

EFECTOS DEL USO DE PREBIÓTICOS Y PROBIÓTICOS EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

EFFECTS OF THE USE OF PREBIOTICS AND PROBIOTICS IN ALZHEIMER'S DISEASE

Nadia Olazo Márquez¹

¹ Lic. en Nutrición Clínica, Posgrados, Universidad Popular Autónoma del Estado de Puebla (UPAEP), México

Correspondencia: Nadia Olazo Márquez

E-mail: bsb_ienev@hotmail.com

Presentado: 16/03/20. Aceptado: 20/05/20

Conflictos de interés: la autora declara no tener conflictos de interés

RESUMEN

Introducción: la enfermedad de Alzheimer es la forma más común de demencia, la cual se asocia con el deterioro progresivo de las funciones cognitivas; se caracteriza por la formación de ovillos neurofibrilares y placas seniles conformadas por la sustancia β -amiloide.

Desarrollo: el eje microbiota-intestino-cerebro permite la comunicación entre el tracto gastrointestinal y el cerebro. La microbiota intestinal sufre modificaciones por el envejecimiento como el incremento de la permeabilidad intestinal y la translocación bacteriana. En presencia de disbiosis, los cambios en la motilidad y la secreción gastrointestinal alteran las células neuroendocrinas y del sistema inmune, y afectan la liberación de neurotransmisores. Así, las modificaciones de la microbiota pueden ocasionar la neuroinflamación que se observa en la enfermedad de Alzheimer. Los productos prebióticos y cepas de probióticos demostraron ser beneficiosos a nivel neurológico en dicha enfermedad, detectándose expresión de neurotransmisores y mejoría en las funciones cognitivas.

Conclusiones: se ha documentado el uso de prebióticos y probióticos en la enfermedad de Alzheimer, y se refirió que ocasionan reducción de la inflamación intestinal y disbiosis, así como mejora de las funciones cognitivas en estos pacientes. Sin embargo, en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer aún no se contempla el uso de los probióticos y tampoco se ha considerado como manera preventiva dado que las investigaciones son recientes.

Palabras clave: eje microbiota-intestino-cerebro; enfermedad de Alzheimer; prebiótico; probiótico.

Actualización en Nutrición 2020; Vol. 21 (65-70)

ABSTRACT

Introduction: Alzheimer's disease is the most common form of dementia; it is associated to the progressive deterioration of cognitive functions. It is characterized by the formation of neurofibrillary tangles and accumulation of β -amyloid plaques.

Work development: the microbiota-intestine-brain axis allows the communication between the gastrointestinal tract and the brain. The intestinal microbiota undergoes modifications due to aging such as increased intestinal permeability and bacterial translocation. In the presence of dysbiosis, changes in gastrointestinal motility and secretion alter neuroendocrine cells and the immune system, affecting the release of neurotransmitters. Thus, modifications of the microbiota can cause the neuroinflammation that is seen in Alzheimer's disease. Prebiotic products and strains of probiotics have proven to be neurologically beneficial in this disease since an improvement has been observed in neurotransmitter expression and cognitive functions.

Conclusions: the use of prebiotics and probiotics in Alzheimer's disease has been documented, stating reduction of intestinal inflammation and dysbiosis, as well as the improvement of cognitive functions in these patients. However, since the research is new, in Alzheimer's disease the use of probiotics has not been contemplated for treatment or considered as prevention.

Key words: Alzheimer's disease; microbiota-intestine-brain axis; prebiotic; probiotic.

Actualización en Nutrición 2020; Vol. 21 (65-70)

INTRODUCCIÓN

La demencia es un síndrome que se caracteriza por el deterioro progresivo de las funciones cognitivas que afecta la memoria, el pensamiento, la orientación, la comprensión, la capacidad de aprendizaje, el lenguaje y el juicio¹. Se estima que en 2013 había 44 millones de personas con demencia a nivel global; además se calcula que de un 5 a un 8% de la población general mayor de 60 años sufre demencia en un determinado momento. De acuerdo con datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), para el año 2030 el número de personas con demencia será de 82 millones y alcanzará los 152 millones para 2050. En América Latina y el Caribe la prevalencia de demencia se encuentra entre un 6 y un 6,5 por cada 100 adultos mayores de 60 años, considerando un aumento a 4,1 millones para el año 2020 y 9,1 millones para 2040. Cabe señalar que la enfermedad de Alzheimer (EA) es la forma más común de demencia, la cual es responsable del 60 al 70% de los casos^{1,2}.

La EA es un proceso degenerativo que se caracteriza por alteraciones cerebrales que afectan regiones como la neocorteza, el área entorrinal, el hipocampo, el núcleo amigdalino, el núcleo basal, el tálamo anterior y algunos núcleos monoaminérgicos del tronco encefálico³. Asimismo, la EA afecta el proceso de liberación de acetilcolina por las células colinérgicas y se presentan otras alteraciones neuroquímicas como la disminución en la actividad de los sistemas catecolinérgico, serotoninérgico y de neuropéptidos y aminoácidos con capacidad neurotransmisora y neuromoduladora^{4,5}.

Dentro de los cambios que se presentan en el cerebro de los pacientes con EA está la formación de ovillos neurofibrilares, en los cuales hay microfibras densamente apiñadas y trenzadas o filamentos de proteína que reemplazan el material celular de los cuerpos celulares de las neuronas; éstos están formados por la proteína tau, la cual forma parte de la familia de proteínas unidas a microtúbulos y se encarga de mantener la estructura del soporte interno de los axones. Por otro lado, hay desarrollo de placas seniles, las cuales son neuronas muertas mezcladas con fragmentos de moléculas de proteína, su núcleo está formado por la sustancia β -amiloides (A β). Se ha propuesto que A β estimula a las caspasas que destruyen a las neuronas y ocasionan la pérdida del funcionamiento cognitivo⁶. Estos procesos son los marcadores biológicos de la EA; las placas seniles se correlacionan con la pérdida sináptica, mientras

que los ovillos neurofibrilares con la despoblación neuronal, el patrón de atrofia y el déficit cognitivo^{5,7}.

Eje microbiota-intestino-cerebro

El eje microbiota-intestino-cerebro consiste en una señalización bidireccional entre el tracto gastrointestinal y el cerebro que es vital para el mantenimiento de la homeostasis a través de niveles neuronales, hormonales e inmunológicos. Para su funcionamiento se requieren el sistema nervioso central (SNC), los sistemas neuroendocrino y neuroinmune, el sistema nervioso autónomo (SNA) (simpático y parasimpático), el sistema nervioso entérico (SNE), el eje hipotalámico-pituitario-adrenal (HPA) y la microbiota intestinal⁸⁻¹⁰. A través de la señalización bidireccional, el cerebro tiene influencia sobre las funciones motoras, de secreción y sensoriales del intestino y, por otro lado, el intestino manda señales que intervienen en la función cerebral.

Un ejemplo de cómo existe comunicación bidireccional entre la microbiota intestinal y el cerebro es que la primera produce ácidos grasos de cadena corta (AGCC), los cuales tienen propiedades neuroactivas y actúan en regiones cerebrales; se detectó que el butirato participa en la liberación del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF, por sus siglas en inglés) en el hipocampo, el cual es importante para la supervivencia de las neuronas existentes, y permite el crecimiento y diferenciación de nuevas, así como su sinapsis⁹⁻¹¹.

La alteración en el SNC y SNE resulta en modificaciones de la respuesta al estrés y el comportamiento, por lo cual la comorbilidad de enfermedades como ansiedad con desórdenes gastrointestinales se relaciona con dichos cambios. En estas enfermedades hay disbiosis presente que genera cambios en la motilidad gastrointestinal, afecta la secreción y genera hipersensibilidad visceral, se alteran las células neuroendocrinas y del sistema inmune, lo que modifica la liberación de neurotransmisores y se generan manifestaciones psiquiátricas. Cabe señalar que disbiosis es la pérdida del equilibrio entre las células de un organismo humano y las células bacterianas que lo habitan¹¹, y su presencia se ha relacionado con alteraciones de las concentraciones de ácido gamma-aminobutírico (GABA, por sus siglas en inglés) y BDNF, por lo cual aparecen enfermedades como ansiedad, EA o autismo^{8,10,11}.

La disbiosis también es causante de la expresión alterada de los neurotransmisores del SNC y SNE que, junto con la modificación de las funciones mo-

toras y sensoriales del intestino como un vaciamiento gástrico y tránsito intestinal lentos y reducción del complejo motor migratorio, se asocian con la reducción de la expresión génica de las enzimas para la síntesis y transporte de los neurotransmisores¹³.

Se ha encontrado que algunas bacterias tienen la capacidad de generar neurotransmisores, por ejemplo: *Escherichia*, *Bacillus* y *Saccharomyces spp.* producen norepinefrina; *Candida*, *Streptococcus* y *Enterococcus spp.* generan receptores de serotonina (5HT); *Bacillus* producen dopamina y *Lactobacillus*, acetilcolina⁹.

El estudio del eje microbiota-intestino-cerebro se realizó a través de ratones libres de gérmenes; con ello se demostró cómo el microbioma influye en el desarrollo morfológico y funcional de distintas regiones del cerebro. Quigley¹⁴ mencionó que en estos ratones se observó menor expresión de factores neurotróficos y de BDNF en la corteza, hipocampo y amígdala. En otros estudios se encontró que estos ratones tuvieron ausencia de memoria no espacial y de trabajo, con déficit cognitivo significativo⁹.

Microbiota intestinal y enfermedad de Alzheimer

El término microbiota se refiere a la comunidad de microorganismos vivos que residen en un nicho ecológico determinado, como el intestino grueso, que es una de las comunidades más pobladas, donde la cifra de microorganismos es de aproximadamente 10^{12} - 10^{14} , es decir, 100 billones; incluyen especies nativas que colonizan permanentemente el tracto gastrointestinal y otras que lo hacen de forma transitoria. El microbioma es el conjunto formado por los microorganismos, sus genes y sus metabolitos; alberga más de mil especies bacterianas diferentes, aunque el número y diversidad varían con la edad, por ejemplo, en el envejecimiento se presentan cambios en la microbiota; otros factores condicionantes son los ambientales, carga genética, tipo de dieta y estilo de vida, también pueden influir las condiciones de estrés, infecciones e ingesta de antibióticos¹⁵⁻¹⁷.

Existe una relación entre la microbiota y el sistema nervioso central donde se observó que tiene un efecto en el comportamiento, el estado de ánimo, la respuesta al estrés, la salud psicológica, el desarrollo de trastornos de ansiedad y depresión; esto se corresponde con el eje microbiota-intestino-cerebro¹⁵⁻¹⁷.

La microbiota intestinal sufre modificaciones por el envejecimiento ya que existe una reducción de bacterias como *Bacteroidetes*, *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*. Además, hay otros cambios como el in-

cremento de la permeabilidad intestinal y la translocación bacteriana. Las alteraciones de la microbiota pueden ocasionar procesos inflamatorios que contribuyen a la neuroinflamación observada en EA¹⁸.

Especies como *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* metabolizan glutamato para producir GABA; cuando hay disbiosis, se generan alteraciones en su producción y en la de AGCC. Cabe señalar que la señalización incorrecta de GABA se relaciona con EA, mientras que los bajos niveles de AGCC se asocian con alteraciones de la respuesta inmunológica y afectación de las funciones del SNC y sistema nervioso periférico. Al hacer autopsias en pacientes con EA se encontró que los niveles de GABA están disminuidos en la corteza frontal, temporal y parietal. Mientras tanto, en modelos de ratones se observó que la señalización elevada de GABA reduce la neurotransmisión de acetilcolina en el hipocampo¹⁹⁻²¹.

Se ha documentado que la *Cyanobacteria* en la microbiota intestinal produce neurotoxina N-metilamino-L-alanina (BMAA), la cual se relaciona con el desarrollo de EA. Además, otros factores como estrés, ansiedad, enfermedad inflamatoria intestinal crónica o malnutrición, producen dicha neurotoxina. Gracias a ello, ocurre disfunción del sistema nervioso y se generan depósitos de A β y desarrollo de ovillos neurofibrilares¹⁹.

Prebióticos y probióticos en la enfermedad de Alzheimer

Prebiótico se refiere a los ingredientes fermentados que originan cambios específicos en la composición y actividad de la flora gastrointestinal, y brindan beneficios al hospedero al estimular selectivamente el crecimiento y la actividad de las especies de bacterias que están establecidas en el colon. Algunos componentes de la fibra dietética pueden considerarse como prebióticos, como la inulina, fructo-oligosacáridos, galacto-oligosacáridos, pirodextrinas e isolmalto-oligosacáridos²².

Por otra parte, el término probiótico significa "a favor de la vida" y, de acuerdo con la Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura (FAO, sus siglas en inglés) y la OMS, son los microorganismos vivos que confieren efectos beneficiosos para la salud del hospedero cuando se suministran en cantidades adecuadas; un producto probiótico debería contener >10⁶-10⁸ unidades formadoras de colonias (UFC)/g o bien >10⁸-10¹⁰ UFC/dosis de células viables^{23,24}.

Los efectos benéficos que tienen los probióticos

son diversos, como el mejoramiento de la resistencia contra patógenos, estimulación del sistema inmunológico, prevención de infecciones intestinales, mejora de la intolerancia a la lactosa, reducción del riesgo de cáncer de colon, entre otros^{23,25}. Aunque también se ha visto que algunas cepas tienen mecanismos específicos como efectos neurológicos, inmunológicos, endocrinológicos y producción de sustancias bioactivas.

El estudio del uso de los prebióticos y probióticos en la enfermedad de Alzheimer es reciente; sin embargo, se demostró que modifican la microbiota intestinal, lo cual puede mejorar la función cognitiva por la expresión de receptores que producen neurotransmisores y neuromoduladores, así como la síntesis de GABA, norepinefrina, serotonina, dopamina y acetilcolina²⁶. Por ejemplo, cuando se utilizó el oligosacárido de la *Morinda officinalis* (OMO) en modelos animales con EA, se observó inhibición del estrés oxidativo y de apoptosis neuronal; se considera que también restaura el metabolismo energético normal, aumenta la viabilidad celular y el potencial de la membrana mitocondrial. En los estudios realizados se detectó aumento de acetilcolina y disminución de acetilcolinesterasa, además las células de los grupos tratados con OMO presentaron una morfología celular superior y mayor número que las de los grupos no tratados. Por otro lado, los niveles de noradrenalina, dopamina, 5-hidroxitriptamina (5-HT) y ácido acético 5-hidroxiindole (5-HIAA) se redujeron en los grupos de ratas con EA, mientras que la administración de OMO promovió la secreción de dichas sustancias. También se indicó que OMO mejora los niveles de las citoquinas inflamatorias y aumenta los de las antiinflamatorias²⁷. Asimismo, la administración de este oligosacárido inhibió la producción de malondialdehído (MDA).

Cabe señalar que MDA es un producto final de la peroxidación lipídica y se ha asociado como un mecanismo de neurodegeneración en la EA; niveles elevados se relacionan con disminución de la capacidad cognitiva^{28,29}.

Otro prebiótico estudiado en la EA es la inulina, la cual produce AGCC, disminuye el estrés oxidativo y previene la neurodegeneración. En modelos animales alimentados con inulina se ha encontrado mayor proporción de *Prevotella*, la cual se relaciona con la producción de AGCC. Los bajos niveles de AGCC se asocian con alteraciones de la respuesta inmunológica y afectación de las funciones del SNC y sistema nervioso periférico²⁰. Por otro lado,

en dichos animales el metabolito scyllo-inositol se incrementó en el hipocampo; éste se empleó previamente para inhibir la agregación de A β . Por el contrario, hubo disminución de myo-inositol, el cual se encuentra aumentado en portadores APOE4 en EA preclínica antes de la detección de niveles elevados de A β . El incremento de myo-inositol indica desmielinización y proliferación de células gliales en la inflamación³⁰.

En el caso de los prebióticos los beneficios que se observan se deben a la disminución de la disbiosis que, como se mencionó, altera la expresión de ciertos neurotransmisores y causa daño en las funciones cognitivas como el aprendizaje o la memoria. Por otra parte, se identificó que ciertas cepas de probióticos como *Bifidobacterium longum* mejoran las funciones cognitivas, por ejemplo, la suplementación con dosis de 15 x 10⁹ UFC de una mezcla de *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium bifidum* y *Bifidobacterium longum* optimizó la memoria espacial dependiente del hipocampo y la plasticidad sináptica en las ratas administradas con A β ³¹.

Por otro lado, con un tratamiento compuesto de *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus fermentum*, *Bifidobacterium lactis* y *Bifidobacterium longum* en ratas con EA se encontró que el deterioro en el aprendizaje y la memoria disminuye, así como el número y tamaño de las placas A β y los niveles de MDA se mantienen óptimos³².

Se detectó que al administrar cepas de *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* en ratones, las placas A β disminuyen su tamaño y mejora la memoria espacial; además MDA y la superóxido dismutasa (SOD) alcanzan niveles adecuados en el hipocampo, lo que también ayuda a la disminución de las placas³². Es importante mencionar que la deficiencia de SOD, glutatión peroxidasa (GPx) y catalasa en la mitocondria y el citosol genera estrés oxidativo debido a que la destrucción de radicales libres disminuye; el estrés oxidativo contribuye a la acumulación de A β e hiperfosforilación de tau, y genera neurodegeneración y declive cognitivo³³.

En otro estudio, al alimentar a los ratones con un producto lácteo compuesto por *L. plantarum*, *L. fermentum* y *L. casei*, se atenuó la neuroinflamación y la pérdida de memoria; este producto inhibió la acetilcolinesterasa e incrementó la catalasa, SOD, GPx y glutatión (GSH) en los tejidos del cerebro. Asimismo se observó disminución de los niveles MDA y óxido nítrico (NO) donde había deterioro de la memoria inducido por A β ³⁴. Por lo tanto, el producto lácteo

se asoció con la restauración de la neurotransmisión colinérgica y la atenuación de la neuroinflamación debido al aumento de antioxidantes y la inhibición de la acetilcolinesterasa.

A su vez *L. plantarum* produce metabolitos involucrados en mecanismos bioquímicos del cerebro y protege las neuronas al estabilizar su estructura y la integridad de las membranas. Se descubrió que la cepa MTCC 1325 de *L. plantarum* produce acetilcolina en la corteza cerebral y el hipocampo, y que las ratas tratadas con esta cepa presentan mejor memoria espacial y cambios positivos en el comportamiento³⁵.

Al tratar ratones con un producto lácteo fermentado con *Lactococcus lactis* hubo una disminución de la cantidad de A β 1-42 soluble en el cerebro, principalmente en la corteza cerebral y el hipocampo, en un 21 y 12,5% respectivamente. La producción de BDNF y de factor neurotrófico derivado de la glía (GDNF, sus siglas en inglés) en el hipocampo fue mayor en los ratones alimentados con el producto lácteo que en el grupo control. Además, la ingesta del producto lácteo fermentado incrementó la expresión de sinaptofisina, que es un marcador de sinapsis neuronal³⁶.

Las condiciones de inflamación y estrés oxidativo debido a EA pueden asociarse con un aumento de bacterias gram negativas o coliformes, y una disminución de la proporción de probióticos a coliformes, lo que podría conducir a neuroinflamación y estrés oxidativo a través de la activación de la microglía³⁰. Una microglía muy activada puede generar productos neurotóxicos como especies reactivas de oxígeno (ROS), NO, citoquinas y quimioquinas, que conducen a muerte cerebral³⁶.

Se demostró que la fermentación con *P. candidum* genera oleamida, la cual suprime la producción microglial de TNF- α derivada de los depósitos A β en el cerebro de las ratas, así como menor expresión de marcadores inflamatorios CD68 y CD80 mejorando la actividad antiinflamatoria microglial. Por lo tanto, la oleamida tiene factores protectores que optimizan la actividad antiinflamatoria y la fagocitosis, lo que permite el aclaramiento de A β en la EA³⁶.

En el primer estudio sobre probióticos y EA realizado en humanos se administró *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei*, *Bifidobacterium bifidum* y *Lactobacillus fermentum* con dosis de 2 x 10⁹ UFC/g cada uno. Se encontró que los sujetos tuvieron mejoría en los resultados del *Mini Mental State Examination* (MMSE) luego del consumo de éstos por 12 semanas, además hubo disminución de MDA; sin embargo, no

se encontró diferencia en los niveles de NO y otros biomarcadores de estrés oxidativo e inflamación entre el grupo control y el que consumió probióticos^{31,35}.

No obstante, en otro estudio donde se utilizaron *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* con dosis de 3 x 10⁹ UFC, no hubo diferencia estadísticamente significativa entre el grupo control y el de los probióticos al aplicar *Test Your Memory* (TYM), así como en los factores inflamatorios y antiinflamatorios como el TNF- α , IL-6 e IL-10^{37,38}. Entonces los efectos de los probióticos pueden depender de la edad o la severidad del desorden cognitivo.

CONCLUSIONES

Recientemente se comenzó a estudiar la correlación entre la disbiosis y las alteraciones neurológicas, y se sugirió que la microbiota intestinal afecta el comportamiento y éste también ocasiona cambios en ella. Hay evidencia de que la microbiota tiene efectos sobre las funciones cognitivas; se relacionó la presencia de disbiosis con alteraciones que contribuyen a la neuroinflamación observada en la EA. Algunos autores documentaron el uso tanto de prebióticos como de probióticos en la EA, y refirieron que ciertas cepas ocasionan reducción disbiosis, así como mejoría de las funciones cognitivas en estos pacientes.

Como se conoce, la EA se relaciona con la presencia de estrés oxidativo, el cual puede prevenirse con el consumo de productos prebióticos y algunas cepas de probióticos. Sin embargo, aún faltan más investigaciones sobre su empleo en la EA dado que aún quedan por resolver dudas acerca de los mecanismos de acción, qué cepas son efectivas o dosis, entre otras cuestiones.

REFERENCIAS

1. Llibre J, Gutiérrez R. Demencias y enfermedad de Alzheimer en América Latina y el Caribe. Rev Cub Salud Pública 2014; 40(3):378-387.
2. Demencia. Organización Mundial de la Salud; 19 de septiembre de 2019 (Consulta: 12/10/19). Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/dementia>.
3. Proaño J, Aguilar F. Enfermedad de Alzheimer. Clínica, diagnóstico y neuropatología. Plast & Rest Neurol 2004; 3(1):95-105.
4. Trastornos por déficit cognitivo. En: Sarason I, Sarason B. Psicopatología. Psicología anormal: el problema de la conducta inadaptada. Décima edición. México: Pearson educación; 2006. p. 413-439.
5. Bulbena A, Cervilla J. Demencias. En: Vallejo J. Introducción a la psicopatología y la psiquiatría. Octava edición. España: Elsevier; 2015. p. 317-345.

6. Trastornos relacionados con el envejecimiento y la cognición. En: Halgn R, Krauss S. Psicología de la anormalidad. Perspectivas clínicas de los trastornos psicológicos. Quinta edición. México: McGraw Hill; 2009. p. 410-434.
7. Sánchez A, Pedroso I, de la Fe A, Sánchez P, Sánchez A, Álvarez L. Fisiopatología de la enfermedad de Alzheimer. Rev Mex Neuroci 2008; 9(3):196-201.
8. Cryan J, O'Mahony M. The microbiome-gut-brain axis: from bowel to behaviour. Neurogastr Motil 2011; 23(3):187-192.
9. Dinan T, Stilling R, Stanton C, Cryan J. Collective unconscious: How gut microbes shape human behaviour. J Psychiatr Res 2015; 63(1):1-9.
10. Gómez M, Ramón J, Pérez L, Blanco J. El eje microbiota-intestino-cerebro y sus grandes proyecciones. Rev Neurol 2019; 68:111-117.
11. Gómez M, Morales M. Comunicación bidireccional de la microbiota intestinal en el desarrollo del sistema nervioso central y en la enfermedad de Parkinson. Arch Neuroci 2017; 22(2):53-21.
12. Sebastián J, Sánchez C. De la flora intestinal al microbioma. Rev Esp Enferm Dig 2018; 110(1):51-56.
13. Carabotti M, Scirocco A, Maselli M, Severi C. The gut-brain axis: interactions between enteric microbiota, central and enteric nervous system. Ann Gastroenterol 2015; 28(2):203-209.
14. Quigley E. Microbiota-brain-gut axis and neurodegenerative diseases. Curr Neurol Neurosci Rep 2017; 17(1):94.
15. Sebastián J, Sánchez C. De la flora intestinal al microbioma. Rev Esp Enferm Dig 2018; 110(1):51-56.
16. Icaza M. Microbiota intestinal en la salud y la enfermedad. Revista de Gastroenterología de México 2013; 78(4):240-248.
17. Michel R, Izeta A, Torres G, Michel A. La microbiota y el microbioma intestinal humano. (Entre las llaves del reino y una nueva caja de Pandora). Rev Sanid Milit Mex 2017; 71(5):443-448.
18. Jiang C, Li G, Huang P, Liu A, Zhao B. The gut microbiota and Alzheimer's disease. J Alzheimers Dis 2017; 58(1):1-15.
19. Hu X, Wang T, Jin F. Alzheimer's disease and gut microbiota. Sci China Life Scie 2016; 59(10):1006-1023.
20. Pistollato F, Sumalla S, Elio I, Masias M, Giampieri F, Battino M. Role of gut microbiota and nutrients in amyloid formation and pathogenesis of Alzheimer disease. Nutrition Reviews 2016; 74(19):624-632.
21. Mancuso C, Santangelo R. Alzheimer's disease and gut microbiota modifications: the long way between preclinical studies and clinical evidence. Pharmacol Res 2018; 129(1):329-336.
22. Oliveira G, González I. Actualización de probióticos, prebióticos y simbióticos en nutrición clínica. Endocrinol Nutr 2016; 63(9):482-494.
23. Probióticos en los alimentos. Propiedades saludables y nutricionales y directrices para la evaluación. Roma: Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación; 2006.
24. Sánchez M, Ruiz M, Morales M. Microorganismos probióticos y salud. Ars Pharm 2015; 56(1):45-59.
25. Castañeda C. Probióticos, puesta al día. Rev Cubana Pediatr 2018; 90(2):286-298.
26. Reza O, Heidari R, Mirhosseini N, Kouchaki E, Bahmani F, Aghadavod E, et al. Probiotic and selenium co-supplementation, and the effects on clinical, metabolic and genetic status in Alzheimer's disease: a randomized, double-blind-controlled trial. Clin Nutr 2019; 38(6):2569-2575.
27. Chen D, Yang X, Yang J, Lai G, Yong T, Tang X, et al. Prebiotic effect of fructooligosaccharides from morinda officinalis on Alzheimer's disease in rodent models by targeting the microbiota-gut-brain-axis. Front Aging Neurosci 2017; 9(403):1-28.
28. Huda N, Mani V, Meng S, Sharmili V, Abdul A, Ramasamy K. Lactobacilli-fermented cow's milk attenuated lipopolysaccharide-induced neuroinflammation and memory impairment in vitro and in vivo. J Dairy Res 2017; 84:488-495.
29. Souza M, Soares A, da Costa T, Leite T, da Silva A, Quadros A, et al. Oxidative stress in Alzheimer's disease: should we keep trying antioxidant therapies? Cell Mol Neurobiol 2015; 35:595-614.
30. Hoffman J, Yanckello L, Chlipala G, Hammond T, McCulloch S, Parikh I, et al. Dietary inulin alters the gut microbiome, enhances systemic metabolism and reduces neuroinflammation in an APOE4 mouse model. PLoS ONE 2019; 14(8):1-22.
31. Rezaei Z, Sepehri G, Salami M. Probiotic treatment improves the impaired spatial cognitive plasticity in an animal model of Alzheimer's disease. Behav Brain Res 2019; 376:112-183.
32. Nik A, Djazayeri A, Safa M, Azami K, Ahmadvand B, Sabbaghziarani F, et al. *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* ameliorate memory and learning deficits and oxidative stress in β -amyloid (1-42) injected rats. Appl Physiol Nutr Metab 2018; 43: 718-726.
33. Chen Z, Zhong C. Oxidative stress in Alzheimer's disease. Neurosci Bull 2014; 30(2):271-281.
34. Mallikarjuna N, Kukkarasapalli P, Kuna Y. Role of *Lactobacillus plantarum* MTCC1325 in membrane-bound transport ATPases system in Alzheimer's disease-induced rat brain. Bioimpacks 2016; 6(4):203-209.
35. Nimgampalle M, Kuna Y. Anti-Alzheimer properties of probiotic, *Lactobacillus plantarum* MTCC 1325 in Alzheimer's disease induced albino rats. J Clin Diagn Res 2017; 11(8):1-5.
36. Ano Y, Ozawa M, Kutsukake T, Sugiyama S, Uchida K, Yoshida A, et al. Preventive effects of a fermented dairy product against Alzheimer's disease and identification of a novel oleamide with enhanced microglial phagocytosis and anti-inflammatory activity. PLoS ONE 2015; 10(3):1-16
37. Akbari E, Asemi Z, Daneshvar R, Bahmani F, Kouchaki E, Reza O, et al. Effect of probiotic supplementation on cognitive function and metabolic status in Alzheimer's disease: a randomized, double-blind and controlled trial. Front Aging Neurosci 2016; 256(8):1-8.
38. Agahi A, Ali G, Daneshvar R, Hamdieh M, Soheili M, Alinaghypour A, et al. Does severity of Alzheimer's disease contribute to its responsiveness to modifying gut microbiota? A double blind clinical trial. Front Neurol 2018; 662(9):1-9.