

# The relationship between the gut microbiome and the development of Alzheimer's disease: a review

## La relación entre el microbioma y el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer: una revisión

Jennifer Carolina Rojas Bedon<sup>1</sup>  , María Belén Amores Altamirano<sup>1</sup>  , Maritza Wilma Cocha Lasluiza<sup>1</sup>  , Yamily González Cardona<sup>1</sup>  

<sup>1</sup>Universidad Regional Autónoma de Los Andes, Matriz Ambato, Ecuador.

Received: 29-10-2023

Revised: 25-01-2024

Accepted: 18-04-2024

Published: 19-04-2024

How to Cite: Rojas Bedon JC, Amores Altamirano MB, Cocha Lasluiza MW, González Cardona Y. The relationship between the gut microbiome and the development of Alzheimer's disease: a review. Interamerican Journal of Health Sciences. 2024; 4:90. <https://doi.org/10.59471/ijhsc202490>

### ABSTRACT

This review examines the relationship between the gut microbiome and Alzheimer's disease (AD). We found evidence that the gut microbiota may play a role in the pathogenesis of AD through inflammation and metabolite production. Early intervention strategies based on modulation of the gut microbiota could improve symptoms. Gut dysbiosis, inflammation, and the NLRP3 inflammasome appear to be involved in the disease. Modifying the gut microbiota with probiotics, prebiotics and dietary changes could have beneficial effects in AD, according to animal and human studies. More research is needed to understand the mechanisms and to evaluate the efficacy of these interventions in clinical trials. In conclusion, modification of the gut microbiome could be an effective therapeutic strategy for AD, but more research is needed for clinical implementation.

### KEYWORDS

Gut Microbiome, Alzheimer's Disease (AD), Alzheimer's Disease (AD), Gut-Brain Axis, Probiotics.

### RESUMEN

Esta revisión examina la relación entre el microbioma intestinal y la enfermedad de Alzheimer (EA). Se encontró evidencia de que la microbiota intestinal puede desempeñar un papel en la patogénesis de la EA a través de la inflamación y la producción de metabolitos. Estrategias de intervención temprana basadas en la modulación de la microbiota intestinal podrían mejorar los síntomas. La disbiosis intestinal, la inflamación y el inflammasoma NLRP3 parecen estar involucrados en la enfermedad. Modificar la microbiota intestinal con probióticos, prebióticos y cambios en la dieta podría tener efectos beneficiosos en la EA, según estudios en animales y humanos. Se necesita más investigación para comprender los mecanismos y evaluar la eficacia de estas intervenciones en ensayos clínicos. En conclusión, la modificación del microbioma intestinal podría ser una estrategia terapéutica efectiva para la EA, pero se requiere más investigación para su implementación clínica.

### PALABRAS CLAVE

Microbioma Intestinal, Enfermedad de Alzheimer (EA), Eje Intestino-Cerebro, Probióticos.

## INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Alzheimer (EA) es una de las principales causas de discapacidad y dependencia entre las personas mayores en todo el mundo. Se estima que alrededor del 11 % de la población adulta mayor en Latinoamérica presenta demencia, entre las cuales la más común es la EA.<sup>(1)</sup> Por otro lado, en Estados Unidos, aproximadamente 6,7 millones de personas sufren de demencia relacionada con la enfermedad de Alzheimer. Sin embargo, las proyecciones indican que este número aumentará significativamente, alcanzando los 13,8 millones para el año 2060. Estas cifras alarmantes demuestran la creciente prevalencia de esta enfermedad devastadora en la población estadounidense, la cual puede ser extrapolada al resto del mundo.<sup>(2)</sup> No solo eso, sino que también se han registrado un preocupante número de muertes relacionadas con el Alzheimer. Según los certificados de defunción de 2019 en Estados Unidos, se informó que la enfermedad de Alzheimer o algún incidente asociado a ella fue la causa de 121 499 muertes. Esto sitúa a la enfermedad de Alzheimer como la quinta causa de muerte más común entre los adultos mayores de 65 años en ese año.<sup>(2)</sup>

Existen varios factores de riesgo para la EA. Las mutaciones en los genes APP, PSEN1 y PSEN2 están relacionadas con la aparición temprana de la EA, mientras que el alelo e4 del gen APOE se asocia con la aparición tardía.<sup>(3)</sup> El envejecimiento es un factor de riesgo importante, ya que se producen cambios en el cerebro, como la reducción del volumen cerebral. La educación y la reserva cognitiva están relacionadas con un menor riesgo de demencia. Las enfermedades cerebrovasculares y las lesiones cerebrales traumáticas aumentan el riesgo de EA. La hipertensión arterial, la obesidad, la diabetes, la inactividad física, la depresión, el aislamiento social y el tabaquismo y alcoholismo también se asocian con un mayor riesgo de demencia.<sup>(4)</sup>

La EA no solo afecta a los pacientes, sino que también tiene un impacto significativo en la vida de los cuidadores. Los cuidadores, en su mayoría familiares cercanos, experimentan niveles extremos de estrés, tensión en la relación con el paciente y dificultades para buscar ayuda.<sup>(5)</sup> Aunque el amor y el sentido del deber son las principales motivaciones para cuidar a un paciente con EA, los cuidadores enfrentan desafíos que afectan su salud física, mental y social. Es fundamental proporcionarles un mayor apoyo, recursos y compasión para aliviar su carga y ayudarles a hacer frente a las demandas de cuidar a un paciente con EA.<sup>(6)</sup>

La microbiota intestinal, una comunidad diversa de microorganismos que habita nuestro tracto gastrointestinal juega un papel crucial en nuestra salud general, incluyendo la salud cerebral y mental. Los estudios han demostrado que la microbiota intestinal puede influir en la función cerebral y el comportamiento a través del eje intestino-cerebro, una red de comunicación bidireccional entre el intestino y el cerebro.<sup>(7,8,9,10)</sup>

La microbiota intestinal puede afectar la salud cerebral de varias maneras. Por un lado, puede influir en la inflamación sistémica crónica, que se ha asociado con la neuro inflamación, la neurodegeneración y el envejecimiento.<sup>(9)</sup> Por otro lado, la microbiota intestinal puede afectar directamente la actividad neuronal a través de la estimulación del nervio vago.<sup>(10)</sup> Además, la microbiota intestinal puede afectar positivamente la salud cerebral a través de la producción de ciertos metabolitos, como los ácidos grasos de cadena corta, que pueden tener efectos antiinflamatorios y neuro protectores.<sup>(7)</sup> En el contexto de la enfermedad de Alzheimer, la evidencia sugiere que la microbiota intestinal puede jugar un papel en la patogénesis de la enfermedad, incluyendo efectos en la disfunción sináptica y la neuro inflamación, que contribuyen al deterioro cognitivo.<sup>(8,10)</sup>

Las estrategias de intervención temprana basadas en la modulación de la microbiota intestinal parecen prometedoras para la enfermedad de Alzheimer,<sup>(10)</sup> aunque aún se requiere más investigación, es por ello que se ha decidido realizar este artículo de revisión cuyo objetivo es sintetizar y analizar la literatura científica existente para determinar la relación y mecanismos que relacionan la microbiota intestinal con el desarrollo de EA así como también estudios *in vivo* sobre ratas, ratones y humanos que evidencian como el tratamiento sobre la microbiota intestinal puede generar consecuencias positivas para la mejoría de síntomas relacionados EA.

## MÉTODO

En esta revisión sistemática, se llevaron a cabo los siguientes pasos y metodología:

### Protocolo de revisión

Se desarrolló un protocolo de revisión sistemática que estableció los objetivos, criterios de inclusión y exclusión, estrategias de búsqueda, métodos de selección de estudios, extracción de datos y análisis de datos. Este protocolo fue registrado y seguido durante todo el proceso de revisión.

### Identificación de estudios

Se realizó una búsqueda exhaustiva en las bases de datos pertinentes, como PubMed, Science Direct y Google Scholar, utilizando una combinación de palabras clave y términos MeSH relacionados con el tema de investigación. Se realizaron búsquedas manuales en las listas de referencias de los estudios seleccionados y en revistas relevantes

para identificar estudios adicionales. Se aplicaron filtros de idioma para obtener únicamente artículos en inglés y español. Se descartaron estudios como revisiones bibliográficas, tesis, y artículos que no poseían información de interés para el presente estudio, además, se limitó la búsqueda a estudios publicados desde enero de 2019 hasta junio de 2023.

### Selección de estudios

Se realizó una revisión inicial de los títulos y resúmenes de los estudios identificados para determinar su elegibilidad según los criterios predefinidos en el protocolo. Los estudios que cumplieron con los criterios de inclusión fueron seleccionados para una revisión completa del texto.

### Extracción de datos

Se diseñó un formulario de extracción de datos para recopilar información relevante de cada estudio incluido. Un revisor extrajo los datos de manera sistemática, mientras que otro revisor verificó la precisión de la extracción. Los datos extraídos incluyeron información sobre los autores, año de publicación, país de origen, diseño del estudio, características de los participantes, intervenciones o exposiciones, medidas de resultado y hallazgos clave.

Evaluación de la calidad de los estudios: Se utilizó una herramienta de evaluación de la calidad de los estudios incluidos, como la escala de calidad de Newcastle-Ottawa para estudios observacionales o la escala de Jadad para ensayos clínicos controlados aleatorios. Dos revisores independientes evaluaron la calidad de cada estudio y resolvieron cualquier discrepancia mediante discusión o consulta con un tercer revisor.

Al concluir el análisis, se redactó el manuscrito de la revisión bibliográfica, siguiendo la estructura estándar de un artículo científico, que consta de una introducción, la metodología utilizada, los resultados obtenidos, la discusión y las conclusiones. Se realizó una revisión minuciosa y exhaustiva del manuscrito para garantizar su precisión, coherencia y claridad antes de su preparación definitiva para su presentación a una revista académica.

## RESULTADOS

### Mecanismos potenciales por los cuales el microbioma intestinal podría influir en el desarrollo o progresión de la enfermedad de Alzheimer

En esta sección, exploramos los posibles mecanismos por los cuales la microbiota intestinal puede influir en el desarrollo y progresión de la enfermedad de Alzheimer. A través de una revisión sistemática de la literatura científica, identificamos tres mecanismos clave que emergen de la investigación reciente: la regulación de la patología de la enfermedad de Alzheimer y los trastornos cognitivos a través de la neuroinflamación asociada a los ácidos grasos poliinsaturados (PUFA), la activación del inflammasoma NLRP3 mediada por la microbiota intestinal, y la influencia del genotipo APOE en la estructura y función del microbioma intestinal. Cada uno de estos mecanismos proporciona una pieza del rompecabezas en nuestra comprensión de cómo la microbiota intestinal puede contribuir a la enfermedad de Alzheimer. En las siguientes secciones, hablaremos de cada uno de estos mecanismos en detalle.

Un estudio realizado en el año 2022 muestra que la disbiosis intestinal puede desencadenar inflamación en el cerebro y contribuir a la patogénesis de la enfermedad de Alzheimer. Se encontró una reducción significativa de las placas de amiloide- $\beta$  y la patología de los ovillos neurofibrilares en ratones 3xTg libres de gérmenes en comparación con ratones libres de patógenos específicos. Además, se observó que la ausencia de microbiota intestinal altera de manera aberrante la vía inflamatoria y la señalización de insulina/IGF-1 en el cerebro de los ratones 3xTg. Los metabolitos de ácidos grasos poliinsaturados y sus enzimas oxidativas se elevaban selectivamente, correspondiendo con la activación de la microglía y la inflamación.<sup>(11)</sup>

Por otro lado, un estudio de 2020 sugiere que la microbiota intestinal de los pacientes con enfermedad de Alzheimer puede inducir la activación del inflammasoma NLRP3 en el tracto intestinal de los ratones, lo que provoca la liberación de factores inflamatorios. La absorción y circulación de estos factores inflamatorios a través del tracto intestinal pueden agravar aún más la inflamación en los tejidos nerviosos y la activación de la microglía. Este estudio sugiere que mejorar la composición de la microbiota intestinal en los pacientes con enfermedad de Alzheimer puede atenuar la neuroinflamación.<sup>(12)</sup>

Por su parte un grupo de investigadores en 2019 indicaron que el genotipo de la apolipoproteína E (APOE), el factor de riesgo genético más fuerte para EA, está asociado con perfiles específicos del microbioma intestinal tanto en humanos como en ratones transgénicos con reemplazo dirigido de APOE. Se detectó una asociación de las abundancias de Prevotellaceae y Ruminococcaceae y varios géneros productores de butirato con los genotipos de APOE. Además, se detectaron diferencias significativas en los aminoácidos asociados a los microbios y los ácidos grasos de cadena corta entre los genotipos de APOE.<sup>(13)</sup>

Estos hallazgos sugieren que el microbioma intestinal puede desempeñar un papel importante en la patogénesis de la enfermedad de Alzheimer a través de varios mecanismos, incluyendo la modulación de la inflamación cerebral,

la activación del inflammasoma NLRP3 y la interacción con factores de riesgo genéticos como el genotipo APOE.

### Modificación de la microbiota con consecuencias positivas sobre ratones con demencia inducida

La segunda sección de nuestra revisión se centra en la modificación de la microbiota con consecuencias positivas sobre ratones con demencia inducida. En esta sección, examinamos una serie de estudios que han explorado cómo la intervención en la microbiota intestinal puede tener un impacto en los marcadores de la enfermedad de Alzheimer y en la cognición. Estos estudios utilizan una variedad de enfoques, desde la administración de compuestos específicos hasta la modificación de la microbiota a través de trasplantes de microbiota fecal y el uso de probióticos. A continuación, presentamos una tabla que resume los hallazgos clave de estos estudios.

**Tabla 1.** Ensayos de modificación de microbiota sobre ratones con demencia inducida

Estudio	Método de intervención	Resultados clave
Isoorientin Affects Markers of Alzheimer's Disease via Effects on the Oral and Gut Microbiota in APP/PS1 Mice <sup>(14)</sup>	Administración oral de isoorientina	Disminución significativa de la deposición de amiloide beta 42, reducción de marcadores inflamatorios, cambios en la abundancia de ciertas especies de microbiota
Gut microbiota modulation in Alzheimer's disease: Focus on lipid metabolism <sup>(15)</sup>	Suplementación oral con una formulación probiótica	Inhibición de la biosíntesis de colesterol, aumento de ácido araquidónico en plasma, mejoras en el perfil de ácidos grasos
Exploring the microbiota-Alzheimer's disease linkage using short-term antibiotic treatment followed by fecal microbiota transplantation <sup>(16)</sup>	Tratamiento con antibióticos seguido de trasplante de microbiota fecal	Aumento significativo en las placas de A $\beta$ tras el trasplante de microbiota, supresión de la activación de astrocitos
Qisheng Wan formula ameliorates cognitive impairment of Alzheimer's disease rat via inflammation inhibition and intestinal microbiota regulation <sup>(17)</sup>	Administración de la fórmula Qisheng Wan	Mejora significativa en los procesos cognitivos, disminución de la deposición de A $\beta$ 1-42, supresión de factores proinflamatorios, modulación de la diversidad y composición de la microbiota intestinal
Human gut microbiota <i>Agathobaculum butyriciproducens</i> improves cognitive impairment in LPS-induced and APP/PS1 mouse models of Alzheimer's disease <sup>(18)</sup>	Administración de <i>Agathobaculum butyriciproducens</i>	Mejora significativa en la función cognitiva, reducción de la deposición de placas de A $\beta$ , disminución de la expresión de IL-1 $\beta$ y C1QB, aumento de la expresión de IGF-1
Nano-Honokiol ameliorates the cognitive deficits in TgCRND8 mice of Alzheimer's disease via inhibiting neuropathology and modulating gut microbiota <sup>(19)</sup>	Administración de Nano-Honokiol	Mejora en los déficits cognitivos, inhibición de la deposición de A $\beta$ , hiperfosforilación de tau y neuroinflamación, modulación de la microbiota intestinal

Estos estudios proporcionan una visión convincente de cómo la modificación de la microbiota intestinal puede tener un impacto en la enfermedad de Alzheimer, y sugieren que este podría ser un área prometedora para futuras intervenciones terapéuticas.

### Intervenciones dirigidas al microbioma intestinal (como los probióticos, los prebióticos, o la dieta) con efecto sobre los síntomas o la progresión de la enfermedad de Alzheimer en humanos

En esta sección, se presentan varios estudios que han investigado el impacto de las intervenciones dirigidas al microbioma intestinal, como los probióticos, los prebióticos y la dieta, en los síntomas o la progresión de la enfermedad de Alzheimer en humanos.

**Tabla 2.** Estudios clínicos sobre humanos donde se realizó una intervención al microbioma intestinal

Estudio	Intervención	Resultados	Conclusión
Ganmaidazao decoction alleviated cognitive impairment on Alzheimer's disease rats by regulating gut microbiota and their corresponding metabolites <sup>(20)</sup>	Ganmaidazao decoction	Mejora en la cognición y regulación de la microbiota intestinal y sus metabolitos correspondientes.	La decocción de Ganmaidazao puede interferir con el equilibrio de la microbiota intestinal y sus metabolitos correspondientes para ejercer un efecto anti-Alzheimer.

Gut mycobiome and its interaction with diet, gut bacteria and alzheimer's disease markers in subjects with mild cognitive impairment: A pilot study <sup>(21)</sup>	Dieta modificada mediterránea cetogénica	Mejora en los marcadores de la enfermedad de Alzheimer y en la microbiota intestinal.	La dieta modificada mediterránea cetogénica puede modular la microbiota intestinal en asociación con los marcadores de la enfermedad de Alzheimer.
Probiotic and selenium co-supplementation, and the effects on clinical, metabolic and genetic status in Alzheimer's disease: A randomized, double-blind, controlled trial <sup>(22)</sup>	Suplementación con probióticos y selenio	Mejora en la función cognitiva y en algunos perfiles metabólicos.	La co-suplementación con probióticos y selenio mejoró la función cognitiva y algunos perfiles metabólicos en pacientes con enfermedad de Alzheimer.
Effect of Probiotic Bifidobacterium breve in Improving Cognitive Function and Preventing Brain Atrophy in Older Patients with Suspected Mild Cognitive Impairment: Results of a 24-Week Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial <sup>(23)</sup>	Probiótico <i>Bifidobacterium breve</i> MCC1274	Mejora en la cognición y prevención de la atrofia cerebral.	<i>B. breve</i> MCC1274 ayuda a prevenir el deterioro cognitivo en sujetos con deterioro cognitivo leve.

## DISCUSIÓN

Los resultados obtenidos en la revisión bibliográfica presentan una visión intrigante y prometedora de la relación entre el microbioma intestinal y la enfermedad de Alzheimer (EA). En la discusión de estos hallazgos, es importante considerar tanto las implicaciones para la práctica clínica como para futuras investigaciones, y comparar estos resultados con estudios similares de revisión.

Los resultados sugieren que el microbioma intestinal puede influir en el desarrollo y progresión de la EA a través de varios mecanismos. En primer lugar, la disbiosis intestinal puede desencadenar inflamación en el cerebro y contribuir a la patogénesis de la EA, como se evidencia en un estudio que muestra una reducción significativa de las placas de amiloide- $\beta$  y la patología de los ovillos neurofibrilares en ratones 3xTg libres de gérmenes en comparación con ratones libres de patógenos específicos.<sup>(11)</sup> En segundo lugar, la microbiota intestinal puede inducir la activación del inflammasoma NLRP3, lo que provoca la liberación de factores inflamatorios que pueden agravar la inflamación en los tejidos nerviosos.<sup>(12)</sup> Por último, el genotipo de la apolipoproteína E (APOE), un factor de riesgo genético para la EA, está asociado con perfiles específicos del microbioma intestinal.<sup>(13)</sup>

Además, los estudios que examinan la modificación de la microbiota intestinal en ratones con demencia inducida muestran que las intervenciones en la microbiota pueden tener un impacto en los marcadores de la EA y en la cognición.<sup>(14,15,16,17,18,19)</sup> Estos hallazgos son particularmente prometedores, ya que sugieren que la modificación de la microbiota intestinal podría ser una estrategia terapéutica efectiva para la EA.

Finalmente, los estudios en humanos que investigan el impacto de las intervenciones dirigidas al microbioma intestinal, como los probióticos, los prebióticos y la dieta, en los síntomas o la progresión de la EA también muestran resultados prometedores.<sup>(20,21,22,23)</sup> Estos estudios sugieren que las intervenciones en el microbioma intestinal pueden tener un impacto positivo en la cognición y la progresión de la EA en humanos.

Estos hallazgos tienen varias implicaciones para la práctica clínica. En primer lugar, sugieren que la modificación de la microbiota intestinal podría ser una estrategia terapéutica efectiva para la EA. Esto podría incluir la administración de probióticos o prebióticos, o la modificación de la dieta para favorecer una microbiota intestinal saludable. Sin embargo, es importante tener en cuenta que la relación entre el microbioma intestinal y la EA es compleja y todavía no se comprende completamente. Por lo tanto, cualquier intervención dirigida a modificar la microbiota intestinal debe ser cuidadosamente considerada y monitorizada.

Los hallazgos también sugieren varias áreas para futuras investigaciones. En primer lugar, se necesita más investigación para entender completamente los mecanismos por los cuales la microbiota intestinal puede influir en el desarrollo y progresión de la EA. Esto podría incluir investigaciones más detalladas sobre los mecanismos moleculares y celulares implicados, así como estudios longitudinales para examinar cómo los cambios en la microbiota intestinal a lo largo del tiempo pueden influir en la progresión de la EA.

Además, se necesitan más estudios para examinar la eficacia de las intervenciones dirigidas a modificar la microbiota intestinal en la EA. Esto podría incluir ensayos clínicos para examinar la eficacia de los probióticos, prebióticos o modificaciones dietéticas en la mejora de la cognición y la reducción de la progresión de la EA. También sería útil examinar si estas intervenciones son más efectivas en ciertos subgrupos de pacientes con EA,

como aquellos con ciertos genotipos o etapas de la enfermedad.

Los hallazgos de esta revisión son consistentes con los de estudios similares, por ejemplo varios estudios de revisión concluyen que existe una creciente cantidad de evidencia convincente que respalda la influencia del microbioma intestinal en el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer, incluyendo su impacto en la disfunción de las conexiones neuronales y la inflamación del sistema nervioso, ambos contribuyendo al deterioro cognitivo.<sup>(24,25,26,27)</sup> Las estrategias potenciales de intervención temprana que se basan en la modulación de la microbiota parecen prometedoras desde el punto de vista terapéutico para tratar la enfermedad de Alzheimer, aunque se necesita realizar más investigaciones al respecto.<sup>(28,29)</sup>

## CONCLUSIONES

La creciente evidencia de la interacción entre el microbioma intestinal y la enfermedad de Alzheimer (EA) abre nuevas perspectivas para la comprensión de la patogénesis de esta enfermedad neurodegenerativa y para el desarrollo de estrategias terapéuticas innovadoras. Los hallazgos de esta revisión sistemática sugieren que la microbiota intestinal puede influir en el desarrollo y progresión de la EA a través de varios mecanismos, incluyendo la inflamación cerebral, la activación del inflamasoma NLRP3 y la interacción con factores de riesgo genéticos como el genotipo APOE.

Además, los estudios en modelos animales y humanos indican que las intervenciones dirigidas a modificar la microbiota intestinal, como la administración de probióticos, prebióticos o modificaciones dietéticas, pueden tener un impacto positivo en la cognición y la progresión de la EA. Estos hallazgos son particularmente prometedores, ya que sugieren que la modificación de la microbiota intestinal podría ser una estrategia terapéutica efectiva para la EA.

Sin embargo, es importante destacar que la relación entre el microbioma intestinal y la EA es compleja y todavía no se comprende completamente. Aunque los resultados de esta revisión son alentadores, se necesita más investigación para entender completamente los mecanismos por los cuales la microbiota intestinal puede influir en la EA y para examinar la eficacia de las intervenciones dirigidas a modificar la microbiota intestinal en la práctica clínica.

## REFERENCIAS

1. Zurique Sánchez C, Cadena Sanabria MO, Zurique Sánchez M, Camacho López PA, Sánchez Sanabria M, Hernández Hernández S, et al. Prevalencia de demencia en adultos mayores de América Latina: revisión sistemática. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2019 Nov 1;54(6):346–55.
2. ALZHEIMER'S ASSOCIATION REPORT. 2023 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimer's & Dementia* [Internet]. 2023 Apr 1 [cited 2023 Jul 10];19(4):1598–695. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/alz.13016>
3. Andrade-Guerrero J, Santiago-Balmaseda A, Jeronimo-Aguilar P, Vargas-Rodríguez I, Cadena-Suárez AR, Sánchez-Garibay C, et al. Alzheimer's Disease: An Updated Overview of Its Genetics. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2023 Feb 1 [cited 2023 Jul 10];24(4). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36835161/>
4. Pasqualetti G, Thayanandan T, Edison P. Influence of genetic and cardiometabolic risk factors in Alzheimer's disease. *Ageing Res Rev* [Internet]. 2022 Nov 1 [cited 2023 Jul 10];81. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36038112/>
5. Vu M, Mangal R, Stead T, Lopez-Ortiz C, Ganti L. Impact of Alzheimer's Disease on Caregivers in the United States. *Health Psychol Res* [Internet]. 2022 [cited 2023 Jul 10];10(3). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35999976/>
6. Popa LC, Manea MC, Velcea D, Șalapa I, Manea M, Ciobanu AM. Impact of Alzheimer's Dementia on Caregivers and Quality Improvement through Art and Music Therapy. *Healthcare (Basel)* [Internet]. 2021 Jun 1 [cited 2023 Jul 10];9(6). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34207703/>
7. Pham VT, Dold S, Rehman A, Bird JK, Steinert RE. Vitamins, the gut microbiome and gastrointestinal health in humans. *Nutr Res* [Internet]. 2021 Nov 1 [cited 2023 Jul 10];95:35–53. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34798467/>

8. 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 [Internet]*. 2021 Jan 1 [cited 2023 Jul 10];264. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33169684/>
9. Mou Y, Du Y, Zhou L, Yue J, Hu X, Liu Y, et al. Gut Microbiota Interact With the Brain Through Systemic Chronic Inflammation: Implications on Neuroinflammation, Neurodegeneration, and Aging. *Front Immunol [Internet]*. 2022 Apr 7 [cited 2023 Jul 10];13. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35464431/>
10. Bairamian D, Sha S, Rolhion N, Sokol H, Dorothée G, Lemere CA, et al. Microbiota in neuroinflammation and synaptic dysfunction: a focus on Alzheimer's disease. *Mol Neurodegener [Internet]*. 2022 Dec 1 [cited 2023 Jul 10];17(1). Available from: [/pmc/articles/PMC8898063/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38898063/)
11. Chen C, Liao J, Xia Y, Liu X, Jones R, Haran J, et al. Gut microbiota regulate Alzheimer's disease pathologies and cognitive disorders via PUFA-associated neuroinflammation. *Gut [Internet]*. 2022 Nov 1 [cited 2023 Jul 10];71(11):2233–52. Available from: <https://gut.bmj.com/content/71/11/2233>
12. Shen H, Guan Q, Zhang X, Yuan C, Tan Z, Zhai L, et al. New mechanism of neuroinflammation in Alzheimer's disease: The activation of NLRP3 inflammasome mediated by gut microbiota. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2020 Jun 8;100:109884.
13. Tran TTT, Corsini S, Kellingray L, Hegarty C, Le Gall G, Narbad A, et al. APOE genotype influences the gut microbiome structure and function in humans and mice: relevance for Alzheimer's disease pathophysiology. *FASEB J [Internet]*. 2019 Jul 1 [cited 2023 Jul 10];33(7):8221–31. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30958695/>
14. Zhang Z, Tan X, Sun X, Wei J, Li QX, Wu Z. Isoorientin Affects Markers of Alzheimer's Disease via Effects on the Oral and Gut Microbiota in APP/PS1 Mice. *J Nutr*. 2022 Jan 1;152(1):140–52.
15. Bonfili L, Cuccioloni M, Gong C, Cecarini V, Spina M, Zheng Y, et al. Gut microbiota modulation in Alzheimer's disease: Focus on lipid metabolism. *Clinical Nutrition*. 2022 Mar 1;41(3):698–708.
16. Wang M, Cao J, Gong C, Amakye WK, Yao M, Ren J. Exploring the microbiota-Alzheimer's disease linkage using short-term antibiotic treatment followed by fecal microbiota transplantation. *Brain Behav Immun*. 2021 Aug 1;96:227–38.
17. Xiong W, Zhao X, Xu Q, Wei G, Zhang L, Fan Y, et al. Qisheng Wan formula ameliorates cognitive impairment of Alzheimer's disease rat via inflammation inhibition and intestinal microbiota regulation. *J Ethnopharmacol*. 2022 Jan 10;282:114598.
18. Go J, Chang DH, Ryu YK, Park HY, Lee IB, Noh JR, et al. Human gut microbiota *Agathobaculum butyriciproducens* improves cognitive impairment in LPS-induced and APP/PS1 mouse models of Alzheimer's disease. *Nutrition Research*. 2021 Feb 1;86:96–108.
19. Qu C, Li QP, Su ZR, Ip SP, Yuan QJ, Xie YL, et al. Nano-Honokiol ameliorates the cognitive deficits in TgCRND8 mice of Alzheimer's disease via inhibiting neuropathology and modulating gut microbiota. *J Adv Res*. 2022 Jan 1;35:231–43.
20. Cui M, Shan X, Yan Y, Zhao T, Sun Y, Hao W, et al. Ganmaidazao decoction alleviated cognitive impairment on Alzheimer's disease rats by regulating gut microbiota and their corresponding metabolites. *Arabian Journal of Chemistry*. 2023 May 1;16(5):104688.
21. Nagpal R, Neth BJ, Wang S, Mishra SP, Craft S, Yadav H. Gut mycobiome and its interaction with diet, gut bacteria and alzheimer's disease markers in subjects with mild cognitive impairment: A pilot study. *EBioMedicine*. 2020 Sep 1;59:102950.
22. Tamtaji OR, Heidari-soureshjani 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. *Clinical Nutrition*. 2019 Dec 1;38(6):2569–75.

23. Asaoka D, Xiao J, Takeda T, Yanagisawa N, Yamazaki T, Matsubara Y, et al. Effect of Probiotic Bifidobacterium breve in Improving Cognitive Function and Preventing Brain Atrophy in Older Patients with Suspected Mild Cognitive Impairment: Results of a 24-Week Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *J Alzheimers Dis* [Internet]. 2022 [cited 2023 Jul 10];88(1):75–95. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35570493/>
24. Krishaa L, Ng TKS, Wee HN, Ching J. Gut-brain axis through the lens of gut microbiota and their relationships with Alzheimer's disease pathology: Review and recommendations. *Mech Ageing Dev*. 2023 Apr 1;211:111787.
25. Pluta R, Ulamek-Kozioł M, Januszewski S, Czuczwar SJ. Gut microbiota and pro/prebiotics in Alzheimer's disease. *Aging (Albany NY)* [Internet]. 2020 Mar 3 [cited 2023 Jul 11];12(6):5539. Available from: </pmc/articles/PMC7138569/>
26. Kim CS, Cha L, Sim M, Jung S, Chun WY, Baik HW, et al. Probiotic Supplementation Improves Cognitive Function and Mood with Changes in Gut Microbiota in Community-Dwelling Older Adults: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Trial. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* [Internet]. 2021 [cited 2023 Jul 11];76(1):32–40. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32300799/>
27. Bairamian D, Sha S, Rolhion N, Sokol H, Dorothée G, Lemere CA, et al. Microbiota in neuroinflammation and synaptic dysfunction: a focus on Alzheimer's disease. *Mol Neurodegener* [Internet]. 2022 Dec 1 [cited 2023 Jul 11];17(1). Available from: </pmc/articles/PMC8898063/>
28. Solch RJ, Aigbogun JO, Voyiadjis AG, Talkington GM, Darensbourg RM, O'Connell S, et al. Mediterranean diet adherence, gut microbiota, and Alzheimer's or Parkinson's disease risk: A systematic review. *J Neurol Sci* [Internet]. 2022 Mar 15 [cited 2023 Jul 11];434:120166. Available from: <http://www.jns-journal.com/article/S0022510X22000259/fulltext>
29. Liu Q, Xi Y, Wang Q, Liu J, Li P, Meng X, et al. Mannan oligosaccharide attenuates cognitive and behavioral disorders in the 5xFAD Alzheimer's disease mouse model via regulating the gut microbiota-brain axis. *Brain Behav Immun*. 2021 Jul 1;95:330–43.

## FINANCIACIÓN

No se recibió financiación para el desarrollo del presente artículo.

## CONFLICTOS DE INTERESES

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses.

## CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORAÍA

*Conceptualización:* Jennifer Carolina Rojas Bedon, María Belén Amores Altamirano, Maritza Wilma Cocha Lasluiza, Yamily González Cardona.

*Supervisión:* Jennifer Carolina Rojas Bedon, María Belén Amores Altamirano, Maritza Wilma Cocha Lasluiza, Yamily González Cardona.

*Metodología:* Jennifer Carolina Rojas Bedon, María Belén Amores Altamirano, Maritza Wilma Cocha Lasluiza, Yamily González Cardona.

*Análisis formal:* Jennifer Carolina Rojas Bedon, María Belén Amores Altamirano, Maritza Wilma Cocha Lasluiza, Yamily González Cardona.

*Recursos:* Jennifer Carolina Rojas Bedon, María Belén Amores Altamirano, Maritza Wilma Cocha Lasluiza, Yamily González Cardona.

*Curación de datos:* Jennifer Carolina Rojas Bedon, María Belén Amores Altamirano, Maritza Wilma Cocha Lasluiza, Yamily González Cardona.

*Redacción - borrador original:* Jennifer Carolina Rojas Bedon, María Belén Amores Altamirano, Maritza Wilma Cocha Lasluiza, Yamily González Cardona.

*Redacción - revisión y edición:* Jennifer Carolina Rojas Bedon, María Belén Amores Altamirano, Maritza Wilma Cocha Lasluiza, Yamily González Cardona.