, alter membrane lipid composition, and activate inflammatory signaling pathways, disrupting tight junction architecture and facilitating translocation of luminal microbial products. In contrast, polyphenols abundant in plant-forward diets improve expression and localization of tight junction proteins, reduce oxidative stress, and modulate microbiome-derived metabolites, providing a biological link between dietary composition and epithelial permeability.

The observational and clinical implications emerging from the narrative synthesis are significant. Within GI conditions, dietary patterns, rather than isolated nutrients, emerge as the most clinically significant intervention unit. The Mediterranean dietary pattern consistently represents a sustainable anti-inflammatory framework, while Western dietary patterns are repeatedly associated with dysbiosis, barrier dysfunction, and increased inflammatory risk. From a clinical perspective, these findings underscore the need to integrate dietary assessment and counseling into routine gastroenterological care with a rigor comparable to pharmacological management. Nutritional adequacy should be actively monitored whenever dietary restriction is imposed: the gluten-free diet requires planned replacement of fiber and micronutrients; the low-FODMAP diet requires structured reintroduction to prevent microbial

depletion; and dairy restriction requires assessment of calcium and vitamin D adequacy. Collaboration with dietitians specialized in gastroenterology should be considered standard practice for complex dietary interventions.

CHAPTER 3: PURPOSE AND OBJECTIVES OF THE RESEARCH

The general part of the thesis integrated 148 publications from a structured literature search of 1,486 records across PubMed/MEDLINE, Scopus, and Web of Science databases. Several key conclusions directly informed the original research: the primacy of dietary patterns over isolated nutrients; the central role of the microbiome and SCFA-mediated pathways; the pro-inflammatory impact of Western dietary exposures; and the need for personalized approaches given pronounced inter-individual variability.

The main purpose of the thesis is to systematically evaluate the impact of dietary patterns and lifestyle factors on gastrointestinal health and gut microbiome composition across a broad population spectrum, ranging from young, apparently healthy individuals to patients with established gastrointestinal pathology. The research follows a translational approach encompassing three interconnected levels of investigation, each corresponding to a specific objective:

Objective 1: To evaluate the association between dietary patterns, including food choices and cooking methods, and early metabolic risk markers in a population of 693 Romanian university students, using glycated hemoglobin (HbA1c), lipid profile, and prediabetes prevalence as primary outcomes.

Objective 2: To analyze the relationship between dietary behaviors, gastrointestinal symptoms, and neurovegetative manifestations in patients with disorders of gut–brain interaction, using a case–control design derived from 194 consecutive patients.

Objective 3: To characterize the gut microbiome in patients with refractory inflammatory bowel disease ($n = 358$) and to evaluate the effects of a personalized microbiome modulation program guided by artificial intelligence and multi-omics integration.

Methodologically, the thesis integrates classical epidemiological tools (structured dietary questionnaires, validated diagnostic criteria, biochemical markers) with advanced molecular and computational approaches (shotgun metagenomic sequencing, AI-based multi-omics integration). This combined strategy reflects the need to bridge population-level observations with detailed, individualized characterization of the gut microbiome. The translational continuum progresses from a cross-sectional study in healthy young adults, to clinical phenotyping of functional gastrointestinal disorders, to precision microbiome-based intervention in established inflammatory disease.

The conceptual rationale connecting these three studies is grounded in several key conclusions from the literature synthesis. First, the primacy of dietary patterns over isolated nutrients as clinically relevant exposures. Second, the central role of microbiome-derived metabolites, particularly SCFAs, in mediating the relationship between diet and gastrointestinal outcomes. Third, the pro-inflammatory impact of Western dietary exposures operating through dysbiosis, barrier dysfunction, and metabolic endotoxemia. Fourth, the pronounced inter-individual variability in dietary responses that limits the validity of uniform dietary recommendations and supports the development of precision nutrition approaches. Together, these conclusions directly underpin the objectives, study populations, and methodological choices of the three original investigations.

CHAPTER 4: INFLUENCE OF DIETARY PATTERNS AND FOOD PREPARATION ON PREDIABETES RISK AMONG ROMANIAN UNIVERSITY STUDENTS

4.1. Study Context and Methods

Type 2 diabetes mellitus represents one of the most significant global health burdens, with global prevalence projected to reach 783.2 million by 2045. Prediabetes represents a critical prevention window, as structured lifestyle interventions can meaningfully reduce progression to overt diabetes. Young adulthood is a particularly important period, as lifestyle habits established during this stage may influence long-term metabolic trajectories, and cardiometabolic risk may not be fully captured by BMI alone.

This cross-sectional study enrolled 693 students (402 females, 291 males; mean age 20.8 ± 1.4 years; mean BMI 23.96 ± 3.86 kg/m²) at the Victor Babeş University of Medicine and Pharmacy, Timișoara. Data were collected via structured online questionnaire assessing dietary habits, food preferences, and cooking practices. Anthropometric and biochemical measures included BMI, HbA1c, total cholesterol, LDL-C, HDL-C, and triglycerides. Prediabetes was defined as HbA1c 5.7–6.4% (ADA criteria). Statistical methods included K-means cluster analysis, binary logistic regression, multivariable linear regression, dose–response analysis, mediation analysis (5,000 bootstrap iterations), ROC curve analysis, stratified interaction analyses, and sensitivity analyses excluding diabetic participants.

4.2. Results

Overall prediabetes prevalence was 21.1% ($n = 146$), with 1.4% classified as having diabetes. The mean HbA1c was $5.34 \pm 0.48\%$. K-means cluster analysis identified three dietary patterns: Health-Conscious ($n = 272$, 39.2%; prediabetes 15.4%), characterized by low fast-food consumption, predominant boiling, and high fruit/vegetable intake; Mixed Pattern ($n = 150$, 21.6%; prediabetes 20.0%), with moderate fast-food intake and baking/grilling; and Fast-Food Oriented ($n = 271$, 39.1%; prediabetes 27.3%), characterized by frequent fast-food consumption, predominant frying, and low fruit/vegetable intake. Prediabetes prevalence differed significantly across dietary clusters ($\chi^2 = 11.62$, $p = 0.003$).

High-temperature cooking methods (frying, grilling) were associated with higher HbA1c levels compared with boiling (ANOVA, $p = 0.0155$). In binary logistic regression, each unit increase in fast-food consumption score was associated with a 78% increase in prediabetes odds (OR = 1.78, 95% CI: 1.38–2.30, $p < 0.001$), independent of BMI, sex, and age. BMI was also positively associated with prediabetes (OR = 1.10, $p < 0.001$). A clear dose–response relationship was observed: mean HbA1c increased from 5.09% (non-consumers) to 5.58% (≥ 3 times/week), with prediabetes prevalence rising from 0% to 36.7% (Cochran–Armitage $Z = 4.579$, $p < 0.001$).

In multivariable linear regression ($F = 25.25$, $p < 0.001$; $R^2 = 0.181$), fast-food frequency ($\beta = 0.147$, $p < 0.001$), BMI ($\beta = 0.035$, $p < 0.001$), and fruit/vegetable intake ($\beta = -0.109$, $p < 0.001$) were independently associated with HbA1c. Mediation analysis demonstrated that the indirect effect through BMI was negligible (0.4% of total effect; 95% CI: -0.012 to 0.014), indicating that the fast-food–HbA1c association operates through pathways independent of adiposity, potentially involving glycemic load, food-processing characteristics, advanced glycation end-products, or dietary additives.

Stratified analyses confirmed consistency of associations across sex and BMI categories. In normal-weight individuals, the Fast-Food Oriented cluster still exhibited substantial prediabetes prevalence (22.7%), supporting the concept of the metabolically unhealthy normal-weight phenotype. An interaction between frying and fast-food consumption

revealed a ceiling effect: among frying users, HbA1c was already elevated irrespective of fast-food intake, while among non-frying users, high fast-food consumption produced a more pronounced HbA1c increase. Lipid analyses showed that BMI was the dominant predictor of lipid parameters, while fast-food frequency was independently associated with triglycerides ($\beta = 3.57$, $p = 0.034$) and male sex with lower HDL-C ($\beta = -10.04$, $p < 0.001$). The TG/HDL ratio indicated substantial subclinical cardiometabolic vulnerability, with 42.7% exceeding the 2.0 threshold. Sensitivity analyses excluding participants with HbA1c $\geq 6.5\%$ confirmed robustness of all primary findings.

4.3. Conclusions

This study identified significant associations between unfavorable dietary patterns and elevated glycemic risk markers among Romanian university students. The dose–response relationship between fast-food consumption and HbA1c, the independence from BMI in mediation analysis, and the ceiling effect interaction between frying and fast-food exposure provide novel evidence on dietary risk mechanisms in young adults. Normal-weight students with fast-food-oriented patterns exhibited substantial prediabetes prevalence, challenging the reliance on anthropometric screening alone. From a public health perspective, relatively simple targets, reducing fast-food frequency, increasing fruit and vegetable intake, and lowering reliance on high-heat frying, may shift HbA1c at the population level. This is the first study to examine the combined effects of dietary patterns and cooking methods on prediabetes risk among Romanian university students.

The overall prediabetes prevalence of 21.1% is noteworthy for a university-based young adult sample, exceeding estimates reported in some European university populations and resembling figures from populations undergoing rapid nutritional transition. These findings situate the results within the broader context of dietary and lifestyle transitions in Eastern and Central Europe, where increasing availability of convenience and ultra-processed foods may be reshaping metabolic risk profiles at younger ages. The persistence of fast-food associations after BMI adjustment suggests that dietary exposures influence glucose regulation through alternative mechanisms, including glycemic load, food-processing characteristics, formation of advanced glycation end-products during high-temperature cooking, and metabolic responses to dietary additives that may affect gut microbiota composition and inflammatory pathways.

Emerging evidence also implicates the microbiota–gut–brain axis as a potential pathway linking dietary patterns with metabolic and neurobehavioral outcomes. Diets rich in ultra-processed foods and low in dietary fiber may alter gut microbial composition, disrupt microbial metabolite production, and promote systemic inflammation, processes that may impair insulin signaling and glucose regulation. The weaker dietary associations observed for lipid parameters compared with glycemic markers may indicate that early dietary perturbations in young adults are first reflected in glucose regulation, with lipid abnormalities potentially emerging later in the trajectory of metabolic dysfunction.

CHAPTER 5: DIETARY BEHAVIORS AND THEIR RELATIONSHIP WITH DIGESTIVE AND NEUROVEGETATIVE SYMPTOM PATTERNS

5.1. Study Context and Methods

Disorders of Gut–Brain Interaction (DGBIs), with irritable bowel syndrome as their clinical archetype, represent a significant global health concern. Meta-analyses applying Rome IV criteria place global IBS prevalence between 4% and 17%, yet these figures represent only the tip of a much larger symptomatic iceberg. Diagnostic delays are common, with many patients waiting over a year for diagnosis. The clinical manifestations extend far beyond the gut: patients frequently report extra-intestinal symptoms such as fatigue, headaches, and autonomic disturbances, which are manifestations of a dysregulated gut–brain axis operating through vagal afferents, the hypothalamic–pituitary–adrenal axis, and the enteric microbiota.

This study was conducted at the Gastroenterology and Hepatology Clinic, County Emergency Hospital “Pius Brînzeu,” Timișoara. Of 194 initially screened adults, 58 were excluded, yielding a final analytical sample of 136 participants (mean age 68.70 ± 12.94 years; mean BMI 25.36 ± 5.36 kg/m²). A rigorous case–control design was implemented: 52 patients with active functional DGBI phenotype (cases) versus 84 subjects without functional gastrointestinal symptoms or organic disease (controls). Symptom assessment encompassed both gastrointestinal transit symptoms (constipation, diarrhea, bloating, abdominal pain, nausea, early satiety) and neuro-vegetative manifestations (sweating, palpitations, dizziness, exhaustion). Eating behaviors assessed included fast eating, distracted eating, irregular meals, and snacking. Statistical analyses included Chi-square/Fisher’s exact tests, Welch’s t-test, multivariable logistic regression, Bonferroni and Benjamini–Hochberg corrections, and sensitivity analyses excluding CRP > 10 mg/L.

5.2. Results

The Symptomatic Iceberg: While only 4.4% ($n = 6$; 95% CI: 2.0–9.3%) of participants had a formally documented IBS diagnosis, 47.8% ($n = 65$; 95% CI: 39.6–56.1%) fulfilled criteria for the broader IBS-compatible symptom cluster, yielding an underdiagnosis ratio of 10.8, for every formally diagnosed patient, approximately eleven others experienced a comparable symptom burden without recognition. This gap reflects a clinically relevant disconnect between patient experience and diagnostic labeling.

Neuro-vegetative symptoms predominated over classical transit complaints: sweating (19.1%; 95% CI: 13.4–26.5%), palpitations (14.0%; 95% CI: 9.1–20.8%), and dizziness (11.8%; 95% CI: 7.4–18.3%) were more prevalent than any individual gastrointestinal transit disorder. Bloating was the most common transit symptom (11.8%), followed by constipation (10.3%). Constipation showed a 4:1 predominance over diarrhea (11.8% vs. 2.9%), suggesting a slow-transit phenotype that may reflect regional dietary patterns or consequences of self-imposed restrictive diets. Maladaptive eating patterns were nearly ubiquitous: distracted eating (50.0%), irregular meals (73.5%), and regular snacking (65.4%).

In the case–control analysis, BMI was significantly higher in DGBI cases versus controls (28.15 ± 6.49 vs. 24.47 ± 4.60 kg/m², $p = 0.001$, Cohen’s $d = 0.71$), suggesting an intrinsic link between excess weight and functional digestive symptoms, potentially mediated by visceral

inflammation or obesity-associated dysbiosis. DGBI cases were significantly less likely to snack (OR = 0.36; 95% CI: 0.18–0.74; $p = 0.009$), interpreted as adaptive avoidance behavior: patients may learn through negative conditioning that frequent eating triggers symptoms, leading to restrictive patterns. Neither fast eating, distracted eating, nor irregular meals showed statistically significant associations in the unadjusted analysis.

In adjusted logistic regression (DGBI ~ Age + Sex + BMI + Snacking), BMI remained a significant predictor (OR = 1.129; 95% CI: 1.045–1.219; $p = 0.002$), while snacking showed borderline significance (OR = 0.461, $p = 0.061$). Both associations survived Bonferroni correction (BMI: $p = 0.005$; snacking: $p = 0.045$) and Benjamini–Hochberg correction (BMI: FDR = 0.005; snacking: FDR = 0.023). BMI exhibited a medium-to-large effect (Cohen's $d = 0.71$), while snacking showed a smaller effect (Cramér's $V = 0.18$). Sensitivity analysis excluding participants with CRP > 10 mg/L confirmed stability of all associations.

5.3. Conclusions

This study provides quantitative evidence for the symptomatic iceberg phenomenon in DGBIs within a clinical population from Western Romania. The underdiagnosis ratio of 10.8:1 indicates that current diagnostic paradigms capture only a fraction of the true disease burden. The predominance of neurovegetative over transit symptoms reinforces the centrality of the gut–brain axis and underscores the need for clinicians to recognize extra-intestinal manifestations as integral to the disorder. BMI emerged as the most robust correlate of DGBI status, supporting a multidimensional understanding integrating metabolic, behavioral, and gut–brain axis components. The reduced snacking in DGBI cases likely reflects adaptive avoidance rather than a protective dietary pattern. Within the thesis framework, the convergence with Chapter 4 is notable: while Study 1 demonstrated metabolic consequences of dietary patterns in young adults, Study 2 shows that in a clinical gastroenterology population, both metabolic (BMI) and behavioral (snacking avoidance) factors are associated with functional gastrointestinal symptom burden.

The diagnostic gap observed has important clinical and public health implications. It indicates that the current diagnostic paradigm, relying primarily on formal Rome IV criteria applied in specialist settings, captures only a fraction of the true disease burden. The remaining patients continue to experience symptoms that impair quality of life, generate anxiety, and may drive repeated healthcare consultations without resolution. The magnitude of this gap in a Western Romanian cohort adds to the limited evidence from Eastern European settings and suggests that the iceberg phenomenon is a fundamental characteristic of DGBIs, driven by symptom complexity, overlap with other conditions, and historical under-recognition.

The finding that neuro-vegetative symptoms predominate has critical clinical implications: clinicians in primary care may encounter patients presenting primarily with palpitations, sweating, or dizziness without recognizing these as manifestations of an underlying functional gastrointestinal disorder, contributing to unnecessary cardiac or neurological investigations. The prominence of autonomic symptoms provides further evidence for the centrality of the gut–brain axis, with the vagus nerve playing a critical role in modulating both gastrointestinal motility and cardiovascular autonomic tone. The constipation-dominant phenotype (4:1 ratio) is clinically significant and may reflect regional dietary patterns or the unintended consequences of self-imposed restrictive diets. The high prevalence of irregular meals and distracted eating is consistent with emerging chrono-nutrition research suggesting that such patterns may disrupt circadian rhythms of the gut microbiome.

The association between elevated BMI and DGBI status also has important implications for the microbiota–gut–brain axis. Obesity-associated dysbiosis may contribute to altered gut–brain communication, potentially exacerbating both gastrointestinal and neurovegetative

symptoms. Visceral fat produces pro-inflammatory cytokines and adipokines that may alter intestinal permeability, modulate immune function within the gut mucosa, and contribute to the low-grade inflammation frequently observed in DGBI patients. These findings suggest that weight management could be an important, yet often overlooked, component of a holistic DGBI management strategy.

The paradoxical snacking finding merits careful clinical interpretation. Rather than indicating a protective effect, this association more likely reflects food avoidance conditioned by negative symptom experiences. Patients with chronic functional gastrointestinal symptoms learn through negative conditioning that frequent eating triggers bloating, abdominal distension, and exaggerated gastrocolic reflex, leading them to adopt restrictive eating patterns. This adaptive behavior, while understandable from the patient's perspective, may paradoxically worsen outcomes by limiting dietary variety, contributing to nutritional deficiencies, and potentially furthering gut dysbiosis. Clinicians should recognize that patients with DGBIs may already be self-imposing dietary restrictions that are not nutritionally optimal, and dietary counseling should address both symptom management and nutritional adequacy.

CHAPTER 6: AI-GUIDED MICROBIOME MODULATION IN REFRACTORY IBD: EFFECTS ON CLINICAL AND INFLAMMATORY OUTCOMES

6.1. Study Context and Methods

Inflammatory bowel disease remains a complex, chronic condition characterized by unpredictable relapses, progressive intestinal damage, and significant impairment of quality of life. Despite the evolution of therapeutic options, a substantial proportion of patients experience primary non-response to biologics or gradually lose efficacy. Most available therapies act downstream, targeting inflammation rather than its root biological drivers. Conventional microbiome approaches (dietary interventions, probiotics, FMT) have produced variable outcomes, largely due to extraordinary inter-individual variability in microbial composition and host response.

This was a real-world, non-randomized, prospective, single-arm, open-label exploratory study conducted at the Gastroenterology and Hepatology Clinic, County Emergency Hospital “Pius Brînzeu,” Timișoara. The study enrolled 358 adults with moderate-to-severe, treatment-refractory IBD (215 UC [60.0%], 143 CD [40.0%]; mean age 42.7 ± 15.3 years; 52.2% male; mean BMI 24.5 ± 6.2 kg/m²). All patients had failed at least three prior therapeutic regimens; 67.6% had received biologics, 22.6% corticosteroids. The intervention period was 3 months with a 1-month safety follow-up.

Baseline assessment comprised three complementary data streams: shotgun metagenomic sequencing (Illumina NovaSeq) for taxonomic and functional microbiome profiling; blood biomarker profiling (hs-CRP, vitamin B12, vitamin D, iron, zinc, calcium); and structured digital phenotyping capturing dietary patterns, medication history, and disease trajectories. The personalized intervention was guided by the NostraBiome platform, employing supervised machine-learning models (gradient-boosted decision trees with ensemble feature selection) trained on over one million scientific sources. Intervention plans included precision dietary guidance, tailored symbiotic formulations, targeted antimicrobials when pathogenic signatures exceeded defined thresholds, and micronutrient correction. Primary endpoint was change in a composite bowel-control index; secondary endpoints included inflammatory biomarkers, micronutrient status, quality of life (SIBDQ), and microbial taxa abundance. Statistical analyses used paired t-tests, Wilcoxon signed-rank tests, PERMANOVA, ALDEx2, and FDR correction.

6.2. Results

Clinical response was substantial: mean stool frequency decreased from 8.87 ± 2.05 to 2.76 ± 1.11 bowel movements per day (reduction of 6.11, $p < 0.001$). Urgency and rectal bleeding resolved in 91.3% of patients (327/358). Over 70% ($n = 256$) rated their condition as “much improved.” No adverse events were reported during the study period, indicating that the personalized intervention was well-tolerated across a diverse, high-risk population.

Inflammatory biomarker normalization closely paralleled clinical improvements: hs-CRP normalized in 91.0% of patients elevated at baseline (201/221), while fecal calprotectin normalized in 87.5% (196/224). Mineral deficiencies (iron, zinc) normalized in 79.0% of affected participants, while vitamin deficiencies (B12, D) normalized in 31.6%. All changes were statistically significant ($p < 0.001$). Quality of life improved dramatically: 93.0% ($n = 333$) reported “much improved” on the SIBDQ, with only 3.1% unchanged and 2.5% worsened.

Significant increases were observed in key beneficial microbial taxa: *Bifidobacterium longum* (77.1% improved), *Faecalibacterium prausnitzii* (38.8%), *Roseburia intestinalis* (30.4%), *Akkermansia muciniphila* (21.5%), *Eubacterium rectale* (18.7%), and *Ruminococcus bromii* (5.6%). All changes were statistically significant after FDR correction ($q < 0.05$). The expansion of SCFA-producing commensals together with increased *A. muciniphila* supports improved barrier function and immune regulation, consistent with prior evidence linking these taxa to mucosal healing and reduced relapse risk.

A unique strength of this study lies in the multidimensional coherence of outcomes. Radar and correlation analyses revealed that improvements in stool control, inflammatory burden, micronutrient balance, and quality of life occurred in parallel, suggesting systemic rather than isolated effects. This integrated pattern differentiates microbiome modulation from conventional immunosuppressive therapies. The magnitude of improvement exceeds that reported in pivotal biologic trials (infliximab ACT 1/2: remission 34–39% at week 8; adalimumab ULTRA 2: remission 16–21%), though direct comparison is limited by differences in study design.

6.3. Conclusions

AI-guided, multi-omic microbiome modulation was associated with consistent and clinically meaningful improvement in patients with treatment-refractory IBD. The alignment between symptomatic recovery, biochemical normalization, and microbial restoration suggests that the intervention acts through integrated mechanisms of epithelial repair, immune regulation, and metabolic rebalancing rather than simple symptom control. Parallel improvement across UC and CD subgroups supports robustness and generalizability. However, the single-arm, open-label design precludes causal inference; improvements may partially reflect regression to the mean, increased patient engagement, or expectation effects. The proprietary AI algorithm was not independently audited, endoscopic endpoints were not included, and the 3-month follow-up does not address long-term durability. Randomized controlled trials with longer follow-up and endoscopic endpoints are needed for definitive validation.

From a broader pathophysiological standpoint, these findings support the hypothesis that IBD is fundamentally a disorder of disrupted host–microbiome symbiosis. The chronic cycle of dysbiosis, epithelial damage, immune activation, and further dysbiosis forms a self-sustaining loop that perpetuates inflammation. The results suggest that personalized microbiome modulation can interrupt this loop at multiple points: by reintroducing beneficial species, enhancing barrier function, reducing luminal antigen load, and restoring metabolic harmony. The use of AI to interpret complex multi-omic interactions and guide adaptive

interventions represents a paradigm shift in the management of chronic inflammatory diseases.

Comparison with existing microbiome therapies contextualizes these findings. Previous dietary or probiotic interventions have yielded modest or inconsistent effects, largely limited to mild UC. Fecal microbiota transplantation, though conceptually similar, is limited by donor variability, engraftment instability, and procedural invasiveness. In contrast, the AI-curated, multi-omic strategy combines the biological depth of omic profiling with the adaptability of individualized design, potentially overcoming the inter-individual variability that limits generic microbiome therapies. The inflammatory normalization observed, particularly hs-CRP and fecal calprotectin reductions in over 85% of patients, provides biochemical validation consistent with the treat-to-target framework in IBD, where biomarker normalization accompanies sustained symptomatic control and mucosal recovery.

GENERAL CONCLUSIONS AND ORIGINAL CONTRIBUTIONS

This doctoral thesis was developed from the premise that dietary patterns represent biologically active exposures capable of shaping gastrointestinal and metabolic health through complex interactions with the gut microbiome. The results obtained across the three original studies support this perspective and outline a coherent framework linking dietary exposure to clinical outcomes across different stages of the disease spectrum.

The theoretical synthesis established that dietary patterns constitute the most relevant level of nutritional exposure in gastroenterology, acting through integrated mechanisms involving microbial metabolism, epithelial barrier function, immune signaling, and epigenetic regulation. Western dietary patterns emerge as consistent drivers of dysbiosis and inflammation, while Mediterranean and plant-forward patterns support microbial diversity, SCFA production, and anti-inflammatory responses.

Study 1 demonstrated that in young adults, dietary behaviors characterized by frequent fast-food consumption and high-temperature cooking methods are associated with early metabolic alterations independent of BMI, positioning early adulthood as a critical window for intervention. The 21.1% prediabetes prevalence and the dose–response relationship with fast-food consumption provide novel biomarker-linked evidence from a Romanian university population. Study 2 revealed that the burden of functional gastrointestinal symptoms extends well beyond formally diagnosed cases (underdiagnosis ratio 10.8:1), with neurovegetative manifestations predominating over classical transit complaints. The robust association between BMI and DGBI status, together with adaptive snacking avoidance, supports a multidimensional understanding integrating metabolic, behavioral, and gut–brain axis components. Study 3 demonstrated that targeted, AI-guided microbiome modulation can achieve measurable clinical, biochemical, and microbiological improvements in patients with established refractory IBD, with parallel changes across multiple domains providing a coherent biological signal.

The convergence of findings across the thesis chapters supports a consistent translational evolution: from early dietary exposures influencing metabolic biomarkers in healthy young adults, through the modulation of gut–brain communication by eating behaviors and metabolic status, to the direct manipulation of the gut microbiome for therapeutic benefit. The identification of specific microbial taxa (*F. prausnitzii*, *B. longum*, *A. muciniphila*) as both correlates of disease activity and targets of intervention reinforces the thesis that the gut microbiome serves as a central mediator linking diet, immune function, and clinical outcomes.

The variability observed in dietary responses and microbial profiles highlights the limits of generalized recommendations and underscores the need for individualized approaches. The bidirectional nature of the diet–disease relationship, wherein gastrointestinal disorders reshape dietary tolerance, food choices, and nutrient absorption, which in turn influence the microbiome and disease evolution, must be recognized in the development of sustainable therapeutic strategies.

Original Contributions

1. First biomarker-linked evidence demonstrating associations between dietary patterns, cooking methods, and prediabetes risk in Romanian university students, including identification of the metabolically unhealthy normal-weight phenotype in a young adult population.
2. Quantification of the symptomatic iceberg in DGBIs within an Eastern European clinical setting, with an underdiagnosis ratio of 10.8:1, and demonstration of neurovegetative symptom predominance over classical transit complaints.
3. Identification of BMI as the most robust correlate of DGBI status (Cohen's $d = 0.71$) and characterization of reduced snacking as adaptive avoidance behavior in functional gastrointestinal disorders.
4. One of the largest real-world evaluations of AI-guided, multi-omic microbiome modulation in refractory IBD ($n = 358$), demonstrating multidimensional coherence of improvement across clinical, inflammatory, nutritional, microbial, and quality-of-life domains.
5. Integration of population-level dietary epidemiology, clinical phenotyping of gut–brain interaction disorders, and precision microbiome-based intervention within a single translational framework linking diet, microbiome, and clinical outcomes across the disease continuum.

Future Directions

Several directions for further research emerge from this work. Prospective longitudinal studies are needed to confirm whether the early metabolic alterations identified in Study 1 predict long-term cardiometabolic trajectories and to clarify the temporal relationships between dietary exposures and glycemic outcomes. Community-based epidemiological studies are warranted to validate the magnitude of the symptomatic iceberg identified in Study 2 beyond clinical settings and to assess whether broader screening approaches can reduce diagnostic delays. Randomized controlled trials with longer follow-up, endoscopic and histologic endpoints, and diverse patient populations are required to establish the definitive efficacy of AI-guided microbiome modulation and to determine the durability of clinical improvements.

Development of reliable objective biomarkers of dietary exposure, standardization of outcome measures across dietary intervention trials, and systematic adjustment for key confounders such as acid-suppressant medication use represent essential methodological priorities. The integration of multi-omic data into accessible, cost-effective clinical tools remains a critical step toward implementation of precision nutrition in routine gastroenterological practice. Finally, research should address the ethical, economic, and equity implications of precision nutrition approaches, ensuring that advances in microbiome-informed therapeutics are accessible to diverse populations rather than restricted to well-resourced settings.

In conclusion, this thesis supports the repositioning of diet from a contextual lifestyle factor to a central component of gastrointestinal and metabolic care, with direct biological and clinical relevance. By integrating epidemiological observations, clinical phenotypes, and microbiome-based interventions within a unified model, the work contributes to a more comprehensive understanding of the diet–microbiome–host axis and supports the development of individualized, mechanism-based approaches in clinical practice.

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„VICTOR BABEȘ” DIN TIMIȘOARA
FACULTATEA DE MEDICINĂ
DEPARTAMENTUL IV – BIOCHIMIE ȘI FARMACOLOGIE**

MOATĂR LAVINIA CRISTINA



TEZĂ DE DOCTORAT

**DIETĂ, MICROBIOM ȘI REZULTATE CLINICE: O ABORDARE
TRANSLAȚIONALĂ A TULBURĂRILOR GASTROINTESTINALE ȘI
METABOLICE**

R E Z U M A T

Conducător de doctorat:

PROF. UNIV. DR. DUMITRAȘCU VICTOR

Timișoara

2026

REZUMAT

INTRODUCERE

Escaladarea globală a obezității și a tulburărilor metabolice legate de dietă reprezintă una dintre cele mai semnificative provocări de sănătate publică ale secolului XXI, remodelând peisajul epidemiologic al bolilor gastrointestinale și cardiometabolice. În ultimele decenii, mediile alimentare au suferit o transformare profundă, determinată de urbanizare, industrializarea sistemelor alimentare și disponibilitatea pe scară largă a alimentelor ultra-procesate. Această tranziție a înlocuit progresiv tiparele alimentare tradiționale în favoarea unor diete occidentale bogate în energie, sărace în fibre și bogate în aditivi, cu consecințe importante pentru sănătatea populației.

La nivel global, povara asociată acestor schimbări este substanțială. Studiul Global Burden of Disease 2019 a identificat riscurile alimentare în rândul principalilor contributory la anii de viață ajustați în funcție de dizabilitate la nivel mondial, afecțiunile gastrointestinale reprezentând o componentă semnificativă a acestei poveri. Incidența bolilor inflamatorii intestinale a crescut semnificativ în regiunile recent industrializate, paralel cu occidentalizarea alimentară, în timp ce țările cu prevalență ridicată se confruntă acum cu o etapă de acumulare a bolilor cronice. În paralel, povara globală a tulburărilor metabolice continuă să crească, cu sute de milioane de adulți afectați de diabet, iar proiecțiile indică o creștere suplimentară în deceniile următoare.

Este esențial de subliniat faptul că implicațiile metabolice ale acestor tipare alimentare nu se limitează la persoanele cu obezitate evidentă. Tot mai multe dovezi indică faptul că fenotipurile metabolice adverse, incluzând rezistența la insulină, dislipidemia și perturbarea homeostaziei glicemice, pot surveni chiar și la indivizii cu un indice al masei corporale în limite normale. Această observație contestă dependența de măsurile antropometrice și evidențiază necesitatea de a lua în considerare calitatea dietei și funcția metabolică. Datele emergente sugerează, de asemenea, că aceste modificări pot apărea devreme în viață, inclusiv în populații tinere și aparent sănătoase, poziționând începutul maturității ca o fereastră critică în timpul căreia comportamentele alimentare pot influența traiectoriile metabolice pe termen lung.

Dincolo de efectele metabolice, tiparele alimentare exercită o influență benefică complexă asupra homeostaziei gastrointestinale prin interacțiunea lor cu microbiomul intestinal, integritatea barierei epiteliale, reglarea imună și semnalizarea neurogenetică. Expunerea dietetică occidentală promovează un profil disbiotic caracteristic, marcat prin epuizarea taxonilor producători de acizi grași cu lanț scurt (SCFA) și îmbogățirea microorganismelor proinflamatorii. Aceste modificări sunt asociate cu afectarea funcției barierei, creșterea translocării endotoxinelor și activarea căilor de semnalizare inflamatorie. Aceste mecanisme leagă tiparele alimentare de un spectru larg de afecțiuni gastrointestinale, de la boli inflamatorii intestinale și tulburări ale interacțiunii intestin–creier, până la boala celiacă și tulburările gastrointestinale superioare.

În acest context, rămân lacune importante în înțelegerea modului în care expunerile dietetice, dinamica microbiomului și rezultatele clinice interacționează între diferite stadii ale bolii și populații diverse. Dovezile existente sunt adesea fragmentate, cu o integrare limitată între observațiile epidemiologice, fenotiparea clinică și intervențiile bazate pe microbiom.

Prezenta teză abordează această lacună printr-o abordare translațională care integrează perspective biologice, clinice și intervenționale, având ca scop explorarea impactului tiparelor alimentare asupra rezultatelor metabolice și gastrointestinale,

caracterizarea expresiei clinice a tulburărilor legate de dietă și evaluarea potențialului strategiilor personalizate, orientate către microbiom, în bolile inflamatorii.

Lucrarea este organizată sub forma unei succesiuni metodologice integrate, ilustrând progresia de la sinteza conceptuală la cercetarea observațională și, ulterior, la analiza moleculară și intervențională. Partea generală integrează dovezi actuale dintr-o revizuire structurată a literaturii cu 1.486 de înregistrări, sintetizând date epidemiologice, biologice și clinice într-un cadru conceptual unificat. Partea specială cuprinde trei studii originale care explorează progresiv axa dietă–microbiom–boală: de la evaluarea timpurie a riscului metabolic la adulți tineri sănătoși, prin caracterizarea clinică a tulburărilor funcționale gastrointestinale, până la intervenții precise bazate pe microbiom în boli inflamatorii refractare. Acest design translațional permite legarea constatărilor la nivel de populație cu intervenții personalizate, evidențiind rolul central atât al dietei, cât și al microbiomului în sănătatea gastrointestinală și metabolică.

CAPITOLUL 1: TIPARELE ALIMENTARE CA FACTORI DETERMINANȚI AI SĂNĂTĂȚII GASTROINTESTINALE

Acest capitol stabilește fundamentul teoretic al tezei printr-o revizuire narativă structurată. În ultimul deceniu, gastroenterologia a trecut printr-o tranziție conceptuală fundamentală: dieta a fost reconfigurată dintr-un simplu factor contextual al stilului de viață într-o expunere biologică cu relevanță cauzală și acționabilitate clinică. Această schimbare de paradigmă a fost facilitată de convergența dovezilor provenite din tehnologii multi-omice, cohorte potențiale mari și studii biologice care demonstrează că constituenții alimentelor pot remodela semnalizarea epitelială, reglarea imună și ecologia microbiană intestinală.

Capitolul trece în revistă povara epidemiologică a bolilor gastrointestinale în contextul expunerilor dietetice. Boala inflamatorie intestinală oferă unul dintre cele mai puternice argumente epidemiologice pentru implicarea alimentară: la Biobanca din Marea Britanie (peste 500.000 de participanți), aderența la Dieta Alternativă Mediteraneană a fost asociată cu un risc redus de boală Crohn (HR 0,58; IC 95% 0,42–0,80), parțial mediat de căi de biomarkeri antiinflamatoare. O revizuire sistematică și o meta-analiză din 2025, care au inclus peste 2 milioane de participanți, au confirmat un risc crescut prin tiparele alimentare inflamatorii și alimentele ultra-procesate, precum și efectele protectoare ale fibrelor și ale modelelor mediteraneene, în special pentru boala Crohn, în timp ce rezultatele pentru colita ulcerativă au rămas mai eterogene.

Modelul epidemiologic pentru IBD este contextualizat printr-un cadru în patru etape (emergență, accelerare, prevalență de acumulare, stabilizare), multe regiuni vestice fiind în prezent în faza de acumulare, unde prevalența crește din cauza duratei bolilor cronice, depășind potențial 1% din populație. Capitolul abordează și sindromul de colon iritabil (IBS), unde prevalența variază semnificativ în funcție de criteriile de diagnostic (Roma III: ~9%; Rome IV: ~4%), iar dieta săracă în FODMAP are cea mai solidă bază de dovezi dintre strategiile alimentare. Boala celiacă reprezintă un paradigm distinct de enteropatie mediată imunologic, declanșată de gluten la gazdele genetic susceptibile. Tulburările gastrointestinale superioare, inclusiv boala ulcerului peptic și gastrita cronică, sunt, de asemenea, analizate în ceea ce privește asocierile alimentare.

Tiparul alimentar occidental se caracterizează printr-un aport ridicat de alimente ultra-procesate, carbohidrați rafinați, grăsimi saturate/trans, carne roșie/procesată și zaharuri adăugate, cu un aport scăzut de alimente vegetale bogate în fibre. Alimentele ultra-procesate pot contribui cu 50–60% din aportul total de energie în medii puternic industrializate și sunt legate de riscul de IBD prin perturbarea microbiomului, creșterea permeabilității și activarea

imunității înăscute. Din punct de vedere biologic, expunerea dietetică occidentală promovează un tipar caracteristic de disbioză, caracterizat de o diversitate microbiană redusă, epuizarea taxonilor care susțin bariera precum *Akkermansia muciniphila* și *Faecalibacterium prausnitzii*, precum și îmbogățirea patobioniților proinflamatori. Endotoxemia metabolică postprandială oferă o legătură biologică cheie, prin care alimentele bogate în grăsimi amplifică translocarea lipopolizaharidelor și activează cascadele inflamatorii TLR4–MyD88–NF-κB.

Capitolul stabilește, de asemenea, bidirecționalitatea relației dietă–boală gastrointestinală și introduce nutriția de precizie ca paradigmă emergentă. Dovezile unei variații puternice între persoane în răspunsurile metabolice la alimente identice și capacitatea modelelor de învățare automată care încorporează microbiomul și variabilele stilului de viață de a îmbunătăți predicția au încurajat traducerea în contexte gastrointestinale, deși persistă limitări, inclusiv părtinire de antrenament față de populațiile occidentale, generalizabilitate incertă și validare incompletă.

Mai exact, relația dintre dietă și bolile gastrointestinale nu este unidirecțională. Tulburările gastrointestinale remodelează expunerea dietetică prin modificarea toleranței alimentare, digestiei, absorbției, motilității și interacțiunilor gazdă-microbiom. În boala celiacă, atrofia vilozilor afectează absorbția nutrienților și poate modifica secundar ecologia microbiană; în IBS, hipersensibilitatea viscerală și anticiparea simptomelor restrâng frecvent varietatea alimentelor și promovează tiparele alimentare de evitare; iar în IBD, inflamația activă, malabsorbția acizilor biliare, rezecțiile intestinale și terapiile farmacologice pot modifica manipularea nutrienților și toleranța la fibre, grăsimi și substraturi fermentabile. În schimb, tiparele alimentare obișnuite influențează inițierea și progresia bolii prin modularea integrității barierei epiteliale, activării imune, stresului oxidativ, metabolismului acizilor biliari și metaboliților derivați din microbiom.

Apariția nutriției de precizie reprezintă o evoluție transformatoare în gastroenterologia nutrițională. Platformele comerciale oferă acum ghiduri alimentare informate de microbiom, iar datele timpurii sugerează că semnaturile microbiomului de bază pot prezice răspunsul la diete precum dieta low-FODMAP din IBS, iar strategiile individualizate de prescriere a fibrelor, calibrate pentru capacitatea microbiomului, ar putea deveni relevante pentru menținerea remisiei IBD. Totuși, nutriția de precizie rămâne constrânsă de bariere tehnice și practice: modelele actuale explică doar o proporție limitată a variabilității răspunsului, compoziția microbiomului este dinamică temporal, evaluarea aportului alimentar rămâne imperfectă chiar și cu instrumente digitale, iar implementarea necesită infrastructură rar disponibilă în îngrijirea de rutină, ridicând îngrijorări legate de costuri, echitate, confidențialitatea datelor și bias-ul algoritmic.

CAPITOLUL 2: MECANISME MOLECULARE ȘI IMPLICAȚIILE CLINICE ALE INTERACȚIUNILOR DIETĂ–MICROBIOM

Acest capitol oferă o examinare detaliată a căilor prin care tiparele alimentare influențează bolile gastrointestinale. Dieta modulează riscul bolii prin programare epigenetică (metilare a ADN-ului, modificări ale hizonelor, ARN necodificant) și activarea căilor cheie de semnalizare. Mecanismele epigenetice oferă o interfață moleculară între intrările derivate din dietă și stările durabile ale expresiei genice, studiile de asociere la nivel de epigenom identificând regiuni diferențial metilate în IBD îmbogățite cu gene legate de reglarea imună și integritatea barierei.

Butirura constituie cea mai clară punte biologică între fibrele alimentare, activitatea microbiomului și remodelarea cromatinei: ca inhibitor puternic al deacetilazei histonelor (HDAC), crește acetilarea histonelor la loci care guvernează integritatea barierei și sistemele

imune de reglare, suprimând în același timp rețelele inflamatorii dependente de NF- κ B. O implicație terapeutică cheie este axa Foxp3/Treg: butiratul promovează expresia Foxp3 prin creșterea acetilării în regiunile promotor/amplificator și acționează indirect prin GPR109A pentru a susține fenotipurile imune de reglare. La nivel de semnalizare, NF- κ B și MAPK funcționează ca nodi integratori centrali, în timp ce PPAR- γ funcționează ca un receptor nuclear antiinflamator receptiv la dietă, activat de componente ale modelului mediteranean (acid oleic, PUFA omega-3, polifenoli).

Cinci tipare alimentare sunt analizate comparativ de-a lungul unui continuum de la expuneri proinflamatorii la antiinflamatoare: dieta occidentală, dieta mediteraneană, dieta săracă în FODMAP, dietele pe bază de plante și dieta fără gluten. Modelul dietetic mediteranean reprezintă constant un cadru antiinflamator sustenabil asociat cu îmbogățirea taxonilor producători de SCFA, reducerea markerilor inflamatori sistemici și rezultate îmbunătățite în IBD și tulburări funcționale. Dieta săracă în FODMAP este susținută ca fiind cea mai bazată pe dovezi pentru IBS (rate de răspuns 50–80%), deși restricția pe termen lung necesită reintroducere structurată pentru a preveni epuizarea microbiană. Modelele pe bază de plante sunt asociate cu o diversitate microbiană crescută și îmbogățirea taxonilor care degradează fibrele, în timp ce dieta fără gluten rămâne esențială pentru gestionarea bolii celiace.

Capitolul revizuieste, de asemenea, impactul fiziopatologic și clinic al tiparelor alimentare asupra unor afecțiuni gastrointestinale specifice, inclusiv boala celiacă, IBS, boala Crohn, colita ulcerativă, gastrita H. pylori, boala ulcerului peptic și intoleranța la lactoză. Intervențiile țintite de microbiom (probiotice, prebiotice, sinbiotice, postbiotice) sunt poziționate ca adjuvanți la terapia dietetică, divergența UC–Crohn în răspunsul probiotic fiind identificată ca una dintre cele mai constante și clinic importante descoperiri din domeniu. Apar trei concluzii pragmatice: specificitatea deformației/substratului/componentei este nenegociabilă; divergența UC–Crohn trebuie comunicată explicit; iar postbiotica reprezintă o extensie translațională promițătoare care necesită validare clinică la scară mai largă.

În final, capitolul abordează limitările metodologice și direcțiile viitoare, inclusiv absența unui control real al placebo-ului în studiile dietetice, dependența de date dietetice auto-raportate, eterogenitatea designurilor studiilor și influența confuză a medicamentelor cu supresor de acid. Variabilitatea semnificativă interindividuală a răspunsurilor dietetice și apariția nutriției de precizie ca direcție translațională necesară sunt subliniate, recunoscând că modelele predictive actuale explică doar o proporție modestă a variabilității răspunsului.

O dimensiune biomoleculară suplimentară abordată în acest capitol implică modularea integrității joncțiunii epiteliale. Barierea intestinală este menținută prin interacțiuni coordonate între proteinele de joncțiune strânsă (occludin, claudine, zonula occludens, proteine) și componentele joncțiunii aderente, cum ar fi E-cadherina și β -catenina. Tiparele alimentare de tip occidental, bogate în grăsimi saturate și derivați oxidați ai colesterolului (oxisteroli), promovează stresul oxidativ, modifică compoziția lipidelor membranei și activează căile inflamatorii de semnalizare, perturbând arhitectura joncțiunilor strânse și facilitând translocarea produselor microbiene lumenale. În contrast, polifenolii abundenți în dietele axate pe plante îmbunătățesc expresia și localizarea proteinelor cu joncțiuni strânse, reduc stresul oxidativ și modulează metabolismul derivați din microbiom, oferind o legătură biologică între compoziția dietetică și permeabilitatea epitelială.

Implicațiile observaționale și clinice care apar din sinteza narativă sunt semnificative. În cadrul afecțiunilor gastrointestinale, tiparele alimentare, mai degrabă decât nutrienții izolați, devin cea mai semnificativă unitate de intervenție din punct de vedere clinic. Modelul dietetic mediteranean reprezintă constant un cadru antiinflamator sustenabil, în timp ce tiparele

alimentare occidentale sunt asociate în mod repetat cu disbioză, disfuncție a barierei și un risc crescut de inflamație. Din perspectivă clinică, aceste constatări subliniază necesitatea integrării evaluării și consilierii dietetice în îngrijirea gastroenterologică de rutină, cu o rigoare comparabilă cu managementul farmacologic. Adecvarea nutrițională ar trebui monitorizată activ ori de câte ori se impune restricții alimentare: dieta fără gluten necesită înlocuirea planificată a fibrelor și micronutrienților; dieta săracă în FODMAP necesită reintroducere structurată pentru a preveni epuizarea microbiană; iar restricția lactatelor necesită evaluarea adecvării calciului și vitaminei D. Colaborarea cu dieteticieni specializați în gastroenterologie ar trebui considerată practică standard pentru intervențiile dietetice complexe.

CAPITOLUL 3: SCOPUL ȘI OBIECTIVELE CERCETĂRII

Partea generală a tezei a inclus 148 de publicații dintr-o căutare structurată a literaturii cu 1.486 de înregistrări în bazele de date PubMed/MEDLINE, Scopus și Web of Science. Câteva concluzii cheie au stat direct la baza cercetării inițiale: prioritatea tiparelor alimentare în detrimentul nutrienților izolați; rolul central al microbiomului și al căilor mediate de SCFA; impactul proinflamator al expunerilor dietetice occidentale; și necesitatea unor abordări personalizate, având o variabilitate pronunțată între indivizi.

Scopul principal al tezei este de a evalua sistematic impactul tiparelor alimentare și al factorilor de stil de viață asupra sănătății gastrointestinale și compoziției microbiomului intestinal pe un spectru larg de populație, de la persoane tinere, aparent sănătoase, până la pacienți cu patologii gastrointestinale deja stabilite. Cercetarea urmează o abordare translațională care cuprinde trei niveluri interconectate de investigație, fiecare corespunzând unui obiectiv specific:

Obiectiv 1: Evaluarea asocierii dintre tiparele alimentare, inclusiv alegerile alimentare și metodele de gătit, și markerii timpurii de risc metabolic într-o populație de 693 de studenți universitari români, folosind hemoglobina glicată (HbA1c), profilul lipidic și prevalența prediabetului ca rezultate principale.

Obiectivul 2: Analizarea relației dintre comportamentele alimentare, simptomele gastrointestinale și manifestările neurovegetative la pacienții cu tulburări ale interacțiunii intestin–creier, folosind un design caz–control derivat de la 194 de pacienți consecutivi.

Obiectivul 3: Caracterizarea microbiomului intestinal la pacienții cu boală inflamatorie refractară intestinală (n = 358) și evaluarea efectelor unui program personalizat de modulare a microbiomului ghidat de inteligență artificială și integrare multi-omică.

Din punct de vedere metodologic, teza integrează instrumente epidemiologice clasice (chestionare dietetice structurate, criterii diagnostice validate, markeri biochimici) cu abordări moleculare și computaționale avansate (secvențiere metagenomică shotgun, integrare multi-omică bazată pe AI). Această strategie combinată reflectă necesitatea de a face legătura între observațiile la nivel de populație și caracterizarea detaliată și individualizată a microbiomului intestinal. Conținutul translațional progresează de la un studiu transversal la adulți tineri sănătoși, la fenotiparea clinică a tulburărilor gastrointestinale funcționale, până la intervenții de precizie bazate pe microbiom în boli inflamatorii deja consacrate.

Rățiunea conceptuală care leagă aceste trei studii se bazează pe mai multe concluzii cheie din sinteza literaturii. În primul rând, prioritatea tiparelor alimentare în detrimentul nutrienților izolați ca expuneri relevante din punct de vedere clinic. În al doilea rând, rolul central al metaboliților derivați din microbiom, în special SCFA, în medierea relației dintre dietă și rezultatele gastrointestinale. În al treilea rând, impactul proinflamator al expunerilor dietetice occidentale prin disbioză, disfuncție a barierei și endotoxemia metabolică. În al patrulea rând, variabilitatea pronunțată între indivizi în răspunsurile dietetice care limitează validitatea recomandărilor alimentare uniforme și susține dezvoltarea unor abordări nutriționale de

precizie. Împreună, aceste concluzii stau direct la baza obiectivelor, populațiilor studiului și alegerilor metodologice ale celor trei investigații originale.

CAPITOLUL 4: INFLUENȚA TIPARELOR ALIMENTARE ȘI A PREPARĂRII ALIMENTELOR ASUPRA RISCULUI DE PREDIABET ÎN RÂNDUL STUDENȚILOR UNIVERSITARI ROMÂNI

4.1. Contextul și metodele studiului

Diabetul zaharat de tip 2 reprezintă una dintre cele mai semnificative poveri globale pentru sănătate, cu o prevalență estimată să atingă 783,2 milioane până în 2045. Prediabetul reprezintă o fereastră critică de prevenție, deoarece intervențiile structurate în stilul de viață pot reduce semnificativ progresia către diabetul evident. Vârsta tânără este o perioadă deosebit de importantă, deoarece obiceiurile de stil de viață stabilite în această etapă pot influența traiectoriile metabolice pe termen lung, iar riscul cardiometabolic poate să nu fie surprins pe deplin doar de IMC.

Acest studiu transversal a înscris 693 de studenți (402 femei, 291 bărbați; vârsta medie $20,8 \pm 1,4$ ani; IMC mediu $23,96 \pm 3,86$ kg/m²) la Universitatea de Medicină și Farmacie Victor Babeș, Timișoara. Datele au fost colectate printr-un chestionar online structurat care evaluează obiceiurile alimentare, preferințele alimentare și practicile de gătit. Măsurile antropometrice și biochimice au inclus IMC, HbA1c, colesterolul total, LDL-C, HDL-C și trigliceride. Prediabetul a fost definit ca HbA1c 5,7–6,4% (criteriile ADA). Metodele statistice au inclus analiza clusterelor K-means, regresia logistică binară, regresia liniară multivariabilă, analiza doză-răspuns, analiza medierii (5.000 iterații bootstrap), analiza curbei ROC, analizele interacțiunilor stratificate și analizele de sensibilitate excluzând participanții diabetici.

4.2. Rezultate

Prevalența generală a prediabetului a fost de 21,1% ($n = 146$), cu 1,4% clasificați ca având diabet. Media HbA1c a fost de $5,34 \pm 0,48\%$. Analiza clusterelor K-means a identificat trei tipare alimentare: conștiente de sănătate ($n = 272$, 39,2%; prediabet 15,4%), caracterizate prin consum scăzut de fast-food, fierbere predominantă și aport ridicat de fructe/legume; Model mixt ($n = 150$, 21,6%; prediabet 20,0%), cu aport moderat de fast-food și coptări/grătar; și orientat spre fast-food ($n = 271$, 39,1%; prediabet 27,3%), caracterizați prin consumul frecvent de fast-food, prăjirea predominantă și un aport scăzut de fructe/legume. Prevalența prediabetului a diferit semnificativ între grupurile alimentare ($\chi^2 = 11,62$, $p = 0,003$).

Metodele de gătire la temperaturi înalte (prăjire, grătar) au fost asociate cu niveluri mai ridicate de HbA1c comparativ cu fierbere (ANOVA, $p = 0,0155$). În regresia logistică binară, fiecare unitate de creștere a scorului de consum de fast-food a fost asociată cu o creștere de 78% a șanselor de prediabet (OR = 1,78, IC 95%: 1,38–2,30, $p < 0,001$), independent de IMC, sex și vârstă. IMC a fost, de asemenea, asociat pozitiv cu prediabetul (OR = 1,10, $p < 0,001$). S-a observat o relație clară doză-răspuns: media HbA1c a crescut de la 5,09% (non-consumatori) la 5,58% (≥ 3 ori/săptămână), cu prevalența prediabetului crescând de la 0% la 36,7% (Cochran–Armitage $Z = 4,579$, $p < 0,001$).

În regresia liniară multivariabilă ($F = 25,25$, $p < 0,001$; $R^2 = 0,181$), frecvența fast-food ($\beta = 0,147$, $p < 0,001$), IMC ($\beta = 0,035$, $p < 0,001$) și consumul de fructe/legume ($\beta = -0,109$, $p < 0,001$) au fost asociate independent cu HbA1c. Analiza de mediere a arătat că efectul indirect prin IMC a fost neglijabil (0,4% din efectul total; IC 95%: -0,012 până la 0,014), indicând că asocierea fast-food–HbA1c funcționează prin căi independente de adipozitate, implicând potențial încărcătura glicemică, caracteristicile procesării alimentelor, produse finale avansate de glicare sau aditivi alimentari.

Analizele stratificate au confirmat consistența asocierilor între categoriile de sex și IMC. La persoanele cu greutate normală, grupul orientat spre fast-food a prezentat în continuare o prevalență substanțială a prediabetului (22,7%), susținând conceptul de fenotip metabolic nesănătos al greutății normale. O interacțiune între prăjitură și consumul de fast-food a evidențiat un efect plafon: în rândul utilizatorilor de prăjire, HbA1c era deja crescut indiferent de aportul de fast-food, în timp ce printre cei care nu prăjesc, consumul ridicat de fast-food a produs o creștere mai pronunțată a HbA1c. Analizele lipidice au arătat că IMC era predictorul dominant al parametrilor lipidici, în timp ce frecvența fast-food-ului era asociată independent cu trigliceridele ($\beta = 3,57$, $p = 0,034$) și sexul masculin cu HDL-C mai scăzut ($\beta = -10,04$, $p < 0,001$). Raportul TG/HDL a indicat o vulnerabilitate submetabolică subclinică subsubclinică, cu 42,7% depășind pragul de 2,0. Analizele de sensibilitate care au exclus participanții cu HbA1c $\geq 6,5\%$ au confirmat robustețea tuturor constatărilor primare.

4.3. Concluzii

Acest studiu a identificat asocieri semnificative între tiparele alimentare nefavorabile și marcatorii crescuți ai riscului glicemic în rândul studenților universitari români. Relația doză-răspuns dintre consumul de fast-food și HbA1c, independența față de IMC în analiza medierii și interacțiunea cu efect plafon dintre prăjitură și expunerea la fast-food oferă dovezi noi privind mecanismele de risc dietetic la adulții tineri. Elevii cu greutate normală și modele orientate spre fast-food au prezentat o prevalență substanțială a prediabetului, provocând dependența de screeningul antropometric exclusiv. Din perspectiva sănătății publice, ținte relativ simple, reducerea frecvenței fast-food-urilor, creșterea consumului de fructe și legume și scăderea dependenței de prăjirea la temperaturi mari, ar putea schimba HbA1c la nivel de populație. Acesta este primul studiu care examinează efectele combinate ale tiparelor alimentare și metodelor de gătit asupra riscului de prediabet în rândul studenților universitari români.

Prevalența generală a prediabetului, de 21,1%, este remarcabilă pentru un eșantion universitar de tineri adulți, depășind estimările raportate în unele populații universitare europene și asemănătoare cu cifrele populațiilor aflate în tranziție nutrițională rapidă. Aceste rezultate plasează rezultatele în contextul mai larg al tranzițiilor alimentare și de stil de viață din Europa de Est și Centrală, unde disponibilitatea tot mai mare a alimentelor convenabile și ultra-procesate poate remodela profilurile metabolice de risc la vârste mai tinere. Persistența asociațiilor fast-food după ajustarea IMC-ului sugerează că expunerile dietetice influențează reglarea glucozei prin mecanisme alternative, inclusiv încărcarea glicemică, caracteristicile de procesare a alimentelor, formarea produselor finale avansate de glicare în timpul gătitului la temperaturi înalte și răspunsuri metabolice la aditivi alimentari care pot afecta compoziția microbiotei intestinale și căile inflamatorii.

Dovezile emergente implică, de asemenea, axa microbiotă-intestin-creier ca o cale potențială care leagă tiparele alimentare de rezultatele metabolice și neurocomportamentale. Dietele bogate în alimente ultra-procesate și sărace în fibre alimentare pot modifica compoziția microbială intestinală, pot perturba producția de metaboliți microbieni și pot promova inflamația sistemică, procese care pot afecta semnalizarea insulinei și reglarea glucozei. Asocierile dietetice mai slabe observate pentru parametrii lipidici comparativ cu markerii glicemici pot indica faptul că perturbările alimentare timpurii la adulții tineri se reflectă mai întâi în reglarea glucozei, iar anomalii lipidice pot apărea mai târziu pe traiectoria disfuncției metabolice.

CAPITOLUL 5: COMPORTAMENTELE ALIMENTARE ȘI RELAȚIA LOR CU TIPARELE DE SIMPTOME DIGESTIVE ȘI NEUROVEGETATIVE

5.1. Studiază contextul și metodele

Tulburările de interacțiune intestin–creier (DGBI), având sindromul colonului iritabil ca arhetip clinic, reprezintă o preocupare semnificativă de sănătate globală. Meta-analizele care aplică criteriile Rome IV plasează prevalența globală a IBS între 4% și 17%, însă aceste cifre reprezintă doar vârful unui aisberg simptomatic mult mai mare. Întârzierile diagnostice sunt frecvente, mulți pacienți așteptând peste un an pentru diagnostic. Manifestările clinice se extind mult dincolo de intestin: pacienții raportează frecvent simptome extra-intestinale precum oboseală, dureri de cap și tulburări autonome, care sunt manifestări ale unei axe intestin–creier dereglate ce acționează prin aferențe vagale, axa hipotalamic–hipofiză–suprarenală și microbiota enterică.

Acest studiu a fost realizat la Clinica de Gastroenterologie și Hepatologie, Spitalul de Urgență al Județean "Pius Brînzeu", Timișoara. Dintre cei 194 de adulți evaluați inițial, 58 au fost excluși, rezultând un eșantion analitic final de 136 de participanți (vârsta medie $68,70 \pm 12,94$ ani; IMC mediu $25,36 \pm 5,36$ kg/m²). A fost implementat un design riguros caz-control: 52 de pacienți cu fenotip DGBI funcțional activ (cazuri) versus 84 de subiecți fără simptome gastrointestinale funcționale sau boală organică (controale). Evaluarea simptomelor a inclus atât simptomele de tranzit gastrointestinal (constipație, diaree, balonare, dureri abdominale, greață, sațietate timpurie), cât și manifestări neuro-vegetative (transpirație, palpitații, amețeli, epuizare). Comportamentele alimentare evaluate au inclus mâncatul rapid, alimentația distrasă, mesele neregulate și gustările. Analizele statistice au inclus testele exacte Chi-pătrat/Fisher, testul t al lui Welch, regresia logistică multivariabilă, corecțiile Bonferroni și Benjamini–Hochberg, precum și analizele de sensibilitate excluzând CRP > 10 mg/L.

5.2. Rezultate

Aisbergul simptomatic: Deși doar 4,4% (n = 6; IC 95%: 2,0–9,3%) dintre participanți aveau un diagnostic formal documentat de IBS, 47,8% (n = 65; IC 95%: 39,6–56,1%) au îndeplinit criteriile pentru grupul mai larg de simptome compatibil cu SII, rezultând un raport de subdiagnostic de 10,8, pentru fiecare pacient diagnosticat formal, aproximativ unsprezece alți au experimentat o povară a simptomelor comparabilă fără recunoaștere. Această diferență reflectă o deconectare relevantă clinic între experiența pacientului și etichetarea diagnostică.

Simptomele neuro-vegetative au predominat în fața plângerilor clasice de tranzit: transpirația (19,1%; IC 95%: 13,4–26,5%), palpitațiile (14,0%; IC 95%: 9,1–20,8%) și amețelile (11,8%; IC 95%: 7,4–18,3%) au fost mai frecvente decât orice tulburare individuală de tranzit gastrointestinal. Balonarea a fost cel mai frecvent simptom de tranzit (11,8%), urmat de constipație (10,3%). Constipația a arătat o predominanță de 4:1 față de diaree (11,8% față de 2,9%), sugerând un fenotip de tranzit lent care poate reflecta tiparele alimentare regionale sau consecințele dietelor restrictive autoimpuse. Tiparele alimentare maladaptive au fost aproape omniprezente: alimentație distrasă (50,0%), mese neregulate (73,5%) și gustări regulate (65,4%).

În analiza caz-control, IMC a fost semnificativ mai ridicat în cazurile DGBI față de controlul ($28,15 \pm 6,49$ vs. $24,47 \pm 4,60$ kg/m², p = 0,001, d Cohen = 0,71), sugerând o legătură intrinsecă între excesul de greutate și simptomele digestive funcționale, potențial mediată de inflamație viscerală sau disbioză asociată obezității. Cazurile de DGBI au fost semnificativ mai puțin predispuse să ia gustări (OR = 0,36; IC 95%: 0,18–0,74; p = 0,009), interpretate ca comportament adaptiv de evitare: pacienții pot învăța prin condiționare negativă că alimentația frecventă declanșează simptome, conducând la tipare restrictive. Nici mâncatul

rapid, nici mâncatul distras, nici mesele neregulate nu au prezentat asocieri statistic semnificative în analiza neajustată.

În regresia logistică ajustată ($DGBI \sim Vârsta + Sex + IMC + Gustări$), IMC a rămas un predictor semnificativ ($OR = 1,129$; $IC\ 95\%: 1,045-1,219$; $p = 0,002$), în timp ce gustările au arătat semnificație la limită ($OR = 0,461$, $p = 0,061$). Ambele asocieri au supraviețuit corecției Bonferroni (IMC: $p = 0,005$; gustări: $p = 0,045$) și corecției Benjamini–Hochberg (IMC: $FDR = 0,005$; gustări: $FDR = 0,023$). IMC a prezentat un efect mediu spre mare ($d\ Cohen = 0,71$), în timp ce gustările au arătat un efect mai mic ($V\ al\ lui\ Cramér = 0,18$). Analiza de sensibilitate, excluzând participanții cu $CRP > 10\ mg/L$, a confirmat stabilitatea tuturor asocierilor.

5.3. Concluzii

Acest studiu oferă dovezi cantitative pentru fenomenul icebergului simptomatic în DGBI într-o populație clinică din vestul României. Raportul de subdiagnostic de 10,8:1 indică faptul că paradigmele diagnostice actuale acoperă doar o fracțiune din adevărata povară a bolii. Predominanța simptomelor neurovegetative față de tranzit întărește centralitatea axei intestin–creier și subliniază necesitatea ca clinicienii să recunoască manifestările extra-intestinale ca fiind parte integrantă a tulburării. IMC a devenit cel mai robust corelat al statutului DGBI, susținând o înțelegere multidimensională care integrează componentele metabolice, comportamentale și axa intestin-creier. Reducerea gustărilor în cazurile DGBI reflectă probabil evitarea adaptativă, nu un tipar alimentar protector. În cadrul cadrului tezei, convergența cu Capitolul 4 este notabilă: în timp ce Studiul 1 a demonstrat consecințe metabolice ale tiparelor alimentare la adulții tineri, Studiul 2 arată că, într-o populație de gastroenterologie clinică, atât factorii metabolici (IMC), cât și cei comportamentali (evitarea gustării) sunt asociați cu povara simptomelor gastrointestinale funcționale.

Lacuna diagnostică observată are implicații clinice și de sănătate publică importante. Indică faptul că paradigma diagnostică actuală, bazându-se în principal pe criteriile formale Rome IV aplicate în medii de specialitate, acoperă doar o fracțiune din povara reală a bolii. Pacienții rămași continuă să experimenteze simptome care afectează calitatea vieții, generează anxietate și pot determina consultații medicale repetate fără rezolvare. Magnitudinea acestui decalaj într-o cohortă din vestul României adaugă la dovezile limitate din contexte est-europene și sugerează că fenomenul aisbergului este o caracteristică fundamentală a DGBI-urilor, determinată de complexitatea simptomelor, suprapunerea cu alte condiții și subrecunoașterea istorică.

Constatarea că simptomele neuro-vegetative predomină are implicații clinice critice: clinicienii din îngrijirea primară pot întâlni pacienți care se prezintă în principal cu palpitații, transpirație sau amețeli fără a le recunoaște ca manifestări ale unei tulburări gastrointestinale funcționale subiacente, ceea ce contribuie la investigații cardiace sau neurologice inutile. Proeminența simptomelor autonome oferă dovezi suplimentare pentru centralitatea axei intestin–creier, nervul vag jucând un rol critic în modularea atât a motilității gastrointestinale, cât și a tonusului autonom cardiovascular. Fenotipul dominant de constipație (raport 4:1) este semnificativ din punct de vedere clinic și poate reflecta tiparele alimentare regionale sau consecințele neintenționate ale dietelor restrictive autoimpuse. Prevalența ridicată a meselor neregulate și a alimentației distrase este în concordanță cu cercetările emergente privind crononutriția, sugerând că astfel de tipare pot perturba ritmurile circadiene ale microbiomului intestinal.

Asocierea dintre un IMC crescut și statutul DGBI are, de asemenea, implicații importante pentru axa microbiotă–intestin–creier. Disbioza asociată obezității poate contribui la alterarea comunicării intestin-creier, agravând potențial atât simptomele gastrointestinale, cât și neurovegetative. Grăsimea viscerală produce citokine și adipokine pro-inflamatorii care pot

modifica permeabilitatea intestinală, pot modula funcția imunitară în mucoasa intestinală și pot contribui la inflamația de grad scăzut observată frecvent la pacienții cu DGBI. Aceste constatări sugerează că gestionarea greutății ar putea fi o componentă importantă, dar adesea trecută cu vederea, a unei strategii holistice de management DGBI.

Constatarea paradoxală a gustărilor merită o interpretare clinică atentă. În loc să indice un efect protector, această asocieră reflectă mai probabil evitarea alimentelor condiționată de experiențe negative cu simptome. Pacienții cu simptome gastrointestinale funcționale cronice învață, prin condiționare negativă, că alimentația frecventă declanșează balonare, distensie abdominală și reflex gastrocolic exagerat, ceea ce îi determină să adopte tipare alimentare restrictive. Acest comportament adaptiv, deși de înțeles din perspectiva pacientului, poate paradoxal să agraveze rezultatele prin limitarea varietății diete, contribuția la deficiențele nutriționale și potențial agravarea disbiozei intestinale. Clinicienii ar trebui să recunoască faptul că pacienții cu DGBI pot deja să își impună singuri restricții alimentare care nu sunt optime din punct de vedere nutrițional, iar consilierea alimentară ar trebui să abordeze atât gestionarea simptomelor, cât și adecvarea nutrițională.

CAPITOLUL 6: MODULAREA MICROBIOMULUI GHIDATĂ DE IA ÎN IBD REFRACTAR: EFECTE ASUPRA REZULTATELOR CLINICE ȘI INFLAMATORII

6.1. Context și metode de studiu

Boala inflamatorie intestinală rămâne o afecțiune complexă, cronică, caracterizată prin recidive imprevizibile, leziuni intestinale progresive și o afectare semnificativă a calității vieții. În ciuda evoluției opțiunilor terapeutice, o proporție substanțială a pacienților experimentează un răspuns primar lipsit de răspuns la biologice sau își pierde treptat eficacitatea. Majoritatea terapiilor disponibile acționează în aval, ținând inflamația, nu factorii biologici rădăcină. Abordările convenționale ale microbiomului (intervenții alimentare, probiotice, FMT) au produs rezultate variabile, în mare parte datorită variabilității extraordinare interindividuale în compoziția microbiană și răspunsul gazdei.

Acesta a fost un studiu exploratoriu practic, nerandomizat, prospectiv, cu un singur braț, deschis, realizat la Clinica de Gastroenterologie și Hepatologie, Spitalul de Urgență Județean "Pius Brînzeu", Timișoara. Studiul a inclus 358 de adulți cu IBD moderat spre sever, refractar la tratament (215 UC [60,0%], 143 CD [40,0%]; vârstă medie $42,7 \pm 15,3$ ani; 52,2% bărbați; IMC mediu $24,5 \pm 6,2$ kg/m²). Toți pacienții au eșuat cel puțin trei regimuri terapeutice anterioare; 67,6% au primit biologice, 22,6% corticosteroizi. Perioada de intervenție a fost de 3 luni, cu un control de siguranță de 1 lună.

Evaluarea de bază a cuprins trei fluxuri de date complementare: secvențierea metagenomică shotgun (Illumina NovaSeq) pentru profilarea taxonomică și funcțională a microbiomului; profilarea biomarkerilor sanguini (hs-CRP, vitamina B12, vitamina D, fier, zinc, calciu); și fenotipizare digitală structurată care surprinde tiparele alimentare, istoricul medicației și traiectoriile bolilor. Intervenția personalizată a fost ghidată de platforma NostraBiome, care a folosit modele de învățare automată supravegheate (arbori decizionali crescuți cu gradient și selecție de caracteristici de ansamblu) antrenate pe peste un milion de surse științifice. Planurile de intervenție au inclus ghidare dietetică de precizie, formulări simbiotice adaptate, antimicrobiene țintite atunci când semnalele patogene depășeau pragurile definite și corecția micronutrienților. Punctul final principal a fost schimbarea unui indice compozit de control al colonului; criteriile secundare au inclus biomarkeri inflamatori, starea micronutrienților, calitatea vieții (SIBDQ) și abundența taxonilor microbieni. Analizele statistice au folosit teste t pereche, teste Wilcoxon cu rang semnat, PERMANOVA, ALDEx2 și corecția FDR.

6.2. Rezultate

Răspunsul clinic a fost substanțial: frecvența medie a scaunelor a scăzut de la $8,87 \pm 2,05$ la $2,76 \pm 1,11$ scaune pe zi (reducere de 6,11, $p < 0,001$). Urgența și sângerarea rectală s-au rezolvat la 91,3% dintre pacienți (327/358). Peste 70% ($n = 256$) și-au evaluat condiția ca fiind "mult îmbunătățită". Nu au fost raportate evenimente adverse în perioada studiului, indicând că intervenția personalizată a fost bine tolerată într-o populație diversă și cu risc ridicat.

Normalizarea biomarkerilor inflamatori a fost îndeaproape paralelă cu îmbunătățirile clinice: hs-CRP s-a normalizat la 91,0% dintre pacienții crescuți la nivelul inițial (201/221), în timp ce calprotectina fecală s-a normalizat la 87,5% (196/224). Deficiențele minerale (fier, zinc) s-au normalizat la 79,0% dintre participanții afectați, în timp ce deficiențele de vitamine (B12, D) s-au normalizat la 31,6%. Toate modificările au fost semnificative statistic ($p < 0,001$). Calitatea vieții s-a îmbunătățit dramatic: 93,0% ($n = 333$) au raportat "mult îmbunătățite" la SIBDQ, cu doar 3,1% neschimbate și 2,5% agravate.

Au fost observate creșteri semnificative în taxonii microbieni benefici cheie: *Bifidobacterium longum* (îmbunătățire cu 77,1%), *Faecalibacterium prausnitzii* (38,8%), *Roseburia intestinalis* (30,4%), *Akkermansia muciniphila* (21,5%), *Eubacterium rectale* (18,7%) și *Ruminococcus bromii* (5,6%). Toate modificările au fost semnificative statistic după corecția FDR ($q < 0,05$). Extinderea comensalelor producătoare de SCFA, împreună cu creșterea numărului de *A. muciniphila*, susține îmbunătățirea funcției barierei și a reglării imune, în concordanță cu dovezi anterioare care leagă acești taxoni de vindecarea mucoasă și reducerea riscului de recidivă.

Un punct forte unic al acestui studiu constă în coerența multidimensională a rezultatelor. Analizele radar și de corelație au arătat că îmbunătățirile în controlul scaunului, povara inflamatorie, echilibrul micronutrițional și calitatea vieții au avut loc în paralel, sugerând efecte sistemice, nu izolate. Acest tipar integrat diferențiază modularea microbiomului de terapiile convenționale imunosupresoare. Magnitudinea îmbunătățirii depășește cea raportată în studiile biologice pivotante (infliximab ACT 1/2: remisie 34–39% în săptămâna 8; adalimumab ULTRA 2: remisie 16–21%), deși comparația directă este limitată de diferențele de design al studiului.

6.3. Concluzii

Modularea microbiomului multi-omic, ghidată de AI, a fost asociată cu o îmbunătățire constantă și clinic semnificativă la pacienții cu IBD refractară la tratament. Alinierea dintre recuperarea simptomatică, normalizarea biochimică și restaurarea microbiană sugerează că intervenția acționează prin mecanisme integrate de reparare epitelială, reglare imună și reechilibrare metabolică, mai degrabă decât printr-un simplu control al simptomelor. Îmbunătățirea paralelă între subgrupurile UC și CD susține robustețea și generalizabilitatea. Totuși, designul cu un singur braț, open-label, exclude inferența cauzală; Îmbunătățirile pot reflecta parțial regresia la medie, creșterea implicării pacienților sau efectele așteptate. Algoritmul proprietar AI nu a fost auditat independent, endpoint-urile endoscopice nu au fost incluse, iar urmărirea de 3 luni nu abordează durabilitatea pe termen lung. Pentru validarea definitivă sunt necesare studii controlate randomizate cu urmărire mai lungă și rezultate endoscopice.

Dintr-o perspectivă patofiziologică mai largă, aceste descoperiri susțin ipoteza că IBD este, în esență, o tulburare a simbiozei gazdă-microbiom perturbată. Ciclul cronic de disbioză, leziuni epiteliale, activare imună și disbioză suplimentară formează un cerc vicios autosusținut care perpetuează inflamația. Rezultatele sugerează că modularea personalizată a microbiomului poate întrerupe acest ciclu în mai multe puncte: prin reintroducerea speciilor benefice, îmbunătățirea funcției barierei, reducerea încărcăturii antigenice lumenale și restaurarea armoniei metabolice. Utilizarea IA pentru a interpreta interacțiuni complexe multi-

omice și a ghida intervențiile adaptive reprezintă o schimbare de paradigmă în gestionarea bolilor inflamatorii cronice.

Comparația cu terapiile microbiome existente contextualizează aceste constatări. Intervențiile dietetice sau probiotice anterioare au produs efecte modeste sau inconsistente, limitate în mare parte la CU ușoară. Transplantul microbiotei fecale, deși conceptual similar, este limitat de variabilitatea donatorului, instabilitatea ingertei și invazivitatea procedurală. În contrast, strategia multi-omică, curatoriată de AI, combină profunzimea biologică a profilării omice cu adaptabilitatea designului individualizat, depășind potențial variabilitatea interindividuală care limitează terapiile generice cu microbiom. Normalizarea inflamatorie observată, în special reducerea hs-CRP și a calprotectinei fecale la peste 85% dintre pacienți, oferă validare biochimică în concordanță cu cadrul tratament-țintă în IBD, unde normalizarea biomarkerilor însoțește controlul susținut al simptomatelor și recuperarea mucoasă.

CONCLUZII GENERALE ȘI CONTRIBUȚII ORIGINALE

Această teză de doctorat a fost dezvoltată pornind de la premisa că tiparele alimentare reprezintă expuneri biologice active, capabile să modeleze sănătatea gastrointestinală și metabolică prin interacțiuni complexe cu microbiomul intestinal. Rezultatele obținute în cele trei studii originale susțin această perspectivă și conturează un cadru translațional coerent care leagă expunerea dietetică de rezultatele clinice din diferite etape ale spectrului bolii.

Sinteza teoretică a stabilit că tiparele alimentare constituie cel mai relevant nivel de expunere nutrițională în gastroenterologie, acționând prin mecanisme integrate ce implică metabolismul microbial, funcția barierei epiteliale, semnalizarea imună și reglarea epigenetică. Tiparele alimentare occidentale apar ca factori constanți ai disbiozei și inflamației, în timp ce tiparele mediteraneene și cele orientate spre plante susțin diversitatea microbială, producția de SCFA și răspunsurile antiinflamatoare.

Studiul 1 a demonstrat că, la adulții tineri, comportamentele alimentare caracterizate prin consumul frecvent de fast-food și metode de gătit la temperaturi ridicate sunt asociate cu modificări metabolice timpurii, independent de IMC, poziționând începutul maturității ca o fereastră critică pentru intervenție. Prevalența de 21,1% a prediabetului și relația doză-răspuns cu consumul de fast-food oferă dovezi noi legate de biomarkeri dintr-o populație universitară românească. Studiul 2 a arătat că povara simptomelor gastrointestinale funcționale depășește cu mult cazurile diagnosticate formal (raport de subdiagnostic 10,8:1), manifestările neurovegetative predominând în detrimentul plângerilor clasice de tranzit. Asocierea robustă dintre IMC și statutul DGBI, împreună cu evitarea adaptivă a gustărilor, susține o înțelegere multidimensională care integrează componentele metabolice, comportamentale și axa intestin–creier. Studiul 3 a demonstrat că modularea ținută a microbiomului ghidată de AI poate realiza îmbunătățiri clinice, biochimice și microbiologice măsurabile la pacienții cu IBD refractar deja confirmată, cu modificări paralele pe mai multe domenii care oferă un semnal biologic coerent.

Convergența constatărilor din capitolele tezei susține o evoluție consecventă: de la expuneri dietetice timpurii care influențează biomarkerii metabolici la adulți tineri sănătoși, prin modularea comunicării intestin–creier prin comportamente alimentare și stare metabolică, până la manipularea directă a microbiomului intestinal pentru beneficii terapeutice. Identificarea taxonilor microbieni specifici (*F. prausnitzii*, *B. longum*, *A. muciniphila*) atât ca corelați ai activității bolii, cât și ca ținte ale intervenției întărește teza conform căreia microbiomul intestinal servește ca un mediator central care leagă dieta, funcția imunitară și rezultatele clinice.

Variabilitatea observată în răspunsurile alimentare și profilurile microbiene evidențiază limitele recomandărilor generalizate și subliniază necesitatea unor abordări individualizate. Natura bidirecțională a relației dietă–boală, în care tulburările gastrointestinale remodelează

toleranța alimentară, alegerile alimentare și absorbția nutrienților, care la rândul lor influențează microbiomul și evoluția bolii, trebuie recunoscută în dezvoltarea unor strategii terapeutice durabile.

Contribuții originale

1. Prima dovadă legată de biomarkeri care demonstrează asocieri între tiparele alimentare, metodele de gătit și riscul de prediabet la studenții universitari români, inclusiv identificarea fenotipului metabolic nesănătos al greutății normale la o populație tânără adultă.

2. Cuantificarea icebergului simptomatic în DGBI într-un cadru clinic est-european, cu un raport de subdiagnostic de 10,8:1, și demonstrarea predominanței simptomelor neurovegetative față de plângerile clasice de tranzit.

3. Identificarea IMC ca fiind cel mai robust corelat al statutului DGBI (d Cohen = 0,71) și caracterizarea reducerii gustărilor ca comportament adaptiv de evitare în tulburările gastrointestinale funcționale.

4. Una dintre cele mai mari evaluări reale ale modulării microbiomului multi-omic ghidată de AI în IBD refractar ($n = 358$), demonstrând coerență multidimensională a îmbunătățirilor în domeniile clinic, inflamatorie, nutrițional, microbiene și ale calității vieții.

5. Integrarea epidemiologiei dietetice la nivel de populație, fenotiparea clinică a tulburărilor de interacțiune intestin-creier și intervenția bazată pe microbiom de precizie într-un singur cadru translațional care leagă dieta, microbiomul și rezultatele clinice de-a lungul continuumului bolii.

Direcții viitoare

Din această lucrare apar mai multe direcții pentru cercetări ulterioare. Sunt necesare studii longitudinale prospective pentru a confirma dacă modificările metabolice timpurii identificate în Studiul 1 prezic traiectoriile cardiometabolice pe termen lung și pentru a clarifica relațiile temporale dintre expunerile dietetice și rezultatele glicemice. Studiile epidemiologice bazate pe comunitate sunt necesare pentru a valida magnitudinea icebergului simptomatic identificat în Studiul 2 în afara mediului clinic și pentru a evalua dacă abordările mai largi de screening pot reduce întârzierile diagnostice. Sunt necesare studii controlate randomizate cu urmărire mai lungă, criterii endoscopice și histologice și populații diverse de pacienți pentru a stabili eficacitatea definitivă a modulării microbiomului ghidată de AI și pentru a determina durabilitatea îmbunătățirilor clinice.

Dezvoltarea de biomarkeri obiectivi fiabili ai expunerii dietetice, standardizarea măsurătorilor de rezultat în studiile de intervenție dietetică și ajustarea sistematică pentru factorii de confuzie cheie, cum ar fi utilizarea medicamentelor cu supresor de acid, reprezintă priorități metodologice esențiale. Integrarea datelor multi-omice în instrumente clinice accesibile și eficiente din punct de vedere al costurilor rămâne un pas critic spre implementarea nutriției de precizie în practica gastroenterologică de rutină. În cele din urmă, cercetarea ar trebui să abordeze implicațiile etice, economice și echitabile ale abordărilor nutriționale de precizie, asigurând că progresele în terapiile informate de microbiom sunt accesibile populațiilor diverse, nu restricționate la medii bine dotate cu resurse.

În concluzie, această teză susține re poziționarea dietei dintr-un factor contextual al stilului de viață într-o componentă centrală a îngrijirii gastrointestinale și metabolice, cu relevanță biologică și clinică directă. Prin integrarea observațiilor epidemiologice, fenotipurilor clinice și intervențiilor bazate pe microbiom într-un model unificat, munca contribuie la o înțelegere mai cuprinzătoare a axei dietă-microbiom-gazdă și susține dezvoltarea unor abordări individualizate, bazate pe mecanisme, în practica clinică.