



Role of gut microbiota in Alzheimer's Disease

Gabija Stankevičiūtė¹, Konstancija Ambrazaitė¹

¹Lithuanian University of Health Sciences, Medical Academy, Kaunas, Lithuania

Abstract

Recently, much attention has been paid to the determination of the role of gut microbiota in the development of neurodegenerative diseases. Certain strains of bacteria are thought to affect the maintenance of the neuronal cell cycle, which leads to gene expression or may cause changes in neurotransmitter activity. One of the most common neurodegenerative disorders is dementia caused by Alzheimer's disease. There are many questions in the pathogenesis of this disease, so the hypotheses about the role of gut microbiota in the development of memory, cognitive and motor dysfunction, encourage the search for supporting studies. Furthermore, Alzheimer's disease (AL) has no associated pathological treatment, which could stop clinical progression of this disease. The right knowledges about etiology of AL could improve prevention of this disease in time. The aim of this work is to review studies, found in the medical literature in finding associations between gut microbiota changes and clinical, morphological expressions of AL.

Aim: to analyze scientific literature and provide a review of literature related to the role of gut microbiota in neurodegenerative diseases.

Methods: literature review and data collection sources were selected from "PubMed" and "Cochrane Library" scientific databases, following dates from 2017 to 2021, using original language key words: "gastrointestinal", "neurodegenerative diseases", "Alzheimer's Disease", "gut-brain axis".

Results: 93 studies have been found in "PubMed" and "Cochrane Library" scientific databases. The studies, which analyzed data *in vitro* or published earlier than 2017 was excluded. Criteria of all analyses of gut microbiota, inflammatory factors and patients with Alzheimer's diseases was included and applied. 3 meta-analyses and 6 systematic reviews used as a base of this study.

Conclusion: a review of medical literature showed association between gut microbiota and deposition of β – amyloid in the brain, cerebral atrophy and clinical expression of AL.

Keywords: gastrointestinal, neurodegenerative diseases, Alzheimer's disease, gut-brain axis, gut microbiota.

Žarnyno mikrobiotos reikšmė Alzheimerio ligos atsiradimui

Gabija Stankevičiūtė¹, Konstancija Ambrazaitė¹

¹Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Medicinos Akademija, Kaunas, Lietuva

Santrauka

Pastaraisiais metais daug dėmesio skiriama žarnyno mikrobiotos reikšmės nustatymui, neurodegeneracinių ligų vystymuisi. Manoma, kad tam tikri bakterijų štamai turi įtakos nervinių ląstelių ciklo užtikrinimui, lemia genų ekspresiją, ar gali sąlygoti neurotransmiterių veiklos pakitimus. Vienas iš dažniausių neurodegeneracinių pažeidimų - demencija, kurią sukelia Alzheimerio liga. Šios ligos patogenezėje yra daug neišskumų, todėl atsiradusios hipotezės dėl žarnyno mikrobiotos vaidmens atminties, kognityvines bei motorines funkcijų sutrikimams vystytis, skatina tai patvirtinančių studijų paieškas. Nesant aiškiam Alzheimerio ligos vystymosi mechanizmui, negalima pritaikyti tinkamo gydymo ar užkirsti kelio ligos progresavimui. Taigi, šio darbo tikslas būtų apžvelgti medicininėje literatūroje randamus tyrimus, kurie padėtų rasti sąsajas tarp žarnyno mikrobiotos pasikeitimo ir AL klinikinės bei morfologinės išraiškos.

Tikslas: išanalizuoti medicininėje literatūroje randamus šaltinius, nagrinėjančius žarnyno mikrobiotos reikšmę Alzheimerio ligai vystytis.

Metodika: literatūros apžvalga atlikta remiantis „PubMed“, „Cochrane Library“ mokslinėmis duomenų bazėmis. Publikacijos rinktos nuo 2017-2021 metų, naudojant originalo kalbos raktažodžius: „gastrointestinalinis traktas“, „neurodegeneracinės ligos“, „Alzheimerio liga“, „žarnyno-smegenų ašis“, „žarnyno mikrobiota“.

Rezultatai: pagal raktinius žodžius atrinkti 93 tyrimai, randami „PubMed“ ir „Cochrane Library“ duomenų bazėse, publikuoti 2017-2021 m. Ekskluduoti tyrimai *in vitro*. Taikyti atrankos kriterijai: tyrimai, nagrinėjantys mikrobiotos sudėtį, uždegiminių faktorių kiekio kraujo serume palyginimas, tirti pacientai, sergantys Alzheimerio liga. Išanalizuotos 3 meta-analizės ir 6 sisteminės literatūrinės apžvalgos.

Išvados. Atlikta literatūros analizė parodė, kad žarnyno mikrofloros sudėties pokyčiai skatina β – amiloido atsivėrimą ir smegenų žievės atrofiją AL metu bei moduliuoja jos klinikinę išraišką.

Raktiniai žodžiai: gastrointestinalinis traktas, neurodegeneracinės ligos, Alzheimerio liga, žarnyno-smegenų ašis, žarnyno mikrobiota.

Ižanga

Šiuo metu pasaulyje registruojama apie 66 milijonai demencija sergančių asmenų, o iki 2050 metų manoma, kad šis rodiklis padvigubės [1-5]. Pagrindinė liga, sąlygojanti demencijos vystymąsi laikoma Alzheimerio liga (AL), kurios metu atsideda baltymų apykaitos produktų (depozitų) smegenyse bei atsiranda ląsteliniai nervinių ląstelių pokyčiai - mikrovamzdelių sintezės produktų sąlygota sutrikusi fiziologinė neuronų veikla [1,3,4].

Ištirus Alzheimerio liga (AL) sergančius pacientus, kuriems kliniškai išreikšta demencija, 85 proc. atvejų randami žarnyno mikrobiotos pakitimai [1,3]. Manoma, kad mityba tiesiogiai turi įtaką žarnyno mikrobiotai, o šios sukelti uždegiminiai elementai veikdami endogeniškai centrinę nervų sistemą per atskirą mikrobiotos – žarnyno - smegenų ašį lemia atminties funkcijos blogėjimą bei elgesį AL metu [3,4]. Taip pat randama vis daugiau tyrimų, rodančių, kad pakankama ir subalansuota mityba mažina AL riziką, užtikrindama gerą nervinių ląstelių būklę, adekvačią neurotransmiterių gamybą, išlieka pakankama smegenų kraujotaka bei regeneracinės nervinių ląstelių savybės [1,4,8,9,10]. Todėl žarnyno ir tinkamos mikrobiotos pusiausvyros išlaikymas neleidžia atsirasti specifinėms uždegiminėms reakcijoms, dėl ko vėliau stabdomi neurodegeneraciniai mechanizmai, sąlygojantys AL [5].

Taigi, šiuo tyrimu apžvelgsime pastaraisiais metais literatūroje randamus duomenis, kurie padeda aiškiau suprasti žarnyno mikrobiotos svarbą AL patogenezėje.

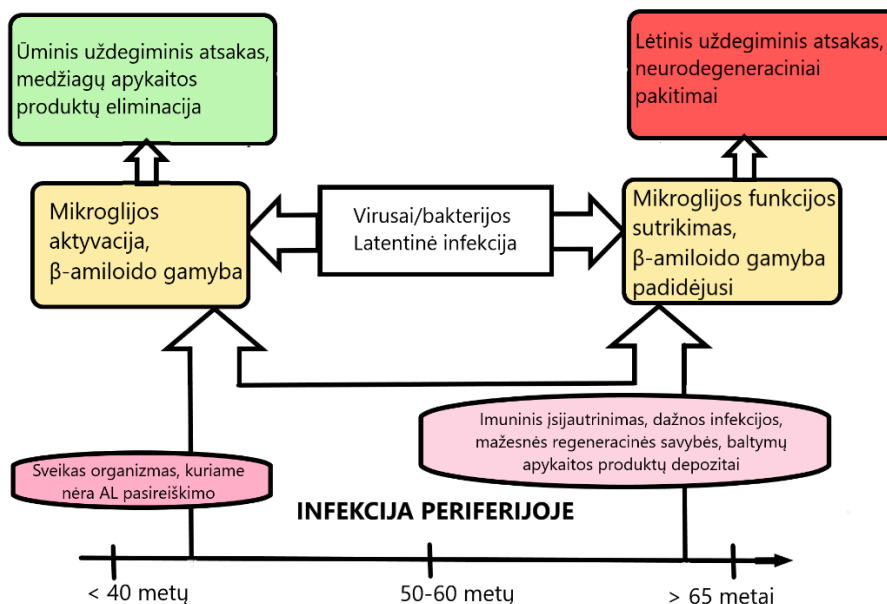
ALZHEIMERIO LIGOS PATOGENEZĖ

Pagrindiniai Alzheimerio ligos klinikinę išraišką sąlygojantys pakitimai smegenyse siejami su neurofibrilių raizginiais, kurie susidaro agreguojantis *tau* baltymui, būtinam normaliai neurono veiklai, ląstelių poliarizacijos procesams bei transportinei nervinės ląstelės funkcijoms užtikrinti [5,9]. Vykstant fosforilinimo reakcijoms, atsiranda pakitimai DNR grandinėje, keičiantys *tau* baltymo gamybą [3]. Dėl to prarandama galimybė išlaikyti fiziologiškai sveikos nervinės ląstelės skeletą, vystosi sinapsinė pažeida bei tarpląstelinio ryšio sutrikimai - makro ir mikro lygmens neurodegeneraciniai procesai. Prie šio mechanizmo prisideda ir amžiniai pakitimai - senatvinės plokštelės arba užląsteliniai β - amiloido ($A\beta$) depozitai, atsiradę skylant baltymo pirmtakui. [1,5].

Iš pradžių organizmas yra pajėgus susidoroti su esamais pakitimais - vykstant autofaginiams, kataboliniams procesams panaikinami klaidingai susintetinti baltymai, pakitusios pavienės ląstelių organelės ar visos atipinės ląstelės [11]. Šis procesas vyksta nuolatos, o apie 45 gyvenimo metus pradeda sekti apsauginiai resursai, kurie visiškai išsekvojami 60 gyvenimo metais polinkį į demenciją turinčiuose organizmuose, vystosi plati neuronų žūtis ir jos sąlygotas uždegimas (1 pav.) [5,11]. Apie 10 – 20 metų, net sergant Alzheimerio liga, atsidedusios amiloido sankaupos nerviniame audinyje bei neurofibrilių raizginiai gali neturėti klinikinės išraiškos [2]. Tai įrodo ir Jeilio universiteto (angl. Yale University) mokslininkų atliktas tyrimas, kuriame, ištyrus magnetinio rezonanso (MRI) vaizdus pacientų, sergančių pradine AL stadija bei šia liga nesergančių tokio paties

amžiaus asmenų grupę, nerastas skirtumas tarp makroskopiškai identifikuojamos pažaidos [5]. Dėl šios priežasties kai kurių autorių

rekomendacijomis, Alzheimerio ligos pradžios markeriu reiktų laikyti ne vaizdinius pakitimus MRI metu, o sisteminį uždegimą [1,5,11].



Įpav. Uždegimo reikšmės nerviniam audiniui priklausomybė nuo amžiaus

ŽARNYNO MIKROBIOTOS SUKELTAS UŽDEGIMAS

Žmogaus žarnyne randama apie 10^3 - 10^4 mikroorganizmų, o sveikoje - tipinėje žarnyno mikrobiotoje vyrauja *Bacteroidetes* (15 proc.), *Firmicutes* (78 proc.), *Actinobacteria*, *Proteobacteria* ir *Verrucomicrobia* tipų bakterijos (2 pav. A) [1,12]. Normalioje žarnyno mikrobiotoje yra simbiotiniai mikroorganizmų ryšiai, įskaitant mitybinę funkciją, metabolinę ar apsauginę funkcijas bei atsparumą kitų rūšių bakterijų kolonizacijoms. Pažeidus pastarąją funkciją pradeda vystytis uždegiminis atsakas (sumažėja priešuždegiminių veiksnių, padaugėja pro-uždegiminių faktorių), sukeliantis imuninės sistemos atsaką, kurį sąlygoja bakterijų, gebančių išgyventi anaerobinėse sąlygose, sąveikos. Pavyzdžiui, *Bacteroidetes* tipo bakterijų kiekis didėja dėl kitų bakterijų

metabolitų, dėl ko vėliau pakinta žarnyno mikrobiota [12,13].

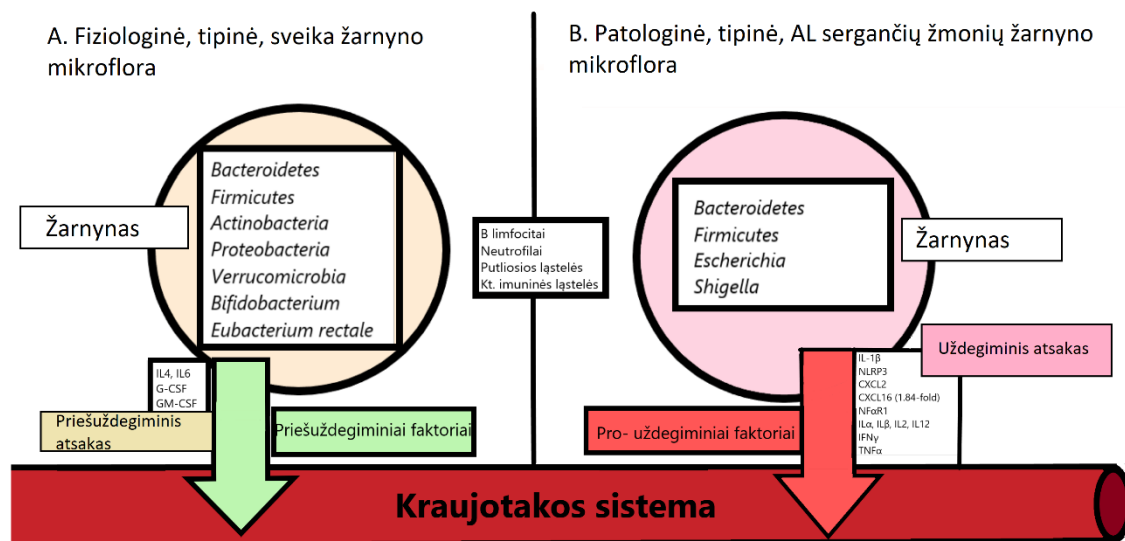
Dar 2015 metais Klingelhoefer ir Reichmann savo tyrime pateikė glaudų ryšį tarp žarnyno mikrobiotos ir centrinės nervų sistemos ašies, išskeldami hipotezę, kad mikrobiotos pakitima, gali veikti kartu su jau nustatytais AL rizikos veiksniais [5]. Tirti mikroorganizmų kolonijų pokyčiai rodo, kad *Akkermansia muciniphila* bakterijų kolonijas formuojančių vienetų (KFV) padidėjimas siejamas su hipokampo atrofija, amiloido atsidėjimas - su *Bacillus subtilis* KFV padidėjimu, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumonia*, *Mycobacterium spp.*, *Salmonella spp.*, *Staphylococcus aureus* bei *Streptococcus spp.* mikroorganizmų KFV pokyčiais, o vyraujant *Drosophila* tipo bakterijoms didėja kraujagyslinės demencijos rizika, dėl TNF (tumoro nekrozės faktoriaus) koncentracijos

šiuo ir pro-uždegiminių faktorių koncentracijų žarnyne [12]. Tuo tarpu *Bifidobacterium breve* atmainos A1 buvimas turi priešuždegiminį poveikį, tačiau šių bakterijų sąveika su *Firmicutes* ir *Bacteroidetes* tipų bakterijomis sukelia didelės apimties uždegimą, kurio žarnyno autonominės reguliacijos mechanizmai nesugeba nuslopinti - produkuojami citokinai patenka į sisteminę kraujotaką per enteroendokrinines ląsteles (EEL) [14]. Taip aktyvuojamas AL patogenezės mechanizmas - neurofibrilių rezginių agregacija, sukelta DNR replikacijų pakenkimo bei A β atsidėjimas [1,5,9].

Manoma, kad uždegiminiai mediatoriai, išskirti dėl mikrobiotos pokyčių, sukelia ir kraujagyslių endotelio pokyčius ne tik dėl TNF padidėjimo, bet ir aktyvintų interleukinų išsiskyrimo, dėl ko kraujagyslių spindis siaurėja, sukliamas smegenų kraujotakos sutrikimas [9,14]. Tokia sąveika lemia pro-uždegiminių metabolitų koncentracijos kraujyje didėjimą, aktyvinantį sisteminių uždegiminių atsaką, kuris patekdamas per žarnyno - smegenų ašį inicijuoja

neurodegeneracinius pakitimus (2 pav. B) [1,5].

Papildomai ištyrus mikroorganizmus, vyraujančius žmogaus žarnyne, nustatyta, kad šie produkuoja biologiškai aktyvias, trumpųjų grandinių riebalų rūgštis (ang. SCFAs), galinčias pereiti kraujo - smegenų barjerą [1]. Tokios rūgštys kaip valerinė rūgštis bei izovalerinė, izobuterinė rūgštys, propiono rūgštis bei kitos, turi teigiamą poveikį AL pasireiškimo ar progresavimo stabdymui - esant mitybinių medžiagų stokai šios grandinės naudojamos kaip alternatyvus energijos šaltinis AL sergančiųjų pacientų organizmuose, užtikrinant astrocitų funkciją (metabolizmo reguliaciją nerviniame audinyje). Taip pat trumpųjų grandinių riebalų rūgštys reguliuoja T limfocitų proliferaciją, mažindamos uždegimą bei stabdo *tau* baltymo agregaciją, A β atsidėjimą, užtikrina intraląstelinio kalcio apykaitą [1,5,9]. Žarnyno bakterijų išskiriamas butiratas skatina genų ekspresiją, į kurią įtraukiama gliukogenezė, vykstanti žarnyne per adenosino monofosfato (AMP) mechanizmą – gerinama kognityvinė ir atminties funkcijos [5].



2 pav. Sveiko žmogaus (A) ir AL sergančiojo (B) žarnyno uždegiminių metabolitų ir mikrobiotos palyginimas

ŽARNYNO MIKROBIOTOS REIKŠMĖ NEUROTRANSMITERIŲ POKYČIAMS

Žarnyno mikrobiotos pokyčiai sąlygoja ir kitus pakitimus nervinėje sistemoje - žarnyno mikroorganizmų metabolitų sukelti neurotransmiterių - medžiagų, dalyvaujančių nervinio impulso sklaidimo generavime, kiekio pasikeitimą [1,5,15]. Bostanciklioglu ir bendraautorių atliktas tyrimas parodė, kad *Bacillus spp.* tipo bakterijos sukelia neurotransmiterių, tokių kaip acetilcholiną, dopaminą bei adrenalino kiekio sumažėjimus [1]. Kituose tyrimuose randama, kad *Escherichia* ir *Shigella* tipo bakterijų kiekio žarnyne pasikeitimas glaudžiai susijęs su GABA (gama amino sviesto rūgšties) bei histamino apykaita, o *Candida*, *Streptococcus*, *E. Coli* ir *Enterococcus* kolonijos vaidina svarbų vaidmenį serotonino išskyrimo bei perdavimo nervinėje sistemoje [5,8,15].

Papildomai, pateikiama žarnyno mikrobiotos reikšmė neurotransmiterių produkcijai. Lenkijos mokslininkai teigia, kad žarnyno mikrobiota savaime geba gaminti neurotransmiterius bei juos išskirti dideliais kiekiais, o jų patekimą į sisteminę kraujotaką užtikrina limfinė sistema (net 80 proc. limfos surenkama būtent iš žarnyno) [16]. Žarnyno mikroorganizmai geba patys produkuoti tokius neuromediatorius kaip serotoninas, melatoninas, GABA, histaminas, acetilcholiną bei katecholaminus, o būtent katecholaminų produkcijos sumažėjimas iš triptofano, esant mikrobiotos pokyčiams, sąlygoja baltymų apykaitos sutrikimus smegenyse [2,7]. Tai aiškinama atsiradusių triptofano metabolitų - ilgųjų grandinių riebalų rūgščių, pereinančių kraujo - smegenų barjerą, kaupimusi, kai nervinės ląstelės nesugeba šių paversti energija, dėl ko šios aminorūgštys tampa amiloido sankaupomis [2,8,17].

Taip pat manoma, kad bakterijos išskiria metabolitus, kurie, patekę į sisteminę kraujotaką, pereina kraujotakos - smegenų barjerą ir nervinėse ląstelėse blokuoja minėtųjų transmiterių sinapses, todėl pasireiškia papildomi asmenybės sutrikimai pacientams sergantiems AL [17]. Pavyzdžiui, blokuojant serotonino sinapses AL sergantys asmenys tampa linkę į depresiją, o blokuojant dopamino perdavimo kelią - kliniškai matomas atminties prastėjimas [1,2]. Taip pat mikrobiota atsakinga už gliutamato pavertimą GABA rūgštimi, kuri labai svarbi emocijų bei žmogaus elgesio formavimuisi, todėl atsiradus atitinkamų bakterijų štamų disbalansui trinka šios funkcijos [5,15]. Tačiau yra bakterijų kolonijų, tokių kaip *Bifidobacterium*, kurių išskiriami mediatoriai skatina naujų neurosinapsių susidarymą, stimuliuoja neuromediatorių išsiskyrimą ir gerina kognityvines funkcijas [16].

MITYBOS REIKŠMĖ ALZHAIMERIO LIGOS VYSTYMUISI

Ištirta, kad mityba žarnyne glaudžiai susijusi su neurotransmiterių, tokių kaip acetilcholinai sinteze - cholinu praturtinta mityba gali padidinti acetilcholino koncentraciją kartu skatindama nervinių ląstelių membranos tvirtumą [5,6,18]. Taip pat literatūroje randama vienareikšmiška nuomonė, siūlanti atsisakyti vakarietiško mitybos modelio vyresnio amžiaus žmonėms, nes tai traktuojama kaip rizikos veiksnys dėl mažo pieno produktų vartojimo, sąlygojančio sumažėjusį *Bifidobacterium* tipo bakterijų kiekį. Taip pat vakarietiškos mitybos pagrindas - didelės sočiųjų riebalų bei angliavandenių koncentracijos [18]. Nors

riebalų rūgštys svarbios siekiant užtikrinti nervinių ląstelių membranų stabilumą, sinapsinius ryšius bei apsaugoti ląsteles nuo žūties, sočiųjų riebalų koncentracijos padidėjimas (riebios mėsos naudojimas), lemia padidėjusį cholesterolio kiekį kraujo serume, didina kardiovaskulinių ligų riziką, o dažnai siejamas ir su nepakankama mityba, sąlygojančia vitamino B trūkumą, kuris svarbus apsaugant nervų sistemą nuo hemosiderino sancaupų ar oksidacinio streso pasekmių [19]. Šios būklės ne tik sužadina sisteminį uždegimą, tačiau aktyvinamas ir hiperlipidemijos mechanizmas, vystosi arterinio kraujo spaudimo padidėjimas bei kraujagyslinės smegenų pažaidos mechanizmai, kurie dar labiau inicijuoja AL sukeltus klinikinius požymius [6]. Kaip alternatyva šiai mitybai rekomenduojama racione vartoti liesą mėsą, didinti suvartojamų baltymų kiekį, įvesti pieno produktus. Literatūroje randamas tyrimas rodo, kad pacientams skiriant stiklinę pieno kasdien 12 savaičių, gerinama metabolinė žarnyno funkcija - didėja *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei*, *Bifidobacterium bifidum* bei *Lactobacillus* kolonijų, kurių kiekvienos pasiekus 2×10^9 KfV/g, mažėja sisteminio uždegiminio atsako pasireiškimas [20].

Australijos mokslininkai Hardman ir bendraautorai 2015 m. publikavo straipsnį, kuriame palyginę Viduržemio jūros dietos mitybą su įprasta pacientams mityba, gavo, kad dėl šioje mityboje esančių didelio kiekio antioksidantų, vitaminų, baltymų ir nesočiųjų riebalų koncentracijų, mažėja pro-uždegiminių mediatorių koncentracija [21]. Taip pat, lyginant su specialios mitybos

nesilaikančiais pacientais, rastas statistiškai reikšmingas *tau* baltymo, amiloidų atsidėjimo bei neurodegeneracinių pakitimų pavojus [5,20,21].

Pastaruoju metu vis populiarsnė tampa ir Keto mityba, kurios pagrindas - raciono riebalų padidinimas, o angliavandenių kiekio sumažinimas, išlaikant įprastą rekomenduojamą baltymų kiekį (apie 20 proc.) [22]. Varšuvos universiteto (Lenkija) mokslininkai pateikia ketogeninės mitybos naudą neurodegeneracinėmis ligomis sergantiems pacientams - naudojant riebalus kaip pagrindinį energijos šaltinį (90 proc. energijos gaunama iš riebalų) atsiranda badavimo būseną, dėl ko pradeda vyrėti ketozė. Nustatyta, kad ketonų kūnelių koncentraciją AL sergantiems pacientams reikėtų monitoruoti, kad ši nebūtų didesnė nei 395 mg/kg, kol 2-3 badavimo parą bus pradėtas naudoti alternatyvus mitybos šaltinis - ketonų kūnų acetoacetatas [19,22]. Ketogeninės mitybos nauda - išsiskiriantys β -hidroksibutiratas ir acetonas, kurie per skaidymo reakcijas virsta didesniu energijos kiekiu nei gliukozė, užtikrindami nervinių ląstelių mitybinę ir energijos funkcijas [10,18,22].

Aptarti mitybų tipai kol kas yra rekomendacinio pobūdžio, todėl sunku palyginti, kuri dieta yra pranašesnė, tačiau tiek Kolodziejczyk ir kt., tiek Hardman ir kt. nagrinėtuose tyrimuose rekomenduojama mažinti angliavandenių kiekį racione [21,22].

Pacientams, neturintiems galimybės keisti mitybą, siūlomas kitas sprendimo būdas - žarnyno mikrobiotos pusiausvyros atstatymas išmatų transplantacija, kuri galėtų

sumažinti klinikinį AL pasireiškimą atstatant žarnyno mikrobiotos pusiausvyrą [1]. Ši tema literatūroje pradėta nagrinėti neseniai, todėl randami tyrimai tik su gyvūnais. Kinijos mokslininkų atliktas tyrimas su pelėmis nustatė, kad atlikus išmatų transplantaciją pelėms, kurioms prieš tai sužadinta AL geno mutacija, žarnyne stebimas žarnyno epitelinio sluoksnio atsistatymas, lėtinio ir sisteminio uždegimo mažėjimas. Taip pat, ištyrus smegenyse randamus pakitimus pelėms, kurioms sąlygota AL bei taikyta išmatų transplantacija, smegenyse rasta mažiau neurofibrilinių rezginių bei A β depozitų nei pelėms, kurioms ši transplantacija netaikyta. Autoriai siūlo žarnyno būklę sieti su sisteminio uždegimo kontrolės galimybėmis, o žarnyno mikrobiotos tinkamą pusiausvyrą laikyti nemedikamentiniu būdu, siekiant užtikrinti AL prodromą [18,23].

Diskusija

Apibendrinimas ir išvados

Išanalizavus duomenų bazėse randamą medicininę literatūrą, šiuo metu labiausiai tikėtina, kad Alzheimerio ligą sukelia žarnyne esančių daugiau nei 100 milijardų mikroorganizmų sąveika. Mikrobiotos pokyčiai lemia pastovią imuninės sistemos aktyvaciją dėl iš žarnyno į kraują patenkančių pro-uždegiminių faktorių. Lėtinis neurouždegiminis procesas sukelia AL būdingus pokyčius smegenyse: β -amiloido atsidėjimą, neurofibrilių konglomeratus bei neuronų žūtį, smegenų žievės atrofiją. Tai pat žarnyno mikrobiota

keičia neuromediatorių apykaitą, sukeldama klinikinę AL išraišką. Žinant šias priežastis, galima AL kontrolė ir prevencija - mitybos, turinčios daugiau nei įprasta baltymų bei nesočiųjų riebalų rūgščių, parinkimas siekiant palaikyti simbiotinę žarnyno bakterijų sąveiką.

Literatūra

1. Bostanciklioğlu M. The role of gut microbiota in pathogenesis of Alzheimer's disease. *J Appl Microbiol.* John Wiley & Sons, Ltd; 2019;127:954–67.
2. Sochocka M, Donskow-Łysoniewska K, Diniz BS, Kurpas D, Brzozowska E, Leszek J. The Gut Microbiome Alterations and Inflammation-Driven Pathogenesis of Alzheimer's Disease-a Critical Review. *Mol Neurobiol.* 2019;56:1841–51.
3. Zhang M, Zhao D, Zhou G, Li C. Dietary Pattern, Gut Microbiota, and Alzheimer's Disease. *J Agric Food Chem.* American Chemical Society; 2020;68:12800–9.
4. Sengoku R. Aging and Alzheimer's disease pathology. *Neuropathology.* John Wiley & Sons, Ltd; 2020;40:22–9.
5. Egan MF, Kost J, Voss T, Mukai Y, Aisen PS, Cummings JL, et al. Randomized Trial of Verubecestat for Prodromal Alzheimer's Disease. *N Engl J Med.* 2019;380:1408–20.
6. Pistollato F, Sumalla Cano S, Elio I, Masias Vergara M, Giampieri F, Battino M. Role of gut microbiota and nutrients in amyloid formation and pathogenesis of Alzheimer disease. *Nutr Rev.* 2016;74:624–34.
7. Valles-Colomer M, Falony G, Darzi Y, Tigchelaar EF, Wang J, Tito RY, et al. The neuroactive potential of the human gut microbiota in quality of life and depression. *Nat Microbiol.* England; 2019;4:623–32.
8. Guo R, Chen L-H, Xing C, Liu T. Pain regulation by gut microbiota: molecular mechanisms and therapeutic potential. *Br J Anaesth.* 2019;123:637–54.
9. Deelen J, Evans DS, Arking DE, Tesi N, Nygaard M, Liu X, et al. A meta-analysis of genome-wide association studies identifies multiple longevity genes. *Nat Commun.* 2019;10:3669.
10. Włodarek D. Role of Ketogenic Diets in Neurodegenerative Diseases (Alzheimer's Disease and Parkinson's Disease). *Nutrients.* MDPI; 2019;11:169.
11. Kesika P, Suganthy N, Sivamaruthi BS, Chaiyasut C. Role of gut-brain axis, gut microbial composition, and probiotic intervention in Alzheimer's disease. *Life Sci.* 2021;264:118627.
12. Chang C-H, Lin C-H, Lane H-Y. d-glutamate and Gut Microbiota in Alzheimer's Disease. *Int J Mol Sci.* 2020;21.
13. Gomes AC, Hoffmann C, Mota JF. Gut microbiota is associated with adiposity markers and probiotics may impact specific genera. *Eur J Nutr.* Germany; 2020;59:1751–62.
14. Rymer JA, Mulder H, Smolderen KG, Hiatt WR, Conte MS, Berger JS, et al. Association of Health Status Scores With Cardiovascular and Limb Outcomes in Patients With Symptomatic Peripheral Artery Disease: Insights From the EUCLID (Examining Use of Ticagrelor in Symptomatic Peripheral Artery Disease) Trial. *J Am Heart Assoc.* 2020;9:e016573.
15. Anderson G. Integrating Pathophysiology in Migraine: Role of the Gut Microbiome and Melatonin. *Curr Pharm Des.* United Arab Emirates; 2019;25:3550–62.
16. Cenit MC, Sanz Y, Codoñer-Franch P. Influence of gut microbiota on neuropsychiatric disorders. *World J Gastroenterol.* 2017;23:5486–98.
17. Stasi C, Sadalla S, Milani S. The Relationship Between the Serotonin Metabolism, Gut-Microbiota and the Gut-Brain Axis. *Curr Drug Metab.* Netherlands; 2019;20:646–55.
18. Flanagan E, Lamport D, Brennan L, Burnet P, Calabrese V, Cunnane SC, et al. Nutrition and the ageing brain: Moving towards clinical applications. *Ageing Res Rev.* England; 2020;62:101079.
19. Cryan JF, O'Riordan KJ, Cowan CSM, Sandhu K V, Bastiaanssen TFS, Boehme M, et al. The Microbiota-Gut-Brain Axis. *Physiol Rev.* United States; 2019;99:1877–2013.

20. Kolodziejczyk AA, Zheng D, Elinav E. Diet-microbiota interactions and personalized nutrition. *Nat Rev Microbiol.* England; 2019;17:742–53.

21. Hardman RJ, Kennedy G, Macpherson H, Scholey AB, Pipingas A. A randomised controlled trial investigating the effects of Mediterranean diet and aerobic exercise on cognition in cognitively healthy older people living independently within aged care facilities: the Lifestyle Intervention in Independent Living Aged Ca. *Nutr J.* 2015;14:53.

22. Cabrera-Mulero A, Tinahones A, Bandera B, Moreno-Indias I, Macías-González M, Tinahones FJ. Keto microbiota: A powerful contributor to host disease recovery. *Rev Endocr Metab Disord.* 2019;20:415–25.

23. Kim M-S, Kim Y, Choi H, Kim W, Park S, Lee D, et al. Transfer of a healthy microbiota reduces amyloid and tau pathology in an Alzheimer's disease animal model. *Gut.* England; 2020;69:283–94.