

Julia Bloch 

Szkoła Zdrowia Publicznego Collegium Medicum, Uniwersytet Warmińsko-Mazurski w Olsztynie

e-mail: julia.bloch2001@gmail.com

ZALEŻNOŚĆ MIĘDZY SKŁADEM MIKROBIOTY JELITOWEJ A PATOGENEZĄ CHOROBY ALZHEIMERA ASSOCIATION BETWEEN THE INTESTINAL MICROBIOTA COMPOSITION AND THE PATHOGENESIS OF ALZHEIMER'S DISEASE

The pathology associated with dementia is compounded by a number of associated conditions. These include inappropriate eating habits leading to the development of obesity and associated conditions of hyperglycaemia, hypercholesterolaemia and hypertension. Advanced age, inadequate nutritional status including excessive body weight, but also malnutrition with coexisting metabolic abnormalities are fundamental factors predisposing to an abnormal proportion of microbes inhabiting the human gastrointestinal tract.

Significant differences have been demonstrated in the composition of the gut microbiota of people with Alzheimer's disease compared to those without cognitive impairment. These differences include conversion of microorganisms, towards species that promote inflammatory processes and activate the amyloid cascade. These primarily include *Escherichia coli*, *Salmonella typhimurium*, *Pseudomonas fluorescens*, *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, *Salmonella enterica*, *Mycobacterium tuberculosis*. Chronic inflammation within the intestines can correlate with neuroinflammatory processes. This is due to the fact that a two-way communication is observed between these centres, which involves the interaction of the intestinal microbiota via chemical and hormonal signals.

The condition of intestinal dysbiosis disrupts the integrity of the gut-brain axis, which manifests itself in the unrestricted distribution of substances that show negative effects on central nervous system functions via the blood-brain barrier. These are primarily lipopolysaccharide and trimethylamine oxide. These substances may correlate with a number of dysfunctions that appear to exacerbate inflammatory responses and thus trigger the pathomechanistic pathway of dementia.

The most important determinant that can effectively alter the composition of the microbiota is adherence to a balanced diet rich in dietary fibre, omega-3 polyunsaturated fatty acids and phenolic compounds. Adherence to a Mediterranean diet significantly delays processes associated with neurodegeneration and promotes the diversity of the probiotic microbiota.

ABSTRACT

KEY WORDS: Alzheimer's disease, microbiota, dysbiosis, inflammation, dietary intervention.

Na zmiany związane z demencją nakłada się wiele powiązanych ze sobą stanów. Zalicza się do nich nieprawidłowe nawyki żywieniowe prowadzące do rozwoju otyłości i towarzyszącej jej stanów hiperglikemii, hipercholesterolemii i nadciśnienia tętniczego. Zaawansowany wiek, nieadekwatny status odżywienia obejmujący nadmierną masę ciała, ale także niedożywienie wraz ze współistniejącymi nieprawidłowościami metabolicznymi to fundamentalne czynniki predysponujące do zaburzonej proporcji mikrobów zasiedlających przewód pokarmowy człowieka.

U osób z chorobą Alzheimera obserwuje się znaczne różnice w składzie mikrobioty jelitowej w porównaniu do osób bez zaburzeń poznawczych. Do odmienności tych zalicza się konwersję mikroorganizmów, w kierunku gatunków promujących procesy stanu zapalnego i aktywujących kaskadę amyloidową. Należą do nich przede wszystkim *Escherichia coli*, *Salmonella typhimurium*, *Pseudomonas fluorescens*, *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, *Salmonella enterica*, *Mycobacterium tuberculosis*. Przewlekły stan zapalny w obrębie jelit może współistnieć z procesami neurozapalnymi. Jest to związane z faktem, iż pomiędzy tymi ośrodkami obserwuje

STRESZCZENIE

się dwukierunkową komunikację, która polega na interakcji mikrobioty jelitowej za pośrednictwem sygnałów chemicznych oraz hormonalnych.

Stan dysbiozy jelitowej zaburza integralność osi jelita-mózg, która manifestuje się swobodną dystrybucją substancji, wykazujących negatywne działanie na funkcje ośrodkowego układu nerwowego za pośrednictwem bariery krew-mózg. Do tych substancji należą przede wszystkim lipopolisacharyd oraz tlenek trimetyloaminy. Substancje te mogą współistnieć z wieloma dysfunkcjami, które zdają się nasilać reakcje zapalne i tym samym wyzwalają patomechanistyczną ścieżkę otępienia.

Najistotniejszym determinantem mogącym skutecznie zmieniać skład mikrobioty jest przestrzeganie zrównoważonej diety bogatej w błonnik pokarmowy, wielonienasycone kwasy tłuszczowe omega-3 oraz związki fenolowe. Stosowanie założeń diety śródziemnomorskiej w znacznym stopniu opóźnia procesy związane z neurodegeneracją oraz promuje różnorodność mikrobioty probiotycznej.

STRESZCZENIE

SŁOWA KLUCZOWE: choroba Alzheimera, mikrobiota, dysbioza, stan zapalny, interwencja żywieniowa.

WPROWADZENIE

Choroba Alzheimera (AD) stanowi schorzenie o fundamentalnej istotności zarówno pod względem społecznym, jak i zdrowotnym. Określana jest jako przewlekłe i trwałe zaburzenie, w przebiegu którego obserwuje się degenerację neuronów w charakterystycznych obszarach mózgu, co przekłada się wtórnie na zanik podstawowych funkcji ośrodkowego układu nerwowego w zakresie zapamiętywania, odtwarzania oraz przetwarzania informacji (Zhao et al., 2023). Charakterystycznym biomarkerem AD jest obecność nadmiernych ilości blaszek amyloidu beta ($A\beta$) oraz splotów neurofibrylarnych z abnormalnym fosforylowanym białkiem tau (Nowak et al., 2021).

Z uwagi na defekty w obszarze pamięci, chorzy mogą cechować się tendencją do przyjmowania zbyt dużej lub małej ilości posiłków w ciągu dnia (Gaweł and Potulska-Chromik, 2015). Nieprawidłowy stan odżywienia obserwowany jest z wysoką częstotliwością u pacjentów z AD. Wynika on zarówno ze stosowania monotonnej diety, która składa się wyłącznie z prostych produktów bez adekwatnej ilości owoców, warzyw, mięsa czy nabiału oraz w przebiegu uszkodzenia płata czołowego, skłonności do sięgania po nadmiarowe porcje produktów, wynikające z hiperfagii, którą cechuje nadmierne spożywanie pokarmu pomimo braku subiektywnego odczucia głodu u jednostki (Stefaniak et al., 2022).

Niewłaściwe wzory żywieniowe mogą przyczyniać się do patologii związanej z AD (Hoscheidt et al., 2022). Badania epidemiologiczne jednoznacznie wskazują, iż zbyt wysoka podaż nasyconych kwasów tłuszczowych, izomerów trans kwasów tłuszczowych, sodu oraz węglowodanów prostych koreluje z większym ryzykiem rozwoju demencji (Dochniak and Ekiert, 2015). Szkodliwy wpływ wymienionych składników żywności wynika z większej predyspozycji do rozwoju otyłości wraz z towarzyszącymi jej stanami hiperglikemii, hiperinsulinemii, hipercholesterolemii oraz nadciśnienia tętniczego, którego przyczyną jest dysfunkcja śródbłonna spowodowana opornością tkanek na działanie insuliny (Hoscheidt et al., 2022). U osób w wieku podeszłym otyłość, a zwłaszcza centralna dystrybucja tkanki tłuszczowej, niesie za sobą podwyższone ryzyko rozwoju chorób metabolicznych, które stanowią autonomiczne determinanty rozwoju AD (Gidon et al., 2023).

Nieprawidłowo zróżnicowana i zbilansowana dieta może przyczynić się do zmian w składzie mikrofory jelitowej. Dysfunkcja w składzie mikrobioty, określana mianem dysbiozy, wykazuje ścisłą zależność w stosunku do aktywności ośrodkowego układu nerwowego w odniesieniu do kontroli emocji oraz funkcji poznawczych. Stąd konkluzja, iż opisany stan może być powiązany z większym ryzykiem rozwoju chorób o podłożu neurodegeneracyjnym, w tym również AD (Angelucci et al., 2019).

STAN ODŻYWIENIA A SKŁAD MIKROBIOTY - OTYŁOŚĆ

Korelacja pomiędzy współistniejącą otyłością w wieku średnim a przyszłym podwyższonym ryzykiem otępienia jest znamienna. W badaniu klinicznym, którego celem było udowodnienie powyższej tezy, wykazano, że osoby u których wskaźnik masy ciała (BMI) wynosi więcej niż 30 kg/m², rozwinęły patologię

związaną z AD z większym ilorazem szans w porównaniu do osób z BMI mieszającym się w przedziale od 18,5-24,9 kg/m² (Xu et al., 2011).

Pacjentów z dysfunkcjami metabolicznymi charakteryzują istotne zmiany w składzie mikrobioty jelitowej, które wynikają przede wszystkim z niedostatecznej podaży błonnika pokarmowego oraz nadmiernego spożywania żywności wysoko przetworzonej bogatej w nasycone kwasy tłuszczowe. Dla pacjentów z otyłością, zaburzeniami lipidowymi oraz nadciśnieniem tętniczym zidentyfikowano tożsame biomarkery bakteryjne do których zalicza się *Clostridium XIVa*, *Bacteroides* oraz *Roseburia*. Ponadto udowodniono, iż rodzaje mikrobów takie jak *Blautia*, *Romboutsia*, *Ruminococcus2*, *Clostridium* oraz *Dorea* powiązane były dodatnio ze wskaźnikiem BMI oraz obwodem talii (Zeng et al., 2019). Badanie przeprowadzone na 12 osobach otyłych bez współistniejącej cukrzycy typu 2, wykazało, iż suplementacja inuliną promowała różnicę w składzie bakterii jelitowych. Wykazano wzrost bakterii z typu Actinobacteria oraz redukcję liczby *Clostridia*. Ponadto udowodniono, iż suplementacja inuliną poprawia wrażliwość tkanek na działanie insuliny (Chambers et al., 2019).

Do przypuszczalnych czynników promujących proces neurodegeneracyjny u osób otyłych obarczonych składowymi zespołami metabolicznymi mogą być podwyższone markery stanu zapalnego. Dodatni bilans energetyczny prowadzi do stymulacji syntezy tkanki tłuszczowej, która jest hormonalnie czynna. Uwalniane przez tkankę tłuszczową adipokiny o charakterze prozapalnym, do których należą między innymi leptyna, interleukina-6, wisfatyna oraz rezystyna mogą aktywować kaskadę związaną z insulinoopornością, co stanowi patomechanistyczną ścieżkę do rozwoju otępienia (Sourbh et al., 2023).

U osób ze zdiagnozowaną demencją typu alzheimerowskiego wykazano zależność, która ujawnia się zmniejszonym transportem oraz wychwytem zwrotnym insuliny przez barierę krew-mózg. Zaburzenia szlaku insulinowego przyczyniają się do zwiększonej akumulacji A β . Dalsze reakcje takie jak degradacja transporterów dla glukozy wywołane przez reaktywne formy tlenu wytworzone przez blaszki A β , prowadzą do spadku wykorzystania glukozy, co następuje zaburzeniem integracji metabolizmu insuliny. Przedstawiony patomechanizm w konsekwencji prowadzi do stopniowego procesu utraty pamięci i rozwoju otępienia (Takeishi et al., 2021).

Modulacja mikrobioty jelitowej może w sposób znaczny przywracać funkcje receptorów dla insuliny i możliwie cofnąć zmiany związane z długotrwałą hiperinsulinemią oraz hiperglikemią. Wykazano, że konkretne gatunki bakterii mogą modyfikować wynik HOMA-IR (Homeostatic Model Assessment- Insulin Resistance), który wykorzystywany jest w praktyce klinicznej do diagnostyki stanu insulinooporności. Należą do nich gatunki *Lactobacillus ruminis*, *Xylanimicrobium* sp., *Chlorobium phaeovibrioides*, *Synechococcus* sp. oraz *Bifidobacterium adolescentis* (Wu et al., 2023). Obecność gatunków *Lactobacillus ruminis* i *Xylanimicrobium* sp. korelowała pozytywnie ze wskaźnikiem HOMA-IR, obniżając jego wartość, podczas gdy *Chlorobium phaeovibrioides*, *Synechococcus* sp., *Bifidobacterium adolescentis* wykazywały odwrotny wzór oddziaływania na wskaźnik (Wu et al., 2023).

STAN ODŻYWIENIA A SKŁAD MIKROBIOTY - NIEDOŻYWIENIE

Problem niedostatecznego odżywienia energetycznego ze znacznym obniżeniem masy ciała spotykany jest znacznie częściej u chorych na otępienie. Przyczyn niedożywienia u osób z AD doszukiwać się można w zmniejszeniu podaży składników odżywczych. Zaburzenia funkcji ośrodkowego układu nerwowego obejmują centra odpowiedzialne za regulację przyjmowania pokarmu (Stefaniak et al., 2022). Obniżeniu ulegają doznania sensoryczne, które mogą prowadzić do apatii i niechęci do spożywania posiłków. Warto zwrócić uwagę, iż wraz z postępem choroby i stopniowym pogarszaniem funkcji poznawczych posiłki tych osób są coraz uboższe, zarówno pod względem ilościowym jak i jakościowym. Niedostateczna podaż błonnika pokarmowego może inicjować zmiany w profilu mikrobioty.

Stan dysbiozy przyczyniać się może do pogłębiania otępienia ze względu na udział bakterii jelitowych w przemianach oraz syntezie niezbędnych składników odżywczych, takich jak witaminy z grupy B, których niedobór koreluje z zaburzeniami w sferze pamięci. Witaminy te biorą udział w szeregu reakcji takich jak synteza neuroprzekaźników, do których zalicza się serotoninę, dopaminę, adrenalinę, acetylocholinę, kwas gamma aminomasłowy, histaminę i melatoninę. Ponadto witaminy z grupy B są ściśle związane z przemianami energetycznymi mózgu i oddychaniem komórkowym (Rudzki et al., 2021). Badanie przeprowadzone na szczurzych modelach doświadczalnych uwidoczniło zależność między niedoborem witamin z grupy B, pogorszeniem funkcji poznawczych oraz zmianą w składzie mikrobioty jelitowej. Szczury, obrazujące patologię związaną

z AD bez dodatkowej suplementacji witaminą B₁₂ oraz B₉, jako jedyne charakteryzowały się znacznym pogorszeniem funkcji poznawczych, zaś zredukowany stan neurozapalenia zaobserwowano w grupie szczurów, którym dodatkowo podawano kobalaminę i kwas foliowy. Ponadto niedobór witaminy B₁₂, w porównaniu do osobników otrzymujących suplement tego związku, promował zwiększenie liczebności *Gammaproteobacteria* i *Alphaproteobacteria* i tym samym prowadził do redukcji *Deferribacteres* i *Actinobacteria* (Park et al., 2022).

Skład mikrobioty jelitowej jest istotnym wskaźnikiem prognostycznym wdrożenia interwencji żywieniowej. Analiza porównująca skład mikroflory bakteryjnej osób prawidłowo odżywionych do osób w stanie niedożywienia udowodniła, że zmniejszona liczba *Lachnospiraceae* NK4A136, *Subdoligranulum* i *Faecalibacterium prausnitzii* korelowała ujemnie ze stanem odżywienia, zaś podwyższone liczebności *Corynebacterium*, *Ruminococcaceae* i *Fusobacterium* związane były dodatnio ze stanem niedożywienia (Muñoz-Fernandez et al., 2024). Dwunastotygodniowa interwencja zakładająca doustną suplementację *Clostridium butyricum* u osób powyżej 80 roku życia obrazujących stan niedostatecznego odżywienia, wykazała modyfikację w składzie mikrobioty jelitowej. Odnotowano zwiększoną liczbę gatunków probiotycznych takich jak *Carnobacterium divergens* i *Akkermansia muciniphila*. Nadto zaobserwowano obniżone markery stanu zapalnego w postaci zredukowanego stężenia interferonu-gamma przy równoczesnym wzroście prealbuminy, wskaźnika, którego ilość koreluje ze stanem odżywienia (Liu et al., 2022).

WPLYW MIKROBÓW NA AKUMULACJĘ A β

Wysoko specyficzną cechą AD jest przewlekły stan zapalny w obrębie mózgu, który skutkuje nasileniem procesów apoptotycznych. Skład ludzkiego mikrobiomu może wzmacniać patologiczne procesy związane z neurodegeneracją (Lukiw, 2016). Patogeneza AD jest ściśle związana z akumulacją A β w obszarach mózgu odpowiedzialnych za pamięć. Wykazano związek pomiędzy przewlekłym zakażeniem *Helicobacter pylori* u osób z rozpoznaną AD, a obniżonymi funkcjami poznawczymi wyrażonymi wynikiem testu MMSE (Mini Mental State Examination) (Roubaud-Baudron et al., 2012). Eradykacja *H. pylori* za pomocą antybiotykoterapii wykazała redukujący wpływ na ilość odłożonego A β (Kesika et al., 2021).

Udowodniono, że konkretne szczepy bakterii mają wpływ na promowanie odkładania blaszek A β w mózgu. Do tej grupy zalicza się przede wszystkim *Escherichia coli*, *Salmonella typhimurium*, *Pseudomonas fluorescens*, *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, *Salmonella enterica*, *Mycobacterium tuberculosis* (Kesika et al., 2021; Schwartz and Boles, 2013). Wymienione mikroby oddziałują na patologię związaną z AD w sposób pośredni, indukują bowiem produkcję mediatorów stanu zapalnego między innymi interleukiny 17A, 22. Nadto promują one ekspresję cyklooksygenazy-2. Wypadkowymi tych procesów są podwyższone parametry stanu zapalnego, które wywierają stymulujący wpływ na syntezę A β w mózgu (Kesika et al., 2021). Analiza próbek krwi potwierdziła, że u pacjentów z podwyższonym stężeniem A β w mózgu wraz ze współistniejącymi zaburzeniami poznawczymi obserwuje się wysokie miana cytokin prozapalnych (Savignac et al., 2015). Inne badanie, którego celem była analiza składu mikrobioty jelitowej osób z AD wykazało, że wyższa liczba *Clostridium leptum* oraz niższa kolonizacja *Eubacterium ventriosum*, *Lachnospiraceae* spp., *Marvinbryantia* spp., *Monoglobus* spp., *Ruminococcus torques* spp., *Roseburia hominis* oraz *Christensenella* R-7 spp. skorelowana była z nadmiernym odkładaniem blaszek amyloidowych (Verhaar et al., 2022).

Promującego wpływu na proces agregacji blaszek amyloidowych doszukiwać się można na ogólnoustrojowym działaniu metabolitów oraz toksyn pochodzenia bakteryjnego, do których zalicza się lipopolisacharyd (Verhaar et al., 2022). Podawanie egzogenego lipopolisacharydu u osób zdrowych prowadzi do ostrej ogólnoustrojowej reakcji zapalnej z wytworzeniem czynnika martwicy nowotworów (TNF- α) oraz interleukiny 6 wraz z towarzyszącymi temu zjawisku epizodami depresyjnymi (Benson et al., 2023). Wyniki te mogą nasuwać wniosek, iż bakteryjny lipopolisacharyd stanowiący składnik błony komórkowej bakterii gram-ujemnych ma zdolność do modulowania aktywności ośrodkowego układu nerwowego za pośrednictwem cytokin prozapalnych, które aktywują kaskadę amyloidową i przyspieszają proces neurodegeneracyjny (Verhaar et al., 2022). Zaawansowany wiek prowadzi o zmniejszenia szczelności przewodu pokarmowego oraz bariery krew mózg. Wykazano, że specyficzny rodzaj lipopolisacharydu wytwarzanego przez gatunek *Bacteroidetes fragilis* jest identyfikowany przez receptory Toll-podobne 2 oraz 4, komórek mikrogleju, podobnie jak prozapalne peptydy A β , które cechują patologię związaną z AD (Lukiw, 2016). Warto nadmienić, iż obecność *B. fragilis* może być kontrolowana poprzez odpowiednią dietę, która zakłada zwiększoną podaż błonnika pokarmowego

(Lukiw, 2016). Identyfikacja zwiększonych stężeń lipopolisacharydu bakteryjnego może być skutecznym narzędziem mogącym identyfikować początkowe stany neurodegeneracyjne (Benson et al., 2023).

Do toksycznych metabolitów bakteryjnych, który koreluje z nadmiernym odkładaniem złogów amyloidu zalicza się także N-tlenek trimetyloaminy (TMAO). Negatywnego wpływu TMAO można doszukiwać się w promowaniu nadmiernej aktywacji odpowiedzi immunologicznej, nasileniu stresu oksydacyjnego oraz zwiększeniu przepuszczalności śluzówki jelit i bariery krew-mózg (Varesi et al., 2022). W konsekwencji nieuszczelnienia bariery jelitowej dochodzi do przedostawania się cholesterolu i kwasów żółciowych produkowanych przez mikroby do ośrodkowego układu nerwowego (Varesi et al., 2022). Udowodniono, że obecność TMAO może przyczyniać się do przyspieszonego starzenia się mózgu, uszkodzenia neuronów i w konsekwencji pogorszenia funkcji poznawczych na mysich modelach doświadczalnych (Li et al., 2018). Wykazano, że bakteryjny TMAO przyspiesza konwersję amyloidu do włókien wykazujących tendencję do kumulowania i tworzenia płytek starczych, stąd konkluzja, że związek ten może brać udział w agregacji A β przyczyniając się do stopniowego postępu choroby (Arrona Cardoza et al., 2022).

DYSBIOZA U PACJENTÓW Z CHOROBA ALZHEIMERA

Korelacja pomiędzy mikrobiotą jelitową, a ośrodkowym układem nerwowym opiera się na bezpośredniej komunikacji lub pośrednio poprzez metabolity bakteryjne. Wytwarzane przez te organizmy związki posiadają zdolność do przekraczania bariery krew-mózg i tym samym oddziałują na funkcje mózgu jako neuroprzekazniki (Rieder et al., 2017). Interwencja polegająca na stosowaniu probiotyków w grupie osób zdrowych przez okres 4 tygodni wykazała wyraźną poprawę w parametrach odnoszących się do pamięci emocjonalnej oraz w zakresie podejmowania decyzji (Bagga et al., 2018). Zmianom tym towarzyszyła nieznaczna modulacja mikrobioty jelitowej. Istotną rolę przypisuje się także nerwowi błędnemu, który wydaje się łączyć neurony ośrodkowego układu nerwowego oraz neurony jelitowe (Angelucci et al., 2019).

Stan homeostazy w odniesieniu do składu mikroflory jelitowej cechuje się obecnością wielu gatunków mikroobów. W jej skład wchodzi między innymi bakterie, wirusy oraz grzyby. Mikrobiom jelitowy stanowi kompleksową oraz silnie zróżnicowaną pod względem rodzaju kolonię mikroorganizmów, która uczestniczy w procesach związanych z metabolizmem oraz ogólnej odpowiedzi immunologicznej organizmu (Fei et al., 2023). W prawidłowych warunkach drobnoustroje stanowią również barierę ochronną przed czynnikami infekcyjnymi (Angelucci et al., 2019). Mikroby komensalne konkurują z mikroorganizmami patogennymi o miejsce adhezji do nabłonka jelitowego. Nie jest możliwe, aby wytypować uniwersalne szczepy bakterii, które zasiedlają przewód pokarmowy każdego człowieka, jednakże można przypuszczać, że ubytek drobnoustrojów korzystnych dla zdrowia takich jak *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei*, może skutkować wieloma implikacjami zdrowotnymi (Arrona Cardoza et al., 2022).

Na skład mikrobioty wpływ ma wiele czynników między innymi wiek, styl życia, aktywność fizyczna czy stany chorobowe. Jednakże analizy autorstwa Arumugam et al., 2011, oraz Turpin et al., 2016, wskazują, iż do głównych typów oraz rodzaj bakterii zalicza się *Prevotella*, *Ruminococcus*, *Firmicutes* oraz *Bacteroidetes*, zaś najliczniejszą grupę stanowią kolejno *Firmicutes*, *Bacteroidetes* i *Actinobacteria* (Arumugam et al., 2011; Turpin et al., 2016). Zaburzenie proporcji składu mikrobioty może odzwierciedlać stany związane z chorobą (Arrona Cardoza et al., 2022).

Zaawansowany wiek, nieprawidłowe nawyki żywieniowe, nadmiernie higieniczny styl życia, stanowią kluczowe czynniki potęgujące stan dysbiozy. Wraz z postępującym procesem starzenia się organizmu następuje konwersja w składzie mikrobiomu jelitowego, która polega na większej dystrybucji bakterii wykazujących wpływ prozapalny, zaś zmniejszonej różnorodności bakterii o charakterze przeciwzapalnym (Kesika, 2021). Rozwój miejscowego stanu zapalnego w obrębie jelit może prowadzić do zaburzenia integralności bariery krew-mózg, tym samym stymulując procesy zapalne o podłożu neuronalnym, które początkowo prowadzą do uszkodzenia, a końcowo do śmierci neuronów (Kesika et al., 2021).

W stanie zaburzonej proporcji pomiędzy mikroorganizmami probiotycznymi a patogennymi obserwuje się szereg nieprawidłowości na podłożu organicznym, w tym także przyspieszony rozwój chorób o podłożu neurodegeneracyjnym. Badanie przeprowadzone przez Guo et al., 2021, wykazało istotną modyfikację w mikrobiomie jelitowym pacjentów cierpiących na otępienie w przeciwieństwie do osób zdrowych z grupy kontrolnej. Badanych obrazujących patologię związaną z AD cechowała zwiększona liczebność bakterii z rodzaju *Prevotella* wraz ze zmniejszoną liczebnością bakterii z rodzaju *Bacteroides*, *Lachnospira* oraz *Ruminiclostridium*_9. Należy nadmienić, iż *Bacteroides*, *Lachnospira* i *Ruminiclostridium*_9 stanowią element

fizjologicznej mikrobioty jelitowej. Do ich głównych funkcji zalicza się utrzymanie integralności bariery jelitowej oraz regulowanie procesami stanu zapalnego poprzez produkcję krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych. Zwiększona ilość bakterii z rodzaju *Prevotella* przy jednoczesnym obniżeniu probiotycznych grup bakterii może być związana z promocją stanu zapalnego, również w obrębie ośrodkowego układu nerwowego. Zatem stan dyzbiozy korelował dodatnio z zaburzeniami funkcji poznawczych w grupie osób z AD (Guo et al., 2021). Odrębna analiza mikrobiomu osób z umiarkowanymi zaburzeniami poznawczymi autorstwa Aljumaah et al., 2022, potwierdziła, iż obecność *Prevotella* skorelowana jest zaburzeniami w zakresie funkcji poznawczych mózgu (Aljumaah et al., 2022).

Ponadto w badaniu autorstwa Kim et al., 2021, dokonano analizy wpływu doustnej suplementacji gatunkami probiotycznymi *Bifidobacterium bifidum* oraz *Bifidobacterium longum* przez okres 12 tygodni u osób powyżej 65 roku życia narażonych na wystąpienie demencji. Zaobserwowano znaczną poprawę funkcji poznawczych u osób stosujących probiotyki w porównaniu z grupą placebo. Wnioskowano, iż stan obniżonej ilości bakterii z gatunku *Eubacterium* i *Clostridiales* wpływał dodatnio na wytwarzanie neurotroficznego czynnika pochodzenia mózgowego, który w dużej mierze odpowiada za prawidłowe funkcje mózgu w zakresie pamięci (Kim et al., 2021). Randomizowane badanie z podwójnie zaślepioną próbą na 60 osobach z rozpoznaną AD udowodniło, iż 12 tygodniowa interwencja polegająca na podawaniu mieszanki bakterii *Lactobacillus acidophilus*, *L. casei*, *Bifidobacterium bifidum* oraz *Lactobacillus fermentum* koreluje z poprawą funkcji poznawczych wyrażoną wynikiem testu MMSE (Akbari et al., 2016).



RYCINA 1. Patomechanistyczna ścieżka otępienia uwzględniająca komponenty stylu życia wraz z towarzyszącą dysbiozą jelitową (opracowanie własne na podstawie Arrona Cardoza et al., 2022).

DIETA ŚRÓDZIEMNOMORSKA JAKO PROFILAKTYKA CHOROBY ALZHEIMERA

Nieprawidłowe wzory żywieniowe osób starszych stanowią jeden z wielu czynników prowadzących do zaburzenia homeostazy mikroorganizmów zasiedlających przewód pokarmowy. Konsekwencją tego stanu jest powstawanie lokalnego stanu zapalnego w obrębie jelit, a substancje wytwarzane w tym procesie wykazują zdolność do swobodnego przedostawania się przez barierę krew-mózg, co prowadzi do utraty komórek nerwowych i spadku funkcji poznawczych (Pluta et al., 2020).

Aktualne doniesienia sugerują, że różne sposoby żywienia mogą korelować z kompozycją bakteryjną i determinować wystąpienie stanów chorobowych, w tym także procesów neurozapalenia, które wiążą się z rozwojem chorób o podłożu neurodegeneracyjnym (Beam et al., 2021). Wyeksponowanie protekcyjnego wpływu żywienia jako profilaktyki chorób otępiennych stanowi potencjalną ścieżkę mogącą opóźnić procesy neurodegeneracyjne u osób predysponowanych (McGrattan et al., 2019).

Dieta śródziemnomorska uważana jest za jeden z najbardziej prozdrowotnych wzorów żywieniowych. Wpływu diety śródziemnomorskiej doszukiwać się można w profilaktyce chorób neurodegeneracyjnych oraz chorób o podłożu metabolicznym (Stefaniak et al., 2022). Jej pozytywne efekty na funkcje mózgu są wynikiem adekwatnej podaży produktów wykazujących działanie przeciwzapalne oraz neuroprotekcyjne, do których zalicza się owoce, warzywa, tłuste ryby morskie oraz produkty zbożowe (Stefaniak et al., 2022). Limitacji

w tym sposobie żywienia podlega spożycie jaj, czerwonego mięsa oraz produktów mlecznych i serów. Dzięki tej konwersji ograniczona zostaje podaż nasyconych kwasów tłuszczowych na rzecz kwasów tłuszczowych wielonienasyconych, których źródłem są przede wszystkim oliwa, orzechy i ryby (Guasch-Ferré and Willett, 2021).

Na podstawie badania Pagliai et al., 2020, analizującego wpływ diety śródziemnomorskiej na skład mikrobioty można wnioskować, iż 3 miesięczna interwencja żywieniowa przyczyniła się w sposób znaczący na zmianę różnorodności mikrobów (Pagliai et al., 2020). Zaobserwowano zwiększone wytwarzanie krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych (SCFA), będących metabolitem bakteryjnym oraz odnotowano większą różnorodność gatunkową mikroorganizmów, co obrazuje zwiększona liczba *Enterorhabdus*, *Lachnoclostridium* oraz *Parabacteroides* (Pagliai et al., 2020). Następne badanie autorstwa Ghosh et al., 2020, udowodniło, że komponenty diety śródziemnomorskiej takie jak błonnik pokarmowy, wielonienasycone kwasy tłuszczowe oraz witaminy antyoksydacyjne w korzystny sposób modulują stan mikrobioty, stanowiąc, iż na poprawę ogólnego stanu zdrowia większy wpływ miała sama modyfikacja składu mikrobiomu jelitowego, a niżeli zmiana nawyków żywieniowych (Ghosh et al., 2020). Przestrzeganie zasad diety śródziemnomorskiej skutkowało wyższą liczebnością *Bacteroidetes* zaś odwrotny model żywieniowy charakteryzujący się wysokim spożyciem białka zwierzęcego, tłuszczów nasyconych oraz cukru prowadził do zwiększenia stosunku *Firmicutes* do *Bacteroidetes* (Garcia-Mantrana et al., 2018).

ROLA BŁONNIKA POKARMOWEGO NA KOMPOZYCJĘ MIKROBIOTY JELITOWEJ

Śródziemnomorski model żywienia zorientowany jest na odpowiedniej podaży błonnika pokarmowego, w którego skład wchodzi węglowodany złożone fermentowalne i niefermentowalne oraz oligosacharydy. Włókna ulegające procesowi fermentowania to między innymi beta-glukan pochodzący głównie ze zbóż (Barber et al., 2023).

Do gatunków mikroorganizmów, które mają zdolność do interakcji z błonnikiem pokarmowym zalicza się *Firmicutes* oraz *Actinobacteria* (Makki et al., 2018; Beam et al., 2021). Efektem wspomnianej interakcji jest wytworzenie SCFA, w skład których wchodzi kwas octowy, kwas masłowy oraz kwas propionowy. Przestrzeganie zasad diety śródziemnomorskiej prowadzi do większej liczebności bakterii zdolnych do wytwarzania SCFA, do których należy *C. leptum* i *Eubacterium rectale* (Barber et al., 2023). Ich obecność skorelowana jest z wieloma korzyściami zdrowotnymi, w tym także w zakresie poprawy funkcji poznawczych. Neurony posiadają niskie poziomy glutationu, antyoksydantu, który jest kluczowy w procesie eliminacji wolnych rodników tlenowych (Chen and Zhong, 2014). Z tego faktu wynika niska odporność mózgu na działanie stresu oksydacyjnego, który stanowi jeden z wielu czynników promujących proces degeneracji neuronów w patogenezie AD (Chen and Zhong, 2014). Neuroochronne działanie SCFA polega na stymulacji transportu prekursorów glutationu z astrocytów do neuronów. Dziewięćmiesięczna suplementacja SCFA przeprowadzona na modelach mysich, potwierdziła, że SCFA wykazują zdolność do poprawy wzajemnej komunikacji między astrocytami a neuronami, na poziomie transportu glutaminianu i glutaminy (Sun et al., 2023).

Ponadto zmiana w składzie mikrobioty jelitowej spowodowała obniżenie zaburzeń poznawczych poprzez zmniejszenie deponowania A β oraz hiperfosforylacji białka *tau* (Sun et al., 2023). Stwierdzono także, że maślan i propionian odgrywają kluczową rolę w redukcji stanu zapalnego w obrębie jelit i podtrzymywaniu homeostazy gospodarki węglowodanowej, co przekłada się na mniejsze ryzyko rozwoju otępienia na drodze zaburzeń metabolicznych (Beam et al., 2021).

ROLA POLIFENOLI NA KOMPOZYCJĘ MIKROBIOTY JELITOWEJ

Charakterystycznym elementem diety śródziemnomorskiej jest umiarkowana podaż wina czerwonego do 10 gramów czystego etanolu dziennie jako źródła polifenoli (Stefaniak et al., 2022). Badania autorstwa Moreno-Arribas et al. 2020 i Stefaniak et al., 2022, udowodniły, że związki fenolowe wykazują korzystny wpływ na funkcje mózgu, zapobiegając tworzeniu się blaszek A β , chroniąc barierę krew-mózg oraz modulując neuroplastyczność mózgu (Moreno-Arribas et al., 2020; Stefaniak et al., 2022). Wykazano, że polifenole zawarte w czerwonym winie gronowym mogą przyczynić się do zwiększenia liczby bakterii *Bacteroides*, *Bifidobacteria* i *Lactobacillus* odtwarzając prawidłowy model składu mikrobioty u osób z AD (Nash et al., 2018). Głównym związkiem fenolowym zawartym w czerwonym winie gronowym jest resweratrol. Badania autorstwa Qiao et al., 2014 oraz Larrosa et al., 2009, wskazują, iż jego działanie prowadzi do zahamowania wzrostu bakterii *Enterococcus faecalis* oraz wzrostu probiotycznych szczepów bakterii *Bifidobacterium* oraz

Lactobacillus (Qiao et al., 2014; Larrosa et al., 2009).

Do grupy polifenoli zalicza się także składniki zawarte w oliwie, która stanowi główne źródło tłuszczu w diecie śródziemnomorskiej. Badanie przeprowadzone przez Luisi et al., 2019, które zakładało doustną podaż 40 g oliwy dziennie u osób obciążonych nadwagą i otyłością, wykazało znaczną konwersję w składzie mikrobioty jelitowej, która wynikała z większej liczebności bakterii kwasu mlekowego (Luisi et al., 2019). Wcześniejsze badanie autorstwa Romero et al., 2007, wykazało, że związki fenolowe z oliwy posiadają działanie bakteriostatyczne na patogenne szczepy *H. pylori* (Romero et al., 2007). Mając na względzie fakt, że gatunek *H. pylori* związany jest z patogenezą AD na szlaku promowania odkładania blaszek A β za pośrednictwem aktywacji mediatorów stanu zapalnego, można stwierdzić, iż polifenole wykazują bezpośredni pozytywny wpływ na skład mikrobioty oraz pośredni ochronny wpływ na ośrodkowy układ nerwowy.

Styl odżywiania zorientowany na wysokie spożycie polifenoli wykazuje bezpośredni wpływ na różnorodność populacji bakterii jelitowych, promując rozwój probiotycznych bakterii kwasu mlekowego takich jak *Lactobacillus* oraz *Bifidobacterium* (Zhou, 2017). Takie działanie wykazują teanina, glikozydy flawonoidowe oraz katechiny zawarte w ekstrakcie z czarnej herbaty. Związki fenolowe nie tylko stymulują rozwój mikrobioty, ale także uniemożliwiają rozwój patogenów (Liso et al., 2018). Katechiny mają zdolność do ingerowania w funkcjonalne właściwości błony komórkowej bakterii poprzez wytwarzanie nadtlenu wodoru, taka zdolność prowadzi do zahamowania namnażania bakterii patogennych (Kumar Singh et al., 2019). Ponadto dowiedziono, że antocyjany zawarte w owocach jagodowych przyczyniają się do zahamowania wzrostu zarówno mikroflory Gram-dodatniej jak i Gram-ujemnej, do których zalicza się między innymi *Bacillus subtilis*, *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*, *Citrobacter freundii* oraz *Pseudomonas aeruginosa* (Cardona et al., 2013).

Do założeń diety śródziemnomorskiej zalicza się wysokie spożycie owoców, przede wszystkim owoców jagodowych, które są źródłem prozdrowotnych polifenoli. Udowodniono, że polifenole zawarte w borówkach redukują odczyn zapalny oraz regulują procesy apoptozy komórek (Zhou et al., 2021). Podobne działanie wykazuje hesperydyna, która hamuje apoptozę i chroni neurony przez degeneracją, co pozytywnie wpływa na funkcje poznawcze mózgu (Wang et al., 2022). Ponadto wpływ hesperydyny i naryngeniny, związków fenolowych zawartych w owocach cytrusowych, został opisany jakoby miały one hamujący wpływ na wzrost patogennej mikroflory takiej jak *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* oraz *Salmonella typhimurium* (Hao et al., 2019).

Badanie autorstwa Yen et al., 2020, przeprowadzone na zwierzęcych modelach doświadczalnych wykazało, że kwercetyna i inne polifenole zawarte w sfermentowanej zielonej herbacie posiadają właściwości neuroprotektcyjne oraz obniżające stosunek *Firmicutes/Bacteroidetes*, którego wyższe miana silnie korelują z występowaniem zaburzeń metabolicznych, w tym otyłości oraz współistnieją z przewlekłym stanem zapalnym (Yen et al., 2020).

ROLA NIENASYCONYCH KWASÓW OMEGA-3 NA KOMPOZYCJĘ MIKROBIOTY JELITOWEJ

Wielonienasycone kwasy tłuszczowe omega-3, których źródłem w diecie śródziemnomorskiej są ryby morskie, oliwa i orzechy, modyfikują skład mikrobiomu jelitowego i mogą stanowić również prebiotyczny składnik odżywczy (Vijay et al., 2021). Produkty fermentacji bakterii jelitowych wydają się działać ochronnie na śródbłonek, przeciwdziałając rozwojowi nadciśnienia tętniczego, hipercholesterolemii oraz insulinooporności. U ponad 90% przypadków pacjentów z demencją identyfikuje się zapadnięte i zdegenerowane śródbłonki naczyń, co promuje odkładanie blaszek A β w mózgu (Hoscheidt et al., 2022). Ponadto w analizach przeprowadzonych przez Hoscheidt et al., 2022 i Armstrong, 2019, udowodniono, że niedokrwienie i nieprawidłowy stan metaboliczny jednostki zmniejsza perfuzję mózgu, co poprzedza występowanie stanów otępienia (Hoscheidt et al., 2022; Armstrong, 2019). Randomizowane badanie z udziałem osób obrazujących otyłość trzewną, polegające na podawaniu do spożycia paluszków z owoców morza fortyfikowanych w inaktywowane termicznie szczepy *Bifidobacterium animalis* i *Bifidobacterium lactis* oraz z dodatkiem 370 mg kwasów omega-3 i inuliny wykazało redukcję stężenia we krwi insuliny wraz ze współistniejącą modulacją mikrobioty jelitowej (Companys et al., 2022). 6 tygodniowa interwencja dietetyczna zakładająca codzienną podaż 500 mg kwasów tłuszczowych omega-3 w połączeniu z inuliną dowiodła, że suplementacja omega-3 przyczyniła się do wzrostu liczby *Coprococcus* spp. i *Bacteroidetes* spp oraz do nieznacznej redukcji *Collinsella* spp.. Ponadto suplementacja inuliną spowodowała wzrost stężenia maślanu i izomaślanu, których

ilości korelowały dodatnio z większą ilością rodzaju *Coprococcus* (Vijay et al., 2021). Owe badania mogą wskazywać potencjalną strategię w kontrolowaniu metabolicznymi czynnikami ryzyka AD za pośrednictwem modulacji mikrobioty jelitowej.

Do innych istotnych funkcji kwasów tłuszczowych omega-3 należy silne działanie przeciwzapalne. Stres oksydacyjny i towarzyszący przewlekły stan zapalny jest ściśle związany z AD (Shinto et al., 2014). Badanie pilotażowe, które miało za zadanie ocenić wpływ suplementacji kwasami omega-3 i kwasem alfa-liponowym na parametry stresu oksydacyjnego w przebiegu demencji, wykazało istotną poprawę w zakresie funkcji poznawczych w grupie badanej po 12 miesięcznej interwencji (Shinto et al., 2014). W obrazującym stan hiperglikemii szczurzym modelu doświadczalnym podawanie oleju lnianego zmniejszyło liczbę prozapalnych *Firmicutes* i *Blautia* w mikrobiocie jelitowej (Zhang et al., 2010). Biorąc pod uwagę związek *Firmicutes* i *Blautia* w propagowaniu wytwarzania TNF- α można wysnuć wniosek, że kwasy tłuszczowe omega-3 redukują wpływ immunozapalny, który stanowi czynnik zwiastujący rozwój wielu chorób, w tym także o podłożu neurozwyrodnieniowym, do których zalicza się AD (Vijay et al., 2021).

PODSUMOWANIE

W starzejącym się społeczeństwie problem chorób neurodegeneracyjnych jest realnym zagrożeniem, ze względu na zwiększającą się liczbę diagnoz chorób o tym podłożu. Choroba Alzheimera, utożsamiana jako najczęściej występująca choroba otępienna w populacji osób powyżej 65 roku życia, posiada wieloczynnikową etiologię, w której istotną rolę odgrywają komponenty środowiskowe.

Wzory żywieniowe wykazują znamienny wpływ w prewencji stanów otępiennych, w tym także choroby Alzheimera. Niedożywienie oraz niedobór masy ciała niosą za sobą poważne konsekwencje w grupie pacjentów w wieku podeszłym, prowadząc do obniżenia sprawności poznawczej.

Należy podkreślić, iż zaburzenia stanu odżywienia to nie jedynie niedożywienie, ale także nadmierna masa ciała, wynikająca ze zbyt wysokiej podaży energii, której często towarzyszy niedobór niezbędnych mikro oraz makroskładników. Ten stan również ma swoje negatywne oddziaływanie, gdyż niesie za sobą zwiększone ryzyko cukrzycy typu 2, chorób układu krążenia, które stanowią oddzielne czynniki predysponujące do chorób neurodegeneracyjnych.

Wszelkie dysproporcje w stanie metabolicznym pacjenta wraz ze współistniejącymi zaburzeniami w składzie mikrobioty jelitowej, które objawiają się w zwiększonej liczebności bakterii wykazujących prozapalne oddziaływanie, mogą determinować pojawienie się objawów choroby Alzheimera. Przewlekły stan zapalny, obecny podczas konwersji w składzie mikrobów jelitowych na rzecz bakterii patogennych, jest jednym z głównych czynników przyspieszających proces neurodegeneracji.

Przypuszcza się, iż specyficzne modele żywieniowe mogą przywracać fizjologiczny skład mikrobioty i opóźniać procesy związane z utratą neuronów, tym samym wpływając pozytywnie na funkcjonowanie sfery poznawczej pacjenta. Na szczególną uwagę w profilaktyce choroby Alzheimera zasługuje dieta śródziemnomorska i wszelkie jej modyfikacje. Protekcyjny wpływ wymienionych sposobów żywienia działa dwukierunkowo, a mianowicie zakładają one odpowiednią podaż produktów neuroprotekcyjnych, które jednocześnie wykazują działanie modulujące skład mikrobioty jelitowej i oddziałują na ośrodkowy układ nerwowy za pośrednictwem neuroprzekaźników. Należą do nich nierozpuszczalne frakcje błonnika pokarmowego, nienasycone kwasy tłuszczowe omega-3 oraz polifenole.

Zrozumienie istoty mikrobiomu jelitowego oraz czynników modulujących jego skład, w patologii związanej z chorobą Alzheimera, daje możliwość wdrożenia działań mających na celu zmniejszenie ekspansji procesu neurodegeneracyjnego. Interwencje te mogą w istotny sposób poprawić jakość życia pacjentów lub potencjalnie wydłużyć oczekiwany czas życia. Identyfikacja modyfikowalnych czynników ryzyka, które ściśle związane są ze stylem życia dają nową strategię terapeutyczną chorób o podłożu neurodegeneracyjnym.

LITERATURA

Akbari, E. et al. (2016) 'Effect of Probiotic Supplementation on Cognitive Function and Metabolic Status in Alzheimer's Disease: a Randomized, Double-Blind and Controlled Trial', *Frontiers in Aging Neuroscience*, 8(256). doi: 10.3389/fnagi.2016.00256.

Aljumaah, M. R. et al. (2022) 'The Gut microbiome, Mild Cognitive impairment, and probiotics: a Rando-

mized Clinical Trial in middle-aged and Older Adults', *Clinical Nutrition (Edinburgh, Scotland)*, 41(11), pp. 2565–2576. doi: 10.1016/j.clnu.2022.09.012.

Angelucci, F. et al. (2019) 'Antibiotics, Gut microbiota, and Alzheimer's Disease', *Journal of Neuroinflammation*, 16(1). doi:10.1186/s12974-019-1494-4.

Armstrong, R. (2019) 'Risk Factors for Alzheimer's Disease', *Folia Neuropathologica*, 57(2), pp. 87–105. doi: 10.5114/fn.2019.85929.

Arrona Cardoza, P., Spillane, M. B. and Morales Marroquin, E. (2022) 'Alzheimer's Disease and Gut microbiota: Does Trimethylamine N-oxide (TMAO) Play a role?', *Nutrition Reviews*, 80(2). doi: 10.1093/nutrit/nuab022.

Arumugam, M. et al. (2011) 'Enterotypes of the Human Gut Microbiome', *Nature*, 473(7346), pp. 174–180. doi: 10.1038/nature09944.

Bagga, D. et al. (2018) 'Probiotics Drive Gut Microbiome Triggering Emotional Brain Signatures', *Gut Microbes*, 9(6), pp. 1–11. doi: 10.1080/19490976.2018.1460015.

Barber, T. M. et al. (2023) 'The Effects of the Mediterranean Diet on Health and Gut Microbiota', *Nutrients*, 15(9), p. 2150. doi:10.3390/nu15092150.

Beam, A., Clinger, E. and Hao, L. (2021) 'Effect of Diet and Dietary Components on the Composition of the Gut Microbiota', *Nutrients*, 13(8), p. 2795. doi: 10.3390/nu13082795.

Benson, S. et al. (2023) 'Amplified Gut Feelings under Inflammation and Depressed mood: a Randomized fMRI Trial on Interoceptive Pain in Healthy Volunteers', *Brain, behavior, and immunity*, 112, pp. 132–137. doi: 10.1016/j.bbi.2023.06.005.

Cardona, F. et al. (2013) 'Benefits of polyphenols on gut microbiota and implications in human health', *The Journal of nutritional biochemistry*, 24(8), pp. 1415–22. doi:

Chambers, E. S. et al. (2019) 'Dietary Supplementation with inulin-propionate Ester or Inulin Improves Insulin Sensitivity in Adults with Overweight and Obesity with Distinct Effects on the Gut microbiota, Plasma Metabolome and Systemic Inflammatory responses: a Randomised cross-over Trial', *Gut*, 68(8), pp. 1430–1438. doi: 10.1136/gutjnl-2019-318424.

Chen, Z. and Zhong, C. (2014) 'Oxidative Stress in Alzheimer's Disease', *Neuroscience Bulletin*, 30(2), pp. 271–281. doi: 10.1007/s12264-013-1423-y.

Companys, J. et al. (2022) 'Effects of Enriched Seafood Sticks (heat-inactivated *B. Animalis* subsp. *lactis* CECT 8145, inulin, omega-3) on Cardiometabolic Risk Factors and Gut Microbiota in Abdominally Obese subjects: Randomized Controlled Trial', *European Journal of Nutrition*, 61. doi:10.1007/s00394-022-02904-0.

Dochniak, M. and Ekiert, K. (2015) 'Żywnienie w prewencji i leczeniu choroby Alzheimera i choroby Parkinsona', *Piel Zdr Publ.* 2015, 5(2), p. 200.

Fei, Y. et al. (2023) 'Probiotic Intervention Benefits Multiple Neural Behaviors in Older Adults with Mild Cognitive Impairment', *Geriatric Nursing*, 51, pp. 167–175. doi: 10.1016/j.gerinurse.2023.03.006.

Garcia-Mantrana, I. et al. (2018) 'Shifts on Gut Microbiota Associated to Mediterranean Diet Adherence and Specific Dietary Intakes on General Adult Population', *Frontiers in Microbiology*, 9(890). doi: 10.3389/fmicb.2018.00890.

- Gaweł, M. and Potulska-Chromik, A. (2015) 'Choroby neurodegeneracyjne: choroba Alzheimer'a i Parkinsona', *Postępy Nauk Medycznych*, 28(7), pp. 468-476.
- Ghosh, T. S. et al. (2020) 'Mediterranean Diet Intervention Alters the Gut Microbiome in Older People Reducing Frailty and Improving Health status: the NU-AGE 1-year Dietary Intervention across Five European Countries', *Gut*, 69(7), p. gutjnl-2019-319654. doi: 10.1136/gutjnl-2019-319654.
- Gidon Levakov, et al. (2023) 'The Effect of Weight Loss following 18 Months of Lifestyle Intervention on Brain Age Assessed with resting-state Functional Connectivity', *eLife*, 12. doi: 10.7554/elife.83604.
- Guasch-Ferré, M. and Willett, W. C. (2021) 'The Mediterranean Diet and health: a Comprehensive Overview', *Journal of Internal Medicine*, 290(3), pp. 549–566. doi: 10.1111/joim.13333.
- Guo, M. et al. (2021) 'Gut Microbiome Features of Chinese Patients Newly Diagnosed with Alzheimer's Disease or Mild Cognitive Impairment', *Journal of Alzheimer's Disease*, 80(1), pp. 1–12. doi: 10.3233/jad-201040.
- Hao, W.-Z. et al. (2019) 'A review of antibiotics, depression, and the gut microbiome', *Psychiatry Research*, 284, p. 112691.
- Hoscheidt, S. et al. (2022) 'Mediterranean and Western Diet Effects on Alzheimer's Disease biomarkers, Cerebral perfusion, and Cognition in mid-life: a Randomized Trial', *Alzheimer's & Dementia*, 18(3). doi: 10.1002/alz.12421.
- Kesika, P. et al. (2021) 'Role of gut-brain axis, Gut Microbial composition, and Probiotic Intervention in Alzheimer's Disease', *Life Sciences*, 264, p. 118627. doi: 10.1016/j.lfs.2020.118627.
- Kim, C.-S. et al. (2021) 'Probiotic Supplementation Improves Cognitive Function and Mood with Changes in Gut Microbiota in community-dwelling elderly: a randomized, double-blind, placebo-controlled, Multicenter Trial', *The Journals of Gerontology: Series A*, 76(1). doi: 10.1093/gerona/glaa090.
- Kumar Singh, A. et al. (2019) 'Beneficial Effects of Dietary Polyphenols on Gut Microbiota and Strategies to Improve Delivery Efficiency', *Nutrients*, 11(9).
- Larrosa, M. et al. (2009) 'Effect of a Low Dose of Dietary Resveratrol on Colon Microbiota, Inflammation and Tissue Damage in a DSS-Induced Colitis Rat Model', *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 57(6), pp. 2211–2220.
- Li, D. et al. (2018) 'Trimethylamine-N-oxide promotes brain aging and cognitive impairment in mice', *Aging Cell*, 17(4), p. e12768. doi: 10.1111/accel.12768.
- Liso, M. et al. (2018) 'A Bronze-Tomato Enriched Diet Affects the Intestinal Microbiome under Homeostatic and Inflammatory Conditions', *Nutrients*, 10(12), p. 1862.
- Liu, L. et al. (2022) '*Clostridium butyricum* Potentially Improves Immunity and Nutrition through Alteration of the Microbiota and Metabolism of Elderly People with Malnutrition in Long-Term Care', *Nutrients*, 14(17), pp. 3546–3546. doi: 10.3390/nu14173546.
- Luisi, M. L. E. et al. (2019) 'Effect of Mediterranean Diet Enriched in High Quality Extra Virgin Olive Oil on Oxidative Stress, Inflammation and Gut Microbiota in Obese and Normal Weight Adult Subjects', *Frontiers in Pharmacology*, 10. doi:10.3389/fphar.2019.01366.
- Lukiw, W. J. (2016) '*Bacteroides fragilis* Lipopolysaccharide and Inflammatory Signaling in Alzheimer's

Disease', *Frontiers in Microbiology*, 7. doi: 10.3389/fmicb.2016.01544.

Makki, K. et al. (2018) 'The Impact of Dietary Fiber on Gut Microbiota in Host Health and Disease', *Cell Host & Microbe*, 23(6), pp. 705–715. doi: 10.1016/j.chom.2018.05.012.

McGrattan, A.M. et al. (2019) 'Diet and Inflammation in Cognitive Ageing and Alzheimer's Disease', *Current Nutrition Reports*, 8(2), pp. 53–65.

Moreno-Arribas, M. V. et al. (2020) 'Relationship between Wine Consumption, Diet and Microbiome Modulation in Alzheimer's Disease', *Nutrients*, 12(10), p. 3082. doi: 10.3390/nu12103082.

Muñoz-Fernandez, S. S. et al. (2024) 'Gut Microbiota Disturbances in Hospitalized Older Adults with Malnutrition and Clinical Outcomes', *Nutrition*, 122, pp. 112369–112369. doi: 10.1016/j.nut.2024.112369.

Nash, V. et al. (2018) 'The effects of grape and red wine polyphenols on gut microbiota – A systematic review', *Food Research International*, 113, pp. 277–287. doi: 10.1016/j.foodres.2018.07.019.

Nowak, D., Słupski, W. and Rutkowska, M. (2021) 'Nowe Strategie Terapeutyczne Choroby Alzheimer'a', *Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej*, 75(1), pp. 474–490. doi: 10.5604/01.3001.0014.9532.

Pagliai, G. et al. (2020) 'Influence of a 3-month low-calorie Mediterranean Diet Compared to the Vegetarian Diet on Human Gut Microbiota and SCFA: the CARDIVEG Study', *European Journal of Nutrition*, 59(5), pp. 2011–2024. doi: 10.1007/s00394-019-02050-0.

Park, S., Kang, S. and Sol Kim, D. (2022) 'Folate and Vitamin B-12 Deficiencies Additively Impaired Memory Function and Disturbed the Gut Microbiota in amyloid- β Infused Rats', *International Journal for Vitamin and Nutrition Research*, 92(3-4), pp. 1–13. doi: 10.1024/0300-9831/a000624.

Pluta, R. et al. (2020) 'Gut Microbiota and pro/prebiotics in Alzheimer's Disease', *Aging*, 12(6), pp. 5539–5550. doi:10.18632/aging.102930.

Qiao, Y. et al. (2014) 'Effects of resveratrol on gut microbiota and fat storage in a mouse model with high-fat-induced obesity', *Food & Function*, 5(6), p. 1241.

Rieder, R. et al. (2017) 'Microbes and Mental health: a Review', *Brain, Behavior, and Immunity*, 66, pp. 9–17. doi: 10.1016/j.bbi.2017.01.016.

Romero, C. et al. (2007) 'In Vitro Activity of Olive Oil Polyphenols against *Helicobacter pylori*', *Journal of agricultural and food chemistry*, 55(3), pp. 680–6. doi:10.1021/jf0630217.

Roubaud-Baudron, C. et al. (2012) 'Impact of Chronic *Helicobacter pylori* Infection on Alzheimer's disease: Preliminary Results', *Neurobiology of Aging*, 33(5), pp. 1009.e11–1009.e19. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2011.10.021.

Rudzki, L. et al. (2021) 'Gut microbiota-derived Vitamins - Underrated Powers of a Multipotent Ally in Psychiatric Health and Disease', *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 107, p. 110240. doi: 10.1016/j.pnpbp.2020.110240.

Savignac, H. M. et al. (2015) '*Bifidobacteria* Modulate Cognitive Processes in an Anxious Mouse Strain', *Behavioural Brain Research*, 287, pp. 59–72. doi: 10.1016/j.bbr.2015.02.044.

Schwartz, K. and Boles, B. R. (2013) 'Microbial Amyloids – Functions and Interactions within the Host', *Current Opinion in Microbiology*, 16(1), pp. 93–99. doi: 10.1016/j.mib.2012.12.001.

- Shinto, L. et al. (2014) 'A Randomized placebo-controlled Pilot Trial of omega-3 Fatty Acids and Alpha Lipoic Acid in Alzheimer's Disease', *Journal of Alzheimer's disease: JAD*, 38(1), pp. 111–120. doi:10.3233/JAD-130722.
- Sourbh Suren Garg et al. (2023) 'Association between obesity, inflammation and insulin resistance: insights into signaling pathways and therapeutic interventions', pp. 110691–110691.
- Stefaniak, O. et al. (2022) 'Diet in the Prevention of Alzheimer's Disease: Current Knowledge and Future Research Requirements', *Nutrients*, 14(21), p. 4564. doi: 10.3390/nu14214564.
- Sun, Y. et al. (2023) 'Promotion of astrocyte-neuron glutamate-glutamine shuttle by SCFA contributes to the alleviation of Alzheimer's disease', *Redox Biology*, 62, p. 102690. doi: 10.1016/j.redox.2023.102690.
- Takeishi, J. et al. (2021) 'Alzheimer's Disease and Type 2 Diabetes Mellitus: The Use of MCT Oil and a Ketogenic Diet', *International Journal of Molecular Sciences*, 22(22), p. 12310. doi: 10.3390/ijms222212310.
- Turpin, W. et al. (2016) 'Association of Host Genome with Intestinal Microbial Composition in a Large Healthy Cohort', *Nature Genetics*, 48(11), pp. 1413–1417. doi: 10.1038/ng.3693.
- Varesi, A. et al. (2022) 'The Potential Role of Gut Microbiota in Alzheimer's Disease: From Diagnosis to Treatment', *Nutrients*, 14(3), p. 668. doi: 10.3390/nu14030668.
- Verhaar, B. J. H. et al. (2022) 'Gut Microbiota Composition Is Related to AD Pathology', *Frontiers in Immunology*, 12. doi: 10.3389/fimmu.2021.794519.
- Vijay, A. et al. (2021) 'The Prebiotic Effects of omega-3 Fatty Acid supplementation: a six-week Randomised Intervention Trial', *Gut Microbes*, 13(1), pp. 1–11. doi: 10.1080/19490976.2020.1863133.
- Wang, X., Yu, J. and Zhang, X. (2022) 'Dietary Polyphenols as Prospective Natural-Compound Depression Treatment from the Perspective of Intestinal Microbiota Regulation', *Molecules*, 27(21), pp. 7637–7637.
- Wu, Z. et al. (2023) 'Fecal Microbiota Transplantation Reverses Insulin Resistance in Type 2 diabetes: a randomized, controlled, Prospective Study', *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 12(1089991). doi: 10.3389/fcimb.2022.1089991.
- Xu, W. L. et al. (2011) 'Midlife Overweight and Obesity Increase late-life Dementia risk: a population-based Twin Study', *Neurology*, 76(18), pp. 1568–1574. doi: 10.1212/wnl.0b013e3182190d09.
- Yen, G.-C. et al. (2020) 'The Potential Role of Phenolic Compounds on Modulating Gut Microbiota in Obesity', *Journal of Food and Drug Analysis*, 28(2), pp. 195–205. doi: <https://doi.org/10.38212/2224-6614.1054>.
- Zeng, Q. et al. (2019) 'Discrepant Gut Microbiota Markers for the Classification of obesity-related Metabolic Abnormalities', *Scientific Reports*, 9(1). doi: 10.1038/s41598-019-49462-w.
- Zhang, C. et al. (2010) 'Interactions between Gut microbiota, Host Genetics and Diet Relevant to Development of Metabolic Syndromes in Mice', *The ISME Journal*, 4(2), pp. 232–241. doi: 10.1038/ismej.2009.112.
- Zhao, J. and Huai, J. (2023) 'Role of Primary Aging Hallmarks in Alzheimer's Disease', *Theranostics*, 13(1), pp. 197–230. doi:10.7150/thno.79535.
- Zhou, D.-D. et al. (2021) 'Effects and Mechanisms of Resveratrol on Aging and Age-Related Diseases', *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. Edited by A. J. Teodoro, 2021, pp. 1–15.

Zhou, K. (2017) 'Strategies to Promote Abundance of *Akkermansia muciniphila*, an Emerging Probiotics in the gut, Evidence from Dietary Intervention Studies', *Journal of functional foods*, 33, pp. 194–201.

§ Praca wpłynęła do redakcji: 27.06.2024 r.
Zrecenzowano: 17.10.2024 r.
Przyjęto do druku: 30.10.2024 r.