



# Rol de la suplementación con probióticos en el desarrollo y la evolución de la enfermedad de Alzheimer y la enfermedad de Parkinson: una revisión narrativa

*Role of probiotic supplementation in the development and evolution of Alzheimer's and Parkinson's diseases: A narrative review*

*Papel da suplementação com probióticos no desenvolvimento e evolução da doença de Alzheimer e doença de Parkinson: uma revisão narrativa*

María Alejandra Daza-Latorre<sup>1\*</sup>

Recibido: 4 de febrero de 2023. Aceptado para publicación: 26 de marzo de 2023.

Publicado en línea: 4 de abril de 2023.

<https://doi.org/10.35454/rncm.v6n3.504>

## Resumen

Con el envejecimiento de la población mundial, las enfermedades neurodegenerativas se han tornado cada vez más prevalentes. Esto afecta la calidad de vida en los adultos mayores y acarrea costos elevados en el cuidado de estos pacientes, además de consecuencias emocionales adversas para sus familias. Por otra parte, la microbiota intestinal emerge como un campo creciente en la investigación al punto de considerarse como un nuevo órgano, con un rol determinante en el proceso salud-enfermedad del individuo. Estudios recientes han caracterizado un posible papel primordial de la microbiota en la patogénesis de la enfermedad de Alzheimer y de la enfermedad de Parkinson, lo cual ha generado un nuevo campo de interés sobre cómo los cambios de la microbiota a través de la suplementación con probióticos podrían influenciar en la evolución de síntomas como el deterioro cognitivo en la enfermedad de Alzheimer y en la mejoría de síntomas motores y no motores en la enfermedad de Parkinson. En este sentido, algunas investigaciones han encontrado resultados esperanzadores tanto en el desempeño cognitivo y perfil metabólico en pacientes con enfermedad de

## Summary

With the globally aging of the population, neurodegenerative diseases have become more prevalent, affecting the quality of life of the elderly. Additionally, they entail elevated costs for these patients' care and may foster adverse emotional consequences for their families. On the other hand, the gut microbiota has emerged as a research-growing field, to the point of being considered as a new organ with a very important role in the individual health-disease process. Recent studies have characterized the possible gut microbiota leading role in Alzheimer's and Parkinson's diseases pathogenesis. Consequently, it has created a new field of interest regarding how the modification of gut microbiota, through probiotics supplementation, could impact the progression of symptoms, such as cognitive impairment in Alzheimer's disease, and improve the motor and non-motor symptoms in Parkinson's disease. In this respect, some investigations have found encouraging results not only in the cognitive performance and metabolic profile in patients with Alzheimer's disease, but also in the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) improvement and constipation in patients with Parkinson's disease.

## Resumo

Com o envelhecimento da população mundial, as enfermidades neurodegenerativas têm se tornado cada vez mais prevalentes. Isso afeta a qualidade de vida dos idosos e acarreta altos custos no cuidado desses pacientes e também consequências emocionais adversas para suas famílias. Por outro lado, a microbiota intestinal surge como um crescente campo de pesquisa, a ponto de ser considerada como um novo órgão, com papel determinante no processo saúde-doença do indivíduo. Estudos recentes caracterizaram um possível papel importante da microbiota na patogênese da doença de Alzheimer e Parkinson. Isso tem gerado um novo campo de interesse, referindo-se a como as mudanças na microbiota por meio da suplementação de probióticos poderiam influenciar a evolução de sintomas como o declínio cognitivo na doença de Alzheimer e melhora dos sintomas motores e não motores na doença de Parkinson. Nesse sentido, algumas investigações encontraram resultados animadores tanto no desempenho cognitivo e no perfil metabólico em pacientes com doença de Alzheimer, quanto na melhora na escala Unified Parkinson's Disease Rating



Alzheimer, como en la mejoría en la escala Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) y el estreñimiento en pacientes con enfermedad de Parkinson. Lo anterior plantea la necesidad de diseñar estudios futuros que permitan establecer los alcances reales que tiene esta novedosa terapéutica. De comprobarse su utilidad como tratamiento adyuvante, potencialmente podría modificar la progresión de los síntomas y mejorar la calidad de vida de los pacientes con este tipo de enfermedades catastróficas.

**Palabras clave:** nutrición, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, probióticos.

These findings prompt the need to design studies that establish the realistic scope of this novel therapy. If the usefulness as a co-adjuvant treatment is proven, it potentially could modify the progression of symptoms and improve the quality of life in patients with these catastrophic diseases.

**Keywords:** Nutrition; Parkinson's Disease; Alzheimer's Disease; Probiotics.

Scale (UPDRS) e constipação em pacientes com doença de Parkinson. Isto levanta a necessidade de desenhar estudos futuros que permitam estabelecer os alcances reais desta nova terapêutica. Se for comprovada a sua utilidade como tratamento adjuvante, poderia potencialmente modificar a progressão dos sintomas e melhorar a qualidade de vida dos pacientes com este tipo de doenças catastróficas.

**Palavras-chave:** nutrição, doença de Alzheimer, doença de Parkinson, probióticos.

<sup>1</sup> Semiología neurológica, Universidad El Bosque, Colmédica Medicina Prepagada, Bienestar IPS, Liga Central Contra la Epilepsia. Bogotá, Colombia.

\*Correspondencia: María Alejandra Daza-Latorre. madazal@unbosque.edu.co

## INTRODUCCIÓN

En los últimos años, el mundo ha experimentado en mayor medida el fenómeno del envejecimiento poblacional debido al aumento de la expectativa de vida y mayores y mejores cuidados para diferentes patologías con las que antes no se contaba y que generan un mayor número de muertes prematuras<sup>(1,2)</sup>. Como consecuencia de este fenómeno se ha generado un aumento de la incidencia de enfermedades neurodegenerativas cuyo principal factor de riesgo es la edad, ejemplo de ellas son la enfermedad de Alzheimer (EA) y la enfermedad de Parkinson (EP)<sup>(3)</sup>.

Es bien sabido que la nutrición tiene un impacto importante en la salud de los seres humanos. En este sentido, durante las últimas décadas han surgido políticas públicas en diferentes países que buscan crear más conciencia sobre lo que comemos y, de manera secundaria, mejorar los hábitos alimenticios que permitan prevenir o mejorar problemas de salud<sup>(4)</sup>. Uno de los ámbitos que mayor fuerza ha tomado en el campo nutricional ha sido el estudio de la microbiota intestinal, cuyas alteraciones surgen como sustrato fundamental para un gran número de enfermedades. Gran parte de las investigaciones se han concentrado en cómo el mantener una microbiota saludable fortalece el eje neuroendocrino intestino-cerebro<sup>(5)</sup>; una de estas estrategias se basa en la suplementación con probióticos. Gracias a investigaciones crecientes en los

últimos años se han logrado establecer los efectos anti-inflamatorios sistémicos, así como la modulación de los procesos de neurodegeneración a partir del aumento de la proporción de microbiota beneficiosa, que son productoras de sustancias benéficas para la salud y un desarrollo cerebral adecuado<sup>(3,6)</sup>.

La EA y la EP son condiciones neurodegenerativas que generan un importante impacto en términos de costos y consecuencias emocionales negativas en pacientes y sus familias<sup>(7)</sup>. En la actualidad, los tratamientos disponibles para ambas patologías no ofrecen curación y, con el paso del tiempo, se originan complicaciones que deterioran la calidad de vida del paciente y dificultan su cuidado en casa. Por esta razón, cualquier intervención que logre alguna mejoría para los molestos síntomas acompañantes, enlentecer el implacable proceso de deterioro o, mejor aún, la prevención de la enfermedad redundará en enormes ganancias para la salud de la población. Para el año 2050 se calcula que la población afectada por estas enfermedades alcanzará cifras impactantes, por lo que se hace urgente establecer estrategias que mitiguen el impacto negativo de estas patologías devastadoras<sup>(8)</sup>.

En esta revisión se pretende establecer si existe una asociación entre el desarrollo y la evolución de la EA y la EP con la suplementación con probióticos. Esto como elemento de especial relevancia para el enriquecimiento de la práctica profesional en el campo de la neurología y la nutrición, especialmente en beneficio de los pacientes con estas enfermedades.

## MÉTODOS

Se realizó una revisión de la literatura científica para explorar la evidencia disponible sobre la asociación entre la suplementación con probióticos y la evolución de la EA y la EP. Se incluyeron estudios clínicos, metaanálisis, estudios aleatorizados, revisiones narrativas y revisiones sistemáticas publicados entre 2002 y 2022, en idioma español e inglés. La búsqueda se realizó en las bases de datos PubMed/Medline y Embase. Se utilizaron los siguientes términos MESH: “*Probiotics*”, “*Alzheimer Disease*” y “*Parkinson Disease*”. Finalmente, se revisaron aquellos artículos que fueran de libre descarga o pudieran ser adquiridos a través de los recursos institucionales de la Universidad El Bosque.

## Microbiota y microbioma

La vida humana está estrechamente relacionada con varios microorganismos y algunos de ellos representan la microbiota normal que habita el cuerpo humano<sup>(9)</sup>. El término *microbiota* hace referencia a la comunidad ecológica de microorganismos comensales, simbióticos y patógenos que, literalmente, comparten el espacio de nuestro cuerpo. En total, estos representan más de 10 veces el número total de nuestras células humanas<sup>(10)</sup>. A menudo se le llama también el órgano olvidado, pues esta población tiene varias funciones en nuestro cuerpo y son capaces de mejorar o alterar la salud de su huésped. Algunas funciones en las que participan son: balance metabólico, producción de vitaminas, protección frente a patógenos, estimulación de angiogénesis y mantenimiento de la barrera intestinal. A la información genética que le pertenece a este conjunto de organismos se le llama microbioma, con aproximadamente 3 millones de genes, que equivale hasta 150 veces el genoma humano. Los microbios abundan en nuestra piel, así como en nuestro sistema genitourinario, gastrointestinal y respiratorio, y es el tracto gastrointestinal el más densamente infestado<sup>(11)</sup>.

A pesar de que las bacterias son los microorganismos más abundantes y mejor estudiados dentro del intestino, este también alberga levaduras, eucariotas unicelulares, parásitos helmintos y virus, incluyendo los bacteriófagos<sup>(12)</sup>. En cuanto a las bacterias, la mayoría pertenecen a uno de estos cuatro grupos: *Firmicutes* (31,1 %), *Proteobacteria* (29,5 %), *Actinobacteria* (25,9 %) y *Bacteroidetes* (7,1 %)<sup>(8)</sup>.

Es de recalcar que existen varios factores que influyen en la composición de la microbiota intestinal a lo largo de la vida. Además de la edad, el sexo y la etnia,

sobre todo la dieta parece convertirse en el factor más decisivo frente a los cambios de la microbiota<sup>(9,12)</sup>.

## Eje intestino-cerebro

El eje intestino-cerebro implica la existencia de una comunicación de dos vías entre la microbiota intestinal y el sistema nervioso central (SNC), donde confluyen mecanismos directos e indirectos. Dos rutas neuroanatómicas conectan estos dos fascinantes órganos: la primera refleja la comunicación directa entre el intestino y el cerebro a través del nervio vago en la médula espinal y el sistema nervioso autónomo (SNA); la segunda es una conexión bidireccional entre el sistema nervioso entérico del intestino y la médula espinal, el nervio vago y el SNA<sup>(11)</sup>.

Este concepto es ahora ampliamente aceptado y la disregulación de este eje es cada vez más sospechosa de estar involucrada en la fisiopatología de trastornos neurológicos, como el trastorno del espectro autista, la EA, la esclerosis múltiple, la EP, etc.<sup>(13)</sup>. Actualmente, las terapias basadas en microbioma como los prebióticos, probióticos y simbióticos, así como trasplantes de microbiota fecal, están enfocadas en devolver el estado de eubiosis para mejorar la salud metabólica y mental.

La relación entre la microbiota intestinal y el envejecimiento cerebral está recibiendo mucha atención en la actualidad. Estudios han mostrado que la diversidad de la microbiota está directamente relacionada con un mejor estado de salud y de función inmunológica en personas mayores<sup>(14)</sup>. La ingesta de comida ultraprocesada impacta negativamente la diversidad de la microbiota, mientras que una dieta rica en frutas y vegetales favorece a una mayor diversidad y mejor función de esta<sup>(12)</sup>.

La microbiota intestinal tiene el potencial de influir en varios resultados neurológicos como la cognición, el aprendizaje y la memoria. Este ecosistema modula el desarrollo y el comportamiento del cerebro y se ha implicado en varios trastornos neurológicos como la EA, la esclerosis múltiple, la esclerosis lateral amiotrófica, la ansiedad, el estrés, entre otras. Un estudio reciente ha demostrado que los pacientes con EP sufren de disbiosis, pero aún no se sabe si es una causa o un efecto<sup>(15)</sup>. Hoy en día se sabe que el mantenimiento de un estado de simbiosis en la microbiota intestinal es importante para conservar las funciones del SNC<sup>(16)</sup>.

## Probióticos

Los probióticos, según la definición de la Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la

Alimentación (FAO) y la Organización Mundial de la Salud (OMS), son microorganismos vivos que al ser administrados en cantidades apropiadas (aproximadamente  $1 \times 10^9$  células/día) tienen un efecto beneficioso en el organismo huésped. Los probióticos se utilizan con una mayor frecuencia para apoyar el tratamiento, especialmente durante la terapia con antibióticos o inmediatamente después de su finalización, para restablecer el equilibrio del microbioma intestinal alterado después de un tratamiento con medicamentos<sup>(13)</sup>. Los prebióticos son sustratos que se utilizan selectivamente por las bacterias huésped e imparten una ventaja en salud. Están formados por fibras no digeribles como los oligosacáridos, que funcionan como un abono particular para los probióticos en el tracto gastrointestinal, promueven el crecimiento y mejoran la función. Simbiótico se refiere a una combinación entre probiótico y prebiótico<sup>(11)</sup>.

Los datos actuales sugieren que la disbiosis está relacionada con numerosas enfermedades. La microbiota influye en el desarrollo de enfermedades infecciosas, malignidad, problemas gastrointestinales, obesidad, diabetes, enfermedades hepáticas, alergias, etc. La aplicación de especies beneficiosas, como las bacterias del ácido láctico (LAB) y las bifidobacterias, pueden mitigar los síntomas por acción directa o indirecta. Además, estas bacterias producen una serie de compuestos que poseen valiosas propiedades y afectan favorablemente la salud del huésped<sup>(9)</sup>.

Los estudios que usan probióticos para cambiar funciones del SNC han aumentado significativamente durante los últimos 10 años, lo que permite describir mecanismos potenciales que soportan estos efectos benéficos<sup>(10)</sup>. El primero de ellos supone que los probióticos pueden alterar la bioquímica del SNC y afectar los niveles de factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), dopamina, serotonina y GABA, lo que impacta la mente y el comportamiento humano. El nervio vago y los nervios entéricos pueden ser afectados también por algunos probióticos. El eje hipotálamo-hipófisis-adrenal y su respuesta al estrés ha mostrado que puede ser atenuada por los probióticos, lo que disminuye los niveles de cortisol. De la misma manera, los probióticos pueden influenciar el sistema inmunológico y limitar la producción de citocinas proinflamatorias, que, a su vez, puede afectar los sistemas endocrino y nervioso<sup>(17)</sup>. Los probióticos manipulan la microbiota intestinal y aumentan su diversidad y la composición de bacterias beneficiosas, evitando la permeabilidad intestinal. La mejora en la producción de metabolitos de la

microbiota intestinal, como son los ácidos grasos de cadena corta (AGCC) y el triptófano, pueden mejorar indirectamente las funciones del SNC<sup>(6)</sup>.

Una revisión sistemática del 2016, que recopiló y analizó los estudios en humanos y animales con probióticos y su impacto en funciones del SNC, encontró que la mayoría de los estudios en animales mostraron efectos significativos de los probióticos para mejorar los comportamientos relacionados con trastornos psiquiátricos como la ansiedad, la depresión, el trastorno del espectro autista (TEA), el trastorno obsesivo-compulsivo y las capacidades de memoria, incluyendo la memoria espacial y la no espacial<sup>(10)</sup>. Los estudios en humanos, aunque escasos, mostraron discretas mejoras en algunas funciones, aunque algunos no lograron demostrar ningún beneficio. La concentración efectiva de las intervenciones con probióticos varió de  $10^7$  a  $10^{11}$  unidades formadoras de colonias (UFC), la mayoría usó  $10^9$  (14/25) o  $10^{10}$  (6/25) UFC por animal por día. La duración del tratamiento estuvo en el rango de seis a 77 días, con un período más frecuente de dos semanas en animales y cuatro semanas en humanos<sup>(10)</sup>.

## MICROBIOTA EN LA PATOGÉNESIS DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

La patogenia exacta de la EA sigue sin estar clara. Sin embargo, hay evidencia creciente que revela la participación de la microbiota intestinal en la neuropatología. La microbiota intestinal podría influir en esta patología a través de varias vías: neuroinflamación, fosforilación de proteína tau, disregulación de neurotransmisores y estrés oxidativo. La alteración en la composición de la microbiota puede favorecer estos fenómenos y, en última instancia, generar un aumento de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica que promueve neuroinflamación, pérdida de células neuronales y, por último, el desarrollo de EA<sup>(16,18)</sup>.

Estudios transversales han identificado que la *Escherichia* y *Shigella*, que se asocian con la elevación de mediadores inflamatorios, se incrementan en muestras de heces de pacientes con EA comparativamente con individuos sanos. Una mayor concentración de *Escherichia* y *Shigella* proinflamatorias, con respecto a *Escherichia rectale* antiinflamatoria, se asocia con un estado inflamatorio periférico en pacientes con deterioro cognitivo y amiloidosis cerebral. Esto sugiere un vínculo entre la disregulación de la microbiota y la inflamación sistémica, que podría iniciar o exacerbar la neurodegeneración que ocurre en el cerebro de los

pacientes con la EA<sup>(12)</sup>. Sin embargo, es importante tener en cuenta que estos resultados son de estudios pequeños y se requiere una mayor investigación longitudinal en cohortes más grandes para evaluar la verdadera implicación de la microbiota en la progresión y su relación causal con la EA.

Algunos estudios previos han indicado que las infecciones periféricas o el estrés oxidativo conducen a una mayor producción de b-amiloide, lo cual, a su vez, puede acelerar la neurodegeneración en la EA. Además, los investigadores han observado una reducción en el número y diversidad de bacterias en el tracto intestinal en pacientes con EA<sup>(13)</sup>. La reducción de bacterias intestinales conduce a una disminución en el contenido de hormonas intestinales en el plasma; por ejemplo, la grelina, que previene la neurodegeneración, o el polipéptido insulino-trópico dependiente de leptina y glucosa, con acción neuroprotectora. El microbioma intestinal de los pacientes con EA contiene un número reducido de bacterias que sintetizan butirato (*Butyrivibrio hungatei* y *B. proteoclasticus*, *Eubacterium eligens*, *E. hallii* y *E. rectale*, *Clostridium spp.* cepa SY8519, *Roseburia hominis* y *F. prausnitzii*) y también un mayor número de especies que contribuyen a condiciones proinflamatorias (incluyendo *Odoribacter splanchnicus* y *Bacteroides vulgatus*). Tal composición del microbioma intestinal conduce a la inflamación del cerebro y al deterioro cognitivo progresivo.

## ROL DE LA SUPLEMENTACIÓN CON PROBIÓTICOS EN PACIENTES CON ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

Desde hace unos años se ha investigado en modelos animales el papel de los probióticos como posible blanco terapéutico en pacientes con EA. Tanja J. de Rijke y colaboradores publicaron un metaanálisis que incluyó 18 estudios, nueve de estos estudios fueron realizados en ratones machos con EA. Los probióticos de los géneros *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* fueron los más utilizados. La administración de probióticos aumentó las especies y la riqueza bacteriana en la microbiota intestinal. Se observó un aumento de los niveles de AGCC y una reducción en los marcadores inflamatorios, además de una mejoría en el funcionamiento cognitivo en modelos de EA. El efecto de la administración de probióticos sobre el  $\beta$ -amiloide sigue siendo ambiguo. *Bifidobacterium longum* (NK46), *C. butyricum* y la mezcla SLAB51 son los probióticos más prometedores, ya que se encontraron mejoras positivas en casi todos

los resultados. Los resultados de esta revisión subrayan el potencial de la terapia con probióticos como una opción de tratamiento en la EA<sup>(19)</sup>.

Por otra parte, Wang y colaboradores, en una revisión sistemática referente a la función cognitiva en animales publicada en 2016, encontraron beneficio en cuanto al desempeño mnésico con el uso de probióticos<sup>(10)</sup>. Cepas individuales de *B. longum*, *B. breve* y *L. helveticus* fueron efectivas tanto en la memoria espacial como en la no espacial. Mientras que las cepas individuales de *L. fermentum* y *C. butyricum* mejoraron la capacidad de memoria espacial<sup>(20)</sup>. Probióticos de múltiples cepas que se evaluaron como efectivas con respecto a la memoria no espacial incluían combinaciones de *L. rhamnosus* + *L. helveticus* y *B. longum* + *L. helveticus*, y combinaciones de *L. acidophilus* + *B. lactis* + *L. fermentum* y *L. plantarum* + *L. curvatus* en la memoria espacial. Sin embargo, la investigación en humanos no produjo resultados satisfactorios ni consistentes, por lo cual los autores concluyen que se requieren más estudios en humanos para confirmar la aplicabilidad de los hallazgos en animales.

Al respecto, en un estudio con una muestra pequeña se demostró en las pruebas *post hoc* que existían diferencias estadísticamente significativas en el número de respuestas correctas en las tareas de procesamiento de información visual rápida y en la respuesta al error en la prueba color-palabra de Stroop entre personas en el grupo placebo y grupos de probióticos<sup>(21)</sup>. Así mismo, dos ensayos clínicos observaron una mejora significativa en el resultado de Minimental State Examination (MMSE) en el grupo de personas que tomaban probióticos en comparación con el grupo de control<sup>(22,23)</sup>.

El número de publicaciones sobre la influencia de la suplementación con probióticos en la mejoría de la salud mental en personas con EA es limitado. Sin embargo, una revisión sistemática muestra el impacto positivo en las funciones cognitivas en pacientes con EA leve; mientras que los probióticos no mejoraron las funciones cognitivas, parámetros inflamatorios y antiinflamatorios, o biomarcadores oxidativos y anti-oxidantes en el grupo de estudio de pacientes con formas graves (83,5 %) y moderadas de la enfermedad<sup>(24)</sup>. La variabilidad de los resultados puede deberse a las diferentes pruebas realizadas en la evaluación cognitiva. La mayor sensibilidad de la prueba Test Your Memory (TYM) frente al MMSE en la detección de la demencia podría afectar la obtención de resultados, negando el papel de los probióticos en el alivio de síntomas de la EA<sup>(13)</sup>.

Por otra parte, Abkari y colaboradores publicaron un ensayo clínico aleatorizado (ECA) en 2016, en el que incluyó 60 pacientes con EA. En el estudio se realizó una evaluación cognitiva y de otros biomarcadores metabólicos. El grado de alteraciones cognitivas en los grupos probiótico y control se evaluó mediante la prueba MMSE. La intervención de 12 semanas dio como resultado una mejora en la puntuación MMSE en el grupo de probióticos en comparación con el grupo control. La diferencia entre los dos grupos de prueba fue estadísticamente significativa ( $p < 0,001$ )<sup>(23)</sup>. En el mismo sentido, en el ensayo clínico aleatorizado realizado por Tamtaji y colaboradores se encontró que la cosuplementación de probióticos y selenio durante 12 semanas a pacientes con EA mejoró la puntuación en el MMSE en una muestra de 79 pacientes. Los datos sobre los efectos de la suplementación con probióticos y selenio sobre los fenómenos conductuales del cerebro son limitados<sup>(22)</sup>.

En un metaanálisis publicado en 2020 por Kruger y colaboradores se analizaron datos de tres ECA con 161 personas con EA que recibieron cepas de *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*. No mostraron ningún efecto beneficioso de la suplementación con probióticos en la función cognitiva, con certeza muy baja de evidencia. Sin embargo, la suplementación con probióticos mejoró los triglicéridos plasmáticos, el colesterol LDL (*low density lipoprotein*) y la resistencia a la insulina. Concluyeron que la evidencia actual sobre el uso de probióticos y simbióticos para individuos con demencia es insuficiente para apoyar su aplicación clínica. Los autores declaran algunos sesgos y afirman que los estudios no tuvieron la suficiente calidad para formular recomendaciones<sup>(25)</sup>.

En el metaanálisis realizado por Zhu y colaboradores, en el cual se incluyeron ocho artículos con 174 pacientes con EA y 446 con deterioro cognitivo leve (DCL), los análisis de subgrupos identificaron un efecto significativo de los probióticos en la función cognitiva solo en los estudios que incluyeron personas con DCL. Estos hallazgos sugieren que la suplementación con probióticos podría mejorar la función cognitiva, especialmente en personas con DCL<sup>(26)</sup>. Por su parte, otro metaanálisis publicado recientemente incluyó cinco ECA con un tamaño de muestra total de 386 casos. La terapia de equilibrio de la microflora intestinal apoyada en probióticos demostró una mejora en la función cognitiva en pacientes con EA. Realizaron un análisis de las mediciones de memoria a corto plazo a través del *Instant Memory Score*, el *ADAS-cog Scoring* y el *ADL Scoring*, el cual obtuvo resultados positivos

que permiten establecer que la terapia con probióticos podría mejorar la función cognitiva, memoria instantánea y actividades de la vida diaria de los sujetos con EA. El estudio concluye que se necesitan estudios de seguimiento a largo plazo con mayor calidad metodológica para verificar estos resultados, ya que dentro de las limitaciones están que los pacientes pertenecían a un solo centro de investigación y que la muestra era pequeña<sup>(27)</sup>.

Todo lo anterior apuntaría a que la terapia con probióticos definitivamente sí ejerce un efecto benéfico sobre la memoria y la cognición de pacientes con EA. Es entendible que los efectos sean aún mayores en personas con DCL (no demencia) y en estadios leves de la EA. Por tal motivo, se necesitan estudios más robustos y con muestras mayores que precisen estos efectos benéficos para usarlos tempranamente en pacientes con EA. También se requiere que estos efectos sean medibles con instrumentos estandarizados para permitir homogeneidad en futuros resultados. Además, sería excelente poder establecer el posible impacto de esta terapia en la prevención de esta enfermedad.

## MICROBIOTA EN LA PATOGÉNESIS DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON

Estudios han demostrado tanto alteraciones en la microbiota intestinal de pacientes con EP en comparación con controles sanos, como asociaciones entre los niveles fecales de bacterias específicas y algunas características motoras y no motoras como temblor, inestabilidad postural y estreñimiento<sup>(28,29)</sup>. Dos metaanálisis recientes informaron una microbiota intestinal proinflamatoria en sujetos con EP caracterizada por depleción de bacterias productoras de AGCC. Aunque los resultados de estos estudios son extremadamente heterogéneos, principalmente debido a las diferencias en la metodología del estudio y la presencia de factores de confusión como la dieta, la geografía, los antecedentes y la medicación. Los AGCC son metabolitos derivados de la fermentación microbiana intestinal y ejercen múltiples beneficios sobre la salud humana, ya que pueden disminuir la inflamación intestinal y sistémica, promueven la maduración neuronal normal y de la microglía. Notablemente, tanto el nivel de bacterias productoras de AGCC como los niveles fecales de estos metabolitos se reducen en pacientes con EP en comparación con controles sanos<sup>(28)</sup>.

De acuerdo con evidencia preclínica y clínica reciente, un nuevo y debatido origen intestinal se ha postulado

como modelo de patogenia de la EP, según el cual, en algunos individuos susceptibles, la EP podría iniciarse por la ingestión de desencadenantes inflamatorios como pesticidas o contaminantes, que pueden alterar la microbiota intestinal. Esta alteración, a su vez, se relaciona tanto con el aumento de la permeabilidad intestinal así como la inflamación, y conducen al mal plegamiento de la  $\alpha$ -sinucleína (una de las características patológicas de la EP). Esta última podría acceder al SNC a través del eje intestino-cerebro, lo que estimula en última instancia inflamación central y neurodegeneración<sup>(30)</sup>. La identificación de esta alteración proinflamatoria de la microbiota intestinal en la EP ha dado pie a la investigación sobre intervenciones que modulen la microbiota, como los probióticos, con el fin de desarrollar estrategias terapéuticas novedosas para esta patología.

### ROL DE LA SUPLEMENTACIÓN CON PROBIÓTICOS EN PACIENTES CON ENFERMEDAD DE PARKINSON

Teniendo en cuenta los efectos antioxidantes y antiinflamatorios de los probióticos y basados en resultados de trabajos en animales de experimentación, se han realizado varios estudios investigativos con el fin de establecer el impacto de la suplementación con probióticos en el perfil clínico y bioquímico en personas con EP<sup>(30)</sup>. Aún quedan por aclarar los mecanismos precisos que subyacen a los efectos de los probióticos en la EP, pero es probable que se den por medio de múltiples procesos. Por ejemplo, la mejoría de los síntomas gastrointestinales puede ser el resultado de alterar el ambiente intestinal o inhibir las bacterias intestinales dañinas. Al respecto, los probióticos han indicado ser capaces de disminuir la concentración de especies de *Prevotella* (proinflamatoria) en muestras fecales de pacientes con EP. Otro ejemplo está relacionado con aquellos pacientes con EP que están infectados por *Helicobacter pylori*. Se ha demostrado que estos pacientes tienen una menor absorción de levodopa (L-DOPA). La erradicación de *H. pylori* con la ayuda de algunos probióticos podría, entonces, ser útil en estos pacientes. Se ha demostrado que el probiótico *Bifidobacterium bifidum* CECT 7366 Strain y *Lactobacillus reuteri* afectan a *H. pylori* y podrían representar opciones potenciales para futuras investigaciones en la EP<sup>(28)</sup>.

En un ensayo clínico publicado por Tamtaji y colaboradores en 2018, el consumo de probióticos disminuyó la MDS-UPDRS, redujo los niveles de PCR y aumentó los niveles de glutatión en comparación con el placebo.

Además, la ingesta de probióticos disminuyó los niveles de insulina y de resistencia a la insulina, y mostró un nivel estadísticamente significativo de aumento de la sensibilidad a la insulina, una tendencia hacia una mayor disminución de triglicéridos y niveles de colesterol VLDL después de la ingesta de probióticos<sup>(31)</sup>.

El estreñimiento es uno de los síntomas no motores más frecuentes en la EP. El primer estudio que obtuvo resultados esperanzadores con respecto a la eficacia en la administración de probióticos para aliviar esta molestia se realizó en 2016 por Barichella y colaboradores, quienes llevaron a cabo un ensayo de ámbito terciario, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo en pacientes con EP con estreñimiento confirmado por los criterios de Roma III, según los datos del diario de heces de dos semanas. Los pacientes (n=120) fueron asignados aleatoriamente (2:1) a la administración de una leche fermentada que contenía múltiples cepas probióticas y fibra prebiótica o placebo, una vez al día durante cuatro semanas. El criterio primario de valoración de la eficacia fue el aumento en el número de evacuaciones intestinales completas (EIC) por semana. Para el resultado final primario, el consumo de una leche fermentada que contiene probióticos y prebióticos resultó en un mayor aumento en el número de EIC que el placebo<sup>(32)</sup>.

De manera más reciente, Tan y colaboradores en 2020 encontraron que los movimientos espontáneos intestinales aumentaron en  $1,0 \pm 1,2$ /semana después del tratamiento con probióticos y disminuyeron en  $0,3 \pm 1,0$ /semana en el grupo placebo. También se observaron mejoras significativas para los resultados secundarios, incluida la consistencia de las heces y la calidad de vida relacionada con estreñimiento. En el grupo de tratamiento, el 65,6 % reportó satisfacción con la intervención frente a solo el 21,6 % en el grupo placebo ( $p < 0,001$ ). Un paciente (2,9 %) en el grupo de tratamiento se retiró debido a un evento adverso no grave. Los autores concluyen que el tratamiento con probióticos de múltiples cepas fue eficaz para el estreñimiento en la EP y que otros estudios son necesarios para investigar la eficacia a largo plazo y la seguridad de los probióticos en la EP, así como sus mecanismos de acción<sup>(33)</sup>.

Por otra parte, otro ensayo clínico realizado por Ibrahim y colaboradores encontró que de los 55 pacientes reclutados, 48 pacientes completaron el estudio: 22 recibieron probiótico y 26 recibieron placebo<sup>(34)</sup>. A las ocho semanas hubo un promedio semanal de movimientos intestinales significativamente más altos en el grupo de probióticos en comparación con placebo. Los

pacientes en el grupo de probióticos reportaron cinco veces más probabilidades de tener una evacuación intestinal en comparación con el grupo de placebo. El tiempo de tránsito intestinal (GTT) en el grupo probiótico se redujo significativamente en comparación con el placebo. El cambio promedio en GTT fue de 58,04 (desviación estándar [DE] 59,04) horas frente a 20,73 (DE 60,48) horas, respectivamente. No se observaron diferencias entre grupos en otras escalas utilizadas: NMSS, PDQ39-SI, MDS-UPDRS II y III. Cuatro pacientes en el grupo de probióticos experimentaron efectos secundarios reversibles leves<sup>(34)</sup>.

Los anteriores hallazgos son confirmados por un metaanálisis reciente publicado en septiembre 2022 por Hong y colaboradores, en el que se incluyeron seis ensayos controlados aleatorizados y dos estudios abiertos. La mayoría de los regímenes de probióticos se basaron en *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*. Seis estudios investigaron el beneficio de los probióticos para los síntomas gastrointestinales, especialmente para pacientes con EP con estreñimiento funcional, y dos ECA evaluaron el efecto de los probióticos sobre el metabolismo sistémico y la inflamación. En el metaanálisis, el tratamiento con probióticos aumentó significativamente la frecuencia de las deposiciones entre las personas con diagnóstico de EP. Además, el tratamiento con probióticos normalizó significativamente la consistencia de las heces. Como conclusiones, los autores establecen que, aunque las composiciones de probióticos variaron, el tratamiento con probióticos atenuó significativamente el estreñimiento para personas con EP y exhibió posibles efectos sistémicos sobre la inflamación y el metabolismo. Dada la tolerabilidad de los probióticos, el presente metaanálisis puede proporcionar evidencia más consolidada sobre el beneficio de los probióticos en el estreñimiento y un posible nuevo enfoque terapéutico para la modificación de la enfermedad<sup>(35)</sup>.

## CONSIDERACIONES DE SEGURIDAD DE LOS PROBIÓTICOS

La Administración de Alimentos y Medicamentos (*Food and Drug Administration*, FDA) reconoce a los probióticos como seguros; sin embargo, hay situaciones en las que no se recomienda su administración, estas son: tratamiento inmunosupresor, tratamiento contra el cáncer y pancreatitis aguda. Se aconseja tener precaución en el uso de probióticos en bebés prematuros, pacientes con inmunodeficiencias, pacientes con catéter insertado en venas grandes o en pacientes con una condición clínica

grave. También se han registrado casos de sepsis en niños con síndrome de intestino corto que recibieron suplementación con *L. rhamnosus GG* (LGG). Además, varias decenas de casos de fungemia han sido informados en individuos que recibieron *S. boulardii*, así como bacteriemia en individuos que reciben probióticos bacterianos. En casos raros, las bacterias probióticas pueden contener genes de resistencia a los antibióticos que pueden transmitir a otras cepas de bacterias, incluidas las cepas dañinas que causan infecciones<sup>(36)</sup>.

## CONCLUSIONES

En esta revisión narrativa se ha recalado la importancia de la disregulación inflamatoria en el riesgo de desarrollo y en la patogénesis de la EA y la EP, las cuales representan las dos enfermedades neurodegenerativas más prevalentes a nivel mundial. Gracias al cada vez más masificado interés en la microbiota intestinal se han logrado avances en determinar la importancia de esta en la salud y el mantenimiento de las funciones cerebrales a través del eje intestino-cerebro. La disbiosis puede promover la neuroinflamación e incrementa las citocinas inflamatorias y metabolitos bacterianos que, a su vez, pueden cambiar la barrera intestinal y la hematoencefálica. El uso de terapias que tengan como objetivo restablecer el balance adecuado de este ecosistema intestinal abre la puerta a varias intervenciones que han demostrado ser de utilidad para el manejo de múltiples patologías neurológicas en modelos animales y en algunos ensayos clínicos en humanos. Los estudios realizados en humanos han encontrado diferencias significativas que favorecen el uso de probióticos en la mejoría de la función cognitiva en pacientes con EA. Por su parte, en pacientes con EP se ha establecido ciertas mejoras en la escala UPDRS y en el estreñimiento, el cual es uno de los síntomas no motores más frecuentes de esta enfermedad.

Con el fin de poder trasladar las investigaciones en animales a los humanos, como base para establecer políticas en salud, es necesario que más estudios con mejor diseño metodológico se lleven a cabo. Una de las limitaciones de los estudios tiene que ver con la gran cantidad de cepas de probióticos que existen y la gran variabilidad usada entre los ensayos clínicos. También es necesario controlar algunos factores que pueden llegar a ser confusores; por ejemplo, el tipo de dieta de los pacientes y el efecto de los medicamentos de uso crónico sobre la acción probiótica. Por último, se debe establecer si la terapia continua con probióticos



es requerida o si es suficiente un período específico de tratamiento.

En la misma vía, se requiere más investigación para determinar cuál es la mejor forma de administración de los probióticos (leche fermentada, cápsulas o polvos para reconstituir) y sus posibles efectos secundarios, para así establecer las precauciones a las que haya lugar con su uso.

La falta de evidencia robusta y algunas dudas que quedan por aclarar no permiten aún considerar a los probióticos como un nuevo tratamiento que pueda ser ampliamente recomendado; sin embargo, ofrece una luz de esperanza con miras a un futuro en el que las enfermedades neurodegenerativas se convertirán en la realidad de muchas más familias, por lo que urgirá establecer estrategias que permitan evitar su desarrollo, detener su progresión o aliviar los síntomas acompañantes.

## PUNTOS CLAVE

- Las enfermedades neurodegenerativas han emergido como un importante problema de salud pública. Son de carácter incurable y acarrear elevados costos en materia de cuidados para el sistema de salud y para los familiares de los sujetos afectados.
- La patogénesis de la enfermedad de Alzheimer y la enfermedad de Parkinson no ha sido del todo dilucidada. Se propone de manera reciente un posible papel del eje intestino-cerebro y la microbiota en el desarrollo de estas patologías.
- Los estudios disponibles hasta el momento en humanos sugieren un posible beneficio de la suplementación con probióticos en el deterioro cognitivo de pacientes con enfermedad de Alzheimer y estreñimiento en la enfermedad de Parkinson, así como de algunos síntomas motores. Sin embargo, los estudios han utilizado una gran variedad de cepas de probióticos y la evidencia, hasta el momento, no es suficiente para recomendar su aplicación clínica.
- La terapia de modificación de la flora intestinal con probióticos ha mostrado ser una posible opción terapéutica que, salvo contadas excepciones, no tiene efectos adversos serios. Por supuesto, el advenimiento de estudios de mejor calidad en este campo hará posible formular las recomendaciones a las que haya lugar en relación con la seguridad de esta terapia.
- Se requiere visibilizar el creciente interés en este importante tema con el fin de estimular la investigación a este nivel y lograr aclarar si la modificación de microbiota intestinal con probióticos podría impac-

tar positivamente el tratamiento de estas enfermedades; además, sería verdaderamente un reto establecer su posible papel en la prevención de estas devastadoras patologías.

## Conflictos de interés

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

## Fuentes de financiación

El presente estudio no tuvo financiación.

## Referencias bibliográficas

1. García-Casares N, Gallego Fuentes P, Barbancho MÁ, López-Gigosos R, García-Rodríguez A, Gutiérrez-Bedmar M. Alzheimer's Disease, Mild Cognitive Impairment and Mediterranean Diet. A Systematic Review and Dose-Response Meta-Analysis. *J Clin Med.* 2021;10(20):4642. doi: 10.3390/jcm10204642
2. Grande G, Qiu C, Fratiglioni L. Prevention of dementia in an ageing world: Evidence and biological rationale. *Ageing Res Rev.* 2020;64:101045. doi: 10.1016/j.arr.2020.101045
3. Peterson CT. Dysfunction of the Microbiota-Gut-Brain Axis in Neurodegenerative Disease: The Promise of Therapeutic Modulation With Prebiotics, Medicinal Herbs, Probiotics, and Synbiotics. *J Evid Based Integr Med.* 2020;25:2515690X20957225. doi: 10.1177/2515690X20957225
4. Gentile CL, Weir TL. The gut microbiota at the intersection of diet and human health. *Science.* 2018;362(6416):776-80. doi: 10.1126/science.aau5812
5. Singh RK, Chang HW, Yan D, Lee KM, Ucmak D, Wong K, et al. Influence of diet on the gut microbiome and implications for human health. *J Transl Med.* 2017;15(1):73. doi: 10.1186/s12967-017-1175-y
6. Hsiao EY, McBride SW, Hsien S, Sharon G, Hyde ER, McCue T, et al. Microbiota modulate behavioral and physiological abnormalities associated with neurodevelopmental disorders. *Cell.* 2013;155(7):1451-63. doi: 10.1016/j.cell.2013.11.024
7. Dugger BN, Dickson DW. Pathology of Neurodegenerative Diseases. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2017;9(7):a028035. doi: 10.1101/cshperspect.a028035
8. Erkinen MG, Kim MO, Geschwind MD. Clinical Neurology and Epidemiology of the Major Neurodegenerative Diseases. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2018;10(4):a033118. doi: 10.1101/cshperspect.a033118
9. Novik G, Savich V. Beneficial microbiota. Probiotics and pharmaceutical products in functional nutrition and medicine. *Microbes Infect.* 2020;22(1):8-18. doi: 10.1016/j.micinf.2019.06.004
10. Wang H, Lee IS, Braun C, Enck P. Effect of Probiotics on Central Nervous System Functions in Animals and

- Humans: A Systematic Review. *J Neurogastroenterol Motil.* 2016;22(4):589-605. doi: 10.5056/jnm16018
11. Nandwana V, Nandwana NK, Das Y, Saito M, Panda T, Das S, et al. The Role of Microbiome in Brain Development and Neurodegenerative Diseases. *Molecules.* 2022;27(11):3402. doi: 10.3390/molecules27113402
  12. Cryan JF, O'Riordan KJ, Sandhu K, Peterson V, Dinan TG. The gut microbiome in neurological disorders. *Lancet Neurol.* 2020;19(2):179-94. doi: 10.1016/S1474-4422(19)30356-4
  13. Skowron K, Budzyńska A, Wiktorczyk-Kapischke N, Chomacka K, Grudlewska-Buda K, Wilk M, et al. The Role of Psychobiotics in Supporting the Treatment of Disturbances in the Functioning of the Nervous System-A Systematic Review. *Int J Mol Sci.* 2022;23(14):7820. doi: 10.3390/ijms23147820
  14. Claesson MJ, Jeffery IB, Conde S, Power SE, O'Connor EM, Cusack S, et al. Gut microbiota composition correlates with diet and health in the elderly. *Nature.* 2012;488(7410):178-84. doi: 10.1038/nature11319
  15. Parashar A, Udayabanu M. Gut microbiota: Implications in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2017;38:1-7. doi: 10.1016/j.parkreldis.2017.02.002
  16. Sharma VK, Singh TG, Garg N, Dhiman S, Gupta S, Rahman MH, et al. Dysbiosis and Alzheimer's Disease: A Role for Chronic Stress? *Biomolecules.* 2021;11(5):678. doi: 10.3390/biom11050678
  17. Smith CJ, Emge JR, Berzins K, Lung L, Khamishon R, Shah P, et al. Probiotics normalize the gut-brain-microbiota axis in immunodeficient mice. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2014;307(8):G793-802. doi: 10.1152/ajpgi.00238.2014
  18. Naomi R, Embong H, Othman F, Ghazi HF, Maruthey N, Bahari H. Probiotics for Alzheimer's Disease: A Systematic Review. *Nutrients.* 2021;14(1):20. doi: 10.3390/nu14010020
  19. de Rijke TJ, Doting MHE, van Hemert S, De Deyn PP, van Munster BC, Harmsen HJM, et al. A Systematic Review on the Effects of Different Types of Probiotics in Animal Alzheimer's Disease Studies. *Front Psychiatry.* 2022;13:879491. doi: 10.3389/fpsy.2022.879491
  20. Luo J, Wang T, Liang S, Hu X, Li W, Jin F. Ingestion of Lactobacillus strain reduces anxiety and improves cognitive function in the hyperammonemia rat. *Sci China Life Sci.* 2014;57(3):327-35. doi: 10.1007/s11427-014-4615-4
  21. Chung Y-C, Jin H-M, Cui Y, Kim DS, Jung JM, Park J-I, et al. Fermented milk of Lactobacillus helveticus IDCC3801 improves cognitive functioning during cognitive fatigue tests in healthy older adults. *Journal of Functional Foods.* 2014;10:465-74. doi:10.1016/j.jff.2014.07.007
  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. *Clin Nutr.* 2019;38(6):2569-575. doi: 10.1016/j.clnu.2018.11.034
  23. Akbari E, Asemi Z, Daneshvar Kakhaki R, Bahmani F, Kouchaki E, Tamtaji OR, et al. Effect of Probiotic Supplementation on Cognitive Function and Metabolic Status in Alzheimer's Disease: A Randomized, Double-Blind and Controlled Trial. *Front Aging Neurosci.* 2016;8:256. doi: 10.3389/fnagi.2016.00256
  24. Agahi A, Hamidi GA, Daneshvar R, Hamdieh M, Soheili M, Alinaghypour A, et al. Does Severity of Alzheimer's Disease Contribute to Its Responsiveness to Modifying Gut Microbiota? A Double Blind Clinical Trial. *Front Neurol.* 2018;9:662. doi: 10.3389/fneur.2018.00662
  25. Krüger JF, Hillesheim E, Pereira ACSN, Camargo CQ, Rabito EI. Probiotics for dementia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutr Rev.* 2021;79(2):160-70. doi: 10.1093/nutrit/nuaa037
  26. Zhu G, Zhao J, Zhang H, Chen W, Wang G. Probiotics for Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Foods.* 2021;10(7):1672. doi: 10.3390/foods10071672
  27. Liu C, Guo X, Chang X. Intestinal Flora Balance Therapy Based on Probiotic Support Improves Cognitive Function and Symptoms in Patients with Alzheimer's Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *Biomed Res Int.* 2022;2022:4806163. doi: 10.1155/2022/4806163
  28. Gazerani P. Probiotics for Parkinson's Disease. *Int J Mol Sci.* 2019;20(17):4121. doi: 10.3390/ijms20174121
  29. Uyar GÖ, Yildiran H. A nutritional approach to microbiota in Parkinson's disease. *Biosci Microbiota Food Health.* 2019;38(4):115-27. doi: 10.12938/bmfh.19-002
  30. Leta V, Ray Chaudhuri K, Milner O, Chung-Faye G, Metta V, Pariante CM, et al. Neurogenic and anti-inflammatory effects of probiotics in Parkinson's disease: A systematic review of preclinical and clinical evidence. *Brain Behav Immun.* 2021;98:59-73. doi: 10.1016/j.bbi.2021.07.026
  31. Tamtaji OR, Taghizadeh M, Daneshvar Kakhaki R, Kouchaki E, Bahmani F, Borzabadi S, et al. Clinical and metabolic response to probiotic administration in people with Parkinson's disease: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Nutr.* 2019;38(3):1031-035. doi: 10.1016/j.clnu.2018.05.018
  32. Barichella M, Pacchetti C, Bolliri C, Cassani E, Iorio L, Pusani C, et al. Probiotics and prebiotic fiber for constipation associated with Parkinson disease: An RCT. *Neurology.* 2016;87(12):1274-80. doi: 10.1212/WNL.0000000000003127
  33. Tan AH, Lim SY, Chong KK, A Manap MAA, Hor JW, Lim JL, et al. Probiotics for Constipation in Parkinson Disease: A Randomized Placebo-Controlled Study. *Neurology.* 2021;96(5):e772-e82. doi: 10.1212/wnl.0000000000010998
  34. Ibrahim A, Ali RAR, Manaf MRA, Ahmad N, Tajruruddin FW, Qin WZ, et al. Multi-strain probiotics (Hexbio) containing MCP BCMC strains improved constipation and gut motility in Parkinson's disease: A randomised controlled

- trial. PLoS One. 2020;15(12):e0244680. doi: 10.1371/journal.pone.0244680
35. Hong CT, Chen JH, Huang TW. Probiotics treatment for Parkinson disease: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Aging (Albany NY)*. 2022;14(17):7014-025. doi: 10.18632/aging.204266
36. Dudek-Wicher R, Junka A, Paleczny J, Bartoszewicz M. Clinical Trials of Probiotic Strains in Selected Disease Entities. *Int J Microbiol*. 2020;2020:8854119. doi: 10.1155/2020/8854119