



Evaluation of Narrative Evidence on the Impact of the Gut Microbiome on the Progression of Alzheimer's disease

Elham Akbari^{1*}, Nasratullah Salehi², Mohammad Salim Karimi³

1-Department of Paraclinical Sciences and Laboratory Management, Faculty of Medical Laboratory Technology, Khatam-al-Nabieen University, Kabul, Afghanistan, 2-Faculty of Medicine, Afghan International Islamic University, Kabul, Afghanistan, 3-Department of paraclinic, Faculty of Curative Medicine, Afghan Swiss Medical University, Kabul, Afghanistan

* Correspondence Address: Elham Akbari

| Email: elhamakbri500@gmail.com

ARTICLE INFORMATION

Received: 1405/04/20

Accepted: 1405/05/10

DOI: —

KEYWORDS

microbiota, Alzheimer,
nervous system, synapse,
memory

ABSTRACT

Alzheimer's disease (AD) is a progressive and debilitating neurodegenerative disorder characterized primarily by cognitive decline and memory impairment. A major pathological hallmark of AD is the accumulation of amyloid-beta ($A\beta$) plaques, which is associated with impaired neuronal growth, disruption of synaptic connectivity, and progressive neuronal dysfunction. Synaptic dysfunction is considered one of the key mechanisms underlying the cognitive deficits observed in patients with AD. Excessive accumulation of $A\beta$ can adversely affect synaptic function and contribute to the progression of neurodegeneration.

The gut microbiota plays an important role in maintaining communication between the gastrointestinal tract and the nervous system and in regulating immune and inflammatory processes. Alterations in the composition and function of the gut microbiota, commonly referred to as gut dysbiosis, may promote systemic and neuroinflammation, influence $A\beta$ metabolism and accumulation, and thereby contribute to the development and progression of Alzheimer's disease.

As a result, Alzheimer's disease is the most common dementia in the aging world population; Various factors cause this disease, but disrupting the intestinal microbiota causes disruption in neurons and causes Alzheimer's.



بررسی شواهد روایتی از تأثیر میکروبیوم روده بر پیشرفت بیماری آلزایمر

الهام اکبری^۱، نصرت الله صالحی^۲، محمد سالم کریمی^۳

۱- دیپارتمنت علوم پاراکلینیکی و مدیریت لابراتوار، پوهنځی تکنالوژی طبی، پوهنتون خاتم النبیین (ص)، کابل، افغانستان، ۲-پوهنځی طب، پوهنتون اسلامی بین المللی افغان، کابل، افغانستان، ۳-دیپارتمنت پاراکلینیک، طب معالجوی، پوهنتون طبی افغان سویس، کابل افغانستان

ایمیل: elhamakbri500@gmail.com

* نویسنده مسئول: الهام اکبری

چکیده

مقدمه: دیابت حاملگی به عدم تحمل گلوکوز اطلاق می شود، که می تواند عوارضی جدی برای مادر و جنین مانند ولادت زودرس، سزارین و ماکروسومی را به همراه داشته باشد. عوامل مانند سن، وزن، فعالیت فیزیکی سابقه امراض، عوامل هورمونی و جنتیکی در بروز آن نقش دارند.

مواد و روش ها: این از نوع مطالعه توصیفی - مقطعی بود، و اطلاعات از طریق بررسی سوابق طبی مریضان جمع آوری گردید. نمونه گیری به روش متوالی صورت گرفت. تحلیل آماری اطلاعات با استفاده از نرم افزار SPSS انجام شد و برای بررسی ارتباط میان متغیرها از آزمون کای مربع استفاده گردید. سطح معنی داری ۰,۰۵ و سطح اطمینان ۹۵٪ در نظر گرفته شد.

نتایج: از مجموع ۲۶,۶۷۱ زن مراجعه کننده به دیپارتمنت نسایی ولادی شفاخانه رابعه بلخی، ۳۵۷ زن به دیابت حاملگی مبتلا بودند. بیشتر زنان بالای سن ۳۵ سال بودند، چندین حاملگی، سابقه مرده زایی، سابقه خانوادگی دیابت و سابقه قبلی دیابت حاملگی از عوامل مهم مرتبط با این مرض بودند. بیشتر مریضان از مناطق شهری بودند و سطح پایین تحصیلات، وضعیت اقتصادی ضعیف و فعالیت فیزیکی محدود نیز در میان آنان شایع بود.

بحث و نتیجه گیری: دیابت حاملگی یکی از مشکلات مهم صحتی در دوران حاملگی است که می تواند پیامدهای جدی برای مادر و جنین داشته باشد. تشخیص به موقع، افزایش آگاهی زنان حامله، بهبود رژیم غذایی، تشویق به فعالیت فیزیکی و توجه ویژه به زنان دارای عوامل خطر می تواند در کاهش شیوع و عوارض این مرض مؤثر باشد.

اطلاعات مقاله

تاریخ دریافت: ۱۴۰۵/۰۴/۲۰

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۵/۰۵/۱۰

DOI:

کلمات کلیدی

- دیابت
- زنان حامله
- قند خون
- انسولین
- هایپرگلاسمیا
- هایپوگلاسمیا

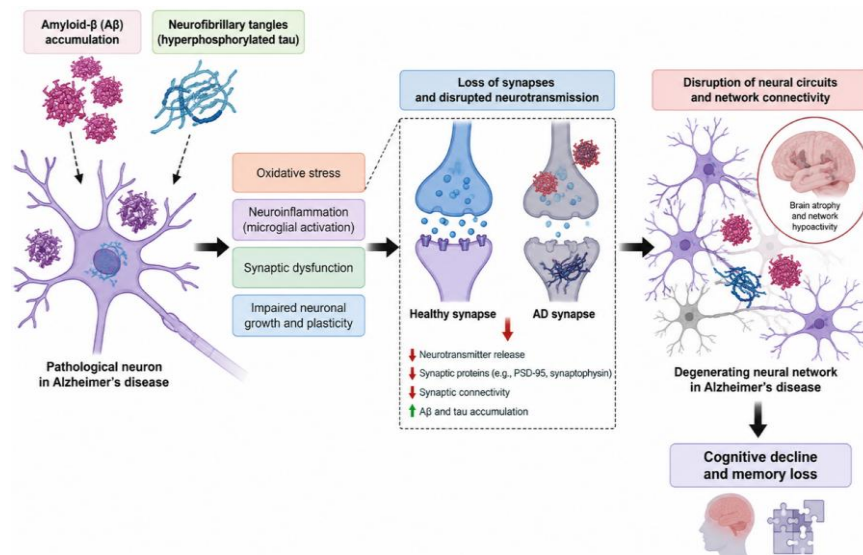
حافظه شدیدتر شده و اختلالات شناختی دیگری نیز به تدریج ظاهر می‌شوند. از جمله^۱ این علایم می‌توان به سرگیجی، سردرگمی، گم‌شدن در مکان‌های آشنا، اختلال در تصمیم‌گیری و برنامه‌ریزی، مشکلات گفتاری و زبانی و سایر اختلالات شناختی اشاره کرد (۳).

مهم‌ترین خصوصیات پاتوفیزیولوژیکی دخیل در بیماری آلزایمر شامل اختلال عملکرد سیستم کولینرژیک، افزایش استرس اکسیداتیو، التهاب، مرگ حجرات عصبی، از دست رفتن سیناپس عصبی، آتروفی مغزی، کاهش هورمون‌های استروئیدی و سمیت ناشی از نوروترانسمیتر گلوتامات می‌باشند. بیماری آلزایمر دارای دو خصوصیت نوروپاتولوژیکی مهم است که یکی تجمع پلاک در قسمت خارج نوروها بوده و پپتیدهای بتا-آمیلوئیدی^۱ جزء اصلی این پلاک‌ها را تشکیل می‌دهند و دیگری تشکیل کلافه‌های نوروفیبریلاری در داخل نوروها است که در اثر هیپرفسفریلاسیون پروتئین تاو^۲ (شکل ۱) ایجاد می‌شوند که در قسمت هیپوکمپ و سایر نواحی قشری دیده می‌شوند (۱).

ریسک فاکتورهای متعددی مسبب آلزایمر می‌گردد که از جمله افزایش سن، خانواده، محیط، جنسیت، سبک زندگی و آموزش می‌باشد. این فاکتورها اصلی‌ترین عوامل آلزایمر می‌باشد؛ اما سایر فاکتورهای مثل ژن APO-E4 که خصوصاً در خانم‌ها بیشتر بیان می‌شود می‌تواند عامل آلزایمر باشد، از طرفی مطالعات متعدد نشان می‌دهد که میکروبیوتای روده روابط مستقیم بر آلزایمر دارد (۲).

بیماری آلزایمر یک اختلال نورودژنراتیو و پیشرونده سیستم عصبی است که عمدتاً با آسیب تدریجی حافظه و اختلال در عملکردهای شناختی همراه می‌باشد. این بیماری یکی از شایع‌ترین عوامل ایجادکننده دمانس بوده و بیشتر در افراد مسن مشاهده می‌شود. بیماری آلزایمر نخستین‌بار در سال ۱۹۰۶ میلادی توسط یک نوروپاتولوژیست آلمانی به نام آلویز آلزایمر (Alois Alzheimer) شناسایی و توصیف گردید (۱، ۲).

بر اساس آمار موجود، بیش از ۳۵ میلیون نفر در سراسر جهان و حدود ۵،۵ میلیون نفر در ایالات متحده آمریکا به بیماری آلزایمر مبتلا می‌باشند. پیش‌بینی می‌شود که شمار افراد مبتلا به این بیماری تا سال ۲۰۵۰ میلادی تقریباً چهار برابر افزایش یابد. در میان مناطق مختلف جهان، آسیا با اختصاص حدود ۴۸ درصد از مجموع موارد بیماری آلزایمر در جهان، بیشترین تعداد مبتلایان را دارا می‌باشد و انتظار می‌رود این میزان تا سال ۲۰۵۰ به حدود ۵۹ درصد افزایش پیدا کند. آلزایمر یک بیماری مزمن و پیشرونده است که علایم آن معمولاً به‌صورت تدریجی آغاز شده و در جریان چندین سال به مرور شدت می‌یابد. این بیماری می‌تواند بخش‌های مختلف عملکرد مغز را تحت تأثیر قرار دهد. نخستین نشانه‌ی بیماری آلزایمر در بسیاری از موارد با اختلالات خفیف حافظه آغاز می‌شود. با پیشرفت بیماری، مشکلات



شکل ۱. شیمیای فوق نقش پلاک‌های آمیلوئیدی و پروتئین تائو را در ایجاد بیماری آلزایمر نشان می‌دهد (۳).

مطالعات نشان می‌دهد، تعداد میکروارگانیسم‌هایی که در بدن انسان زندگی می‌کنند، بالغ بر ۳۸ تریلیون و برابر و بیشتر از تعداد حجرات انسانی تخمین زده می‌شود. حضور میکروبیوتا در انسان‌ها همزمان با تولد رشد می‌کند. میکروبیوتاها، خصوصاً میکروبیوتای روده باعث ایجاد ایمنی در برابر عوامل بیماری‌زا، کمک در هضم بهتر مواد غذایی، تولید ویتامین‌ها، تحریک بلوغ حجروی، تحریک سیستم ایمنی بدن در برابر عوامل پاتوجن، کمک در انتقال روده‌ای، مقاومت در برابر کلونیزاسیون میکروب‌ها و در کل تعادل میکروبیوتا در سلامتی انسان مهم و حیاتی می‌باشد (۴، ۵). میکروبیوتای روده نقش اساسی در تعدیل سیگنالینگ فعال دو طرفه محور روده-مغز دارد. مشخص شده است که دیس‌بیوزیس^۳ (عدم تعادل میکروبیوتای روده) و تغییرات ترکیب میکروبیوم روده در ایجاد چندین بیماری در انسان مانند بیماری التهابی روده، عفونت‌های باکتریایی، دیابت (نوع ۱ و ۲)، سندرم متابولیک، چاقی، آلرژی، سرطان روده بزرگ، اوتیسم، پارکینسون و... نقش دارد. از طرفی مطالعات متعدد ارتباط بین بیماری آلزایمر و میکروبیوتای روده را نشان می‌دهد؛ اخیراً برای ارتباط بیماری‌های بیماری عصبی و میکروبیوتا اصطلاح (محور روده مغز و میکروبیوتا^۴) تعریف شده است. (۲، ۵، ۶).

محور مغز-روده-میکروبیوتا، ارتباط بین سیستم عصبی روده‌ای و سیستم عصبی مرکزی در مغز است. این ارتباط به صورت دو طرفه است و از میکروبیوتای روده به مغز و از مغز به میکروبیوتای روده انجام می‌پذیرد. در شرایط طبیعی، میکروبیوتای روده می‌تواند از طریق محور مغز-روده-میکروبیوتا موجب بهبود اختلالات عصبی مانند اوتیسم، پارکینسون و آلزایمر شود. اما تغییر در میکروبیوتا که دیس‌بیوزیس نامیده می‌شود می‌تواند موجب عفونت‌های باکتریایی، بیماری‌های خودایمنی و متابولیکی، سرطان، اختلالات عصبی مانند اوتیسم، اسکیزوفرنی، افسردگی، پارکینسون و آلزایمر شود. عوامل مختلفی مانند رژیم غذایی نامناسب، آنتی‌بیوتیک، داروهای ضد التهابی، آنتی‌بیوتیک‌ها، عفونت دستگاه گوارش، استرس مزمن و سایر عوامل تعادل میکروبیوتای روده را برهم زده و سبب دیس‌بیوزیس می‌گردد (۷).

در دهه گذشته، تحقیقات بیشتری در زمینه امکان هدف قراردادن میکروبیوم روده به منظور تأثیر مثبت بر مغز، رفتار و درمان بیماری‌های عصبی مشاهده شده است. از بین میکروب‌های متعدد همزیست روده، لاکتوباسیلوس، بیفیدوباکتریوم و ساکارومایسز از طریق تنظیم فلور

میکروبی روده در تنظیم سلامت میزبان نقش دارند. این باکتری‌های مفید که به طور مرسوم تحت عنوان پروبیوتیک شناخته می‌شوند، از طریق تولید مولکول‌های انتقال‌دهنده عصبی مانند گاما-آمینو بوتیریک اسید، گلايسين، سروتونین و کاتکولامین باعث جلوگیری از بیماری‌های عصبی می‌گردند. همانطور که در فوق نیز ذکر گردید، آلزایمر شایع‌ترین علت زوال عقل است که با کاهش تدریجی عملکرد شناختی مشخص می‌شود. ویژگی اصلی این بیماری رسوب آمیلوئید بتا (Aβ) و به دنبال آن تشکیل پلاک و گره‌های عصبی-الیافی متشکل از پروتئین تاو هایپرفسفریله است. این رسوبات باعث التهاب عصبی می‌شوند که منجر به از بین رفتن سیناپس و مرگ عصبی می‌شود. هنوز بدرستی مشخص نیست که چه عواملی باعث ایجاد پلاک آمیلوئید می‌شوند، اما میکروبیوتای روده قطعاً نقش مهمی در رسوب و تشکیل پلاک‌های آمیلوئیدی دارد. با توجه به اینکه، تاو یک پروتئین بسیار محلول است که ثبات میکروتوبول‌های آکسون را تعدیل می‌کند. طبق فرضیه tau، به نظر می‌رسد اشکال تغییر یافته و تجمع یافته این پروتئین به عنوان محرک‌های سمی مؤثر در تخریب عصب عمل می‌کنند (۸). همانطور در بالا ذکر گردید، التهاب، عفونت‌ها و رژیم غذایی نادرست می‌تواند تعادل میکروبیوتای روده را برهم بزند و از طرفی برهم خوردن میکروبیوتا روده ممکن یکی از عوامل پاتولوژیکی آلزایمر باشد. این مطالعه به بررسی رابطه میکروبیوتای روده و بیماری آلزایمر پرداخته است.

میکروبیوتا

پس از تکمیل پروژه جینوم انسان، تنها حدود ۲۶۶۰۰ جین کد کننده پروتئین کشف شد که بسیار کمتر از آن چیزی بود که محققان پیش از این پروژه پیش بینی می‌کردند. اما دانشمندان هنوز نتوانستند بیشتر این پدیده را در مورد رشد، تکامل، بیماری و مرگ انسان نتیجه‌گیری کنند. از طرفی نتایج بررسی‌ها نشان داد که، این تعداد حتی بسیار کمتر از جینوم برنج بود که حدود ۴۶۰۰۰ ژن دارد. این نیز به معنای پیچیدگی جینوم انسان تبدیل شده است که دانشمندان سراسر جهان را متحیر کرده است. از طرفی در سال‌های اخیر، محققان به بررسی جینوم میکروب‌های همزیست انسانی پرداختند. بدن انسان زیستگاه طبیعی میکروب‌های همزیست از جمله باکتری‌های باستانی (آرکئی باکتری‌ها)، باکتری‌ها، قارچ‌ها، ویروس‌ها و غیره است. تخمین زده می‌شود که حدود ۱۰۰۰ گونه باکتری فقط در روده وجود دارد. مطالعات نشان می‌دهد که ترکیبات میکروبیوتای روده بین افراد متفاوت است. بدن انسان در بدو تولد تقریباً استریل است، اما در مدت زمان بسیار کوتاهی پس از تولد، باکتری‌ها به سرعت در روده افزایش یافته و کلونیزه^۵ می‌شوند و در دوران کودکی و نوجوانی به رشد و بلوغ ادامه می‌دهند. بنابراین، کلونیزه شدن و توسعه میکروبیوتای روده در

⁵ Colonization

³ dysbiosis

⁴ Gut-Brain Axis

اوایل زندگی می‌تواند سلامت جسمی و روانی را در سنین بالا تعیین کند. مشابه رشد و بلوغ میکروبیوتای روده، دوران کودکی و نوجوانی نیز دوره‌های حیاتی برای رشد مغز هستند (۹، ۱۰).

رابطه میکروبیوتای روده و سیستم عصبی

محور مغز-روده، ارتباط بین سیستم عصبی روده‌ای و سیستم عصبی مرکزی در مغز است. این ارتباط به صورت دوطرفه است و از میکروبیوتای روده به مغز و از مغز به میکروبیوتای روده انجام می‌پذیرد. مطالعات نشان داده است که، میکروبیوتا یا فلورای نرمال روده می‌تواند از طریق محور مغز-روده موجب بهبود اختلالات عصبی مانند اوتیسم، پارکینسون و آلزایمر شود. از طرف مقابل میکروبیوتای روده پیام‌های را در راستای عملکرد مهم بدن از مغز دریافت می‌کند. در شرایط که عملکرد مغز طبیعی است یا اینکه میکروبیوتای روده تحت تاثیر عوامل خارجی و داخلی قرار نگرفته و عملکرد طبیعی دارد، اختلال ناشی از رابطه مغز و میکروبیوتای روده نادر است. اما، در صورت ایجاد اختلال بین میزبان و میکروبیوتا ممکن است سیگنال‌های محور روده-مغز را تغییر دهد و بر سلامت تاثیر بگذارد و در نتیجه سبب ایجاد خطر در سیستم عصبی شود. ناپایداری و نابالغی میکروبیوتای روده باعث می‌شود که افراد به راحتی تحت تاثیر عوامل محیطی مانند مصرف آنتی‌بیوتیک، استرس، رژیم غذایی نامناسب، عفونت و غیره قرار گیرند و منجر به ناتوانی همزیستی میکروبیوتای روده شده و تأثیرات مضر بر روی آن‌ها خواهند داشت. در ادامه ممکن است بر سلامت جسمی و روانی که منجر به اختلالات مغزی شود، گردد (۱، ۱۱، ۱۲).

با افزایش سن و در انسان بالغ میکروبیوتای روده پایدار شده و از طرفی حشرات مغزی نیز توسعه پیدا کرده و به بلوغ می‌رسد؛ اما در این سنین نیز میلین‌سازی و تغییرات در سیناپس‌ها^۶ اعمال می‌گردد. بنابراین، تغییر میکروبیوتای روده در این دوره نیز ممکن است بر عملکرد و رفتار مغز نیز تأثیر بگذارد (۱۳).

میکروبیوتا و آلزایمر

آلزایمر یکی بیماری‌های مزمن تخریب‌کننده حشرات عصبی می‌باشد. این بیماری مغزی، با شروع آهسته ولی پیش‌رونده می‌باشد. خصوصیات بالینی بیماری آلزایمر شامل افت عملکردهای شناختی،

اختلال در فعالیت‌های عادی روزمره و تغییر در اعمال رفتاری فرد می‌باشد. بیماری آلزایمر دارای دو خصوصیت نوروپاتولوژیکی مهم است که یکی تجمع پلاک در قسمت خارج حجروی نورونها بوده و پپتیدهای بتا آمیلوئیدی جزء اصلی این پلاک‌ها را تشکیل می‌دهند و دیگری تشکیل کلافه‌های نوروفیبریلاری در داخل نورونها است که در اثر هیپرفسفریلاسیون پروتئینهای تاو ایجاد می‌شوند که در قسمت هیپوکامپ و سایر نواحی قشری دیده می‌شوند (۱۴، ۱۵).

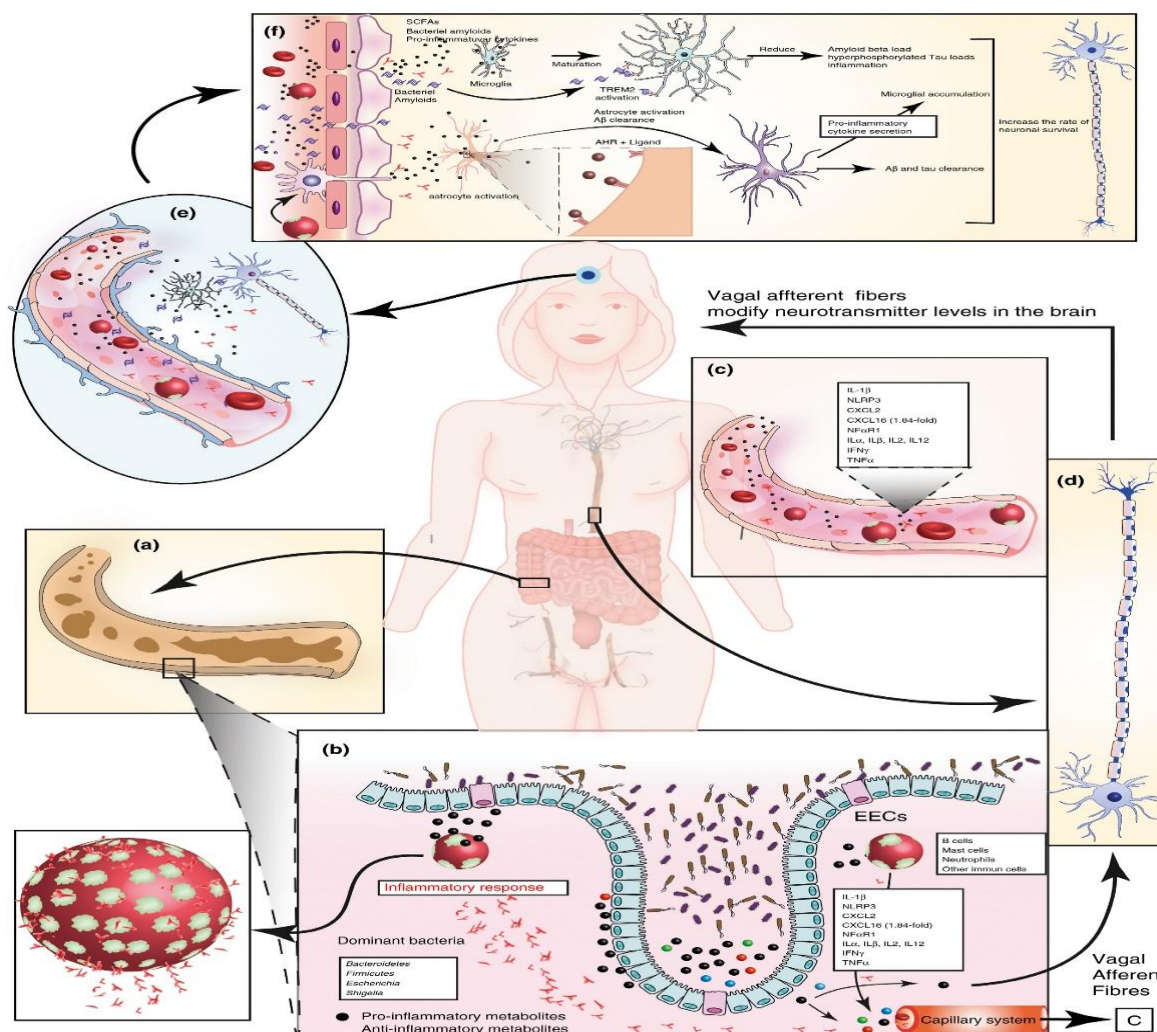
دیس‌بیوز روده که با افزایش نفوذپذیری روده و التهاب همراه است، ممکن است منجر به افزایش سطح میکروب‌هایی مانند اسپروکت، ویروس هرپس سیمپلکس نوع ۱ (HSV-1)، کلامیدیا پنومونیه و همچنین محصولات مشتق از میکروبیوتای روده مانند β -N-متیل آمینو-ال-آلانین (BMAA^۷)، لیپوپلی ساکارید (LPS^۸) و آمیلوئیدهای میکروبی شود (۱۶). مطالعات نشان می‌دهد که BMAA یکی از نوروتوکسین‌های تولید شده توسط سیانوباکتری‌های روده است که باعث تخریب عصبی، اختلال شناختی، استروگلیوز و تجمع گره‌های نوروفیبریلاری در موش‌های صحرایی بالغ پس از قرار گرفتن در معرض این نوروتوکسین می‌شود (۱۶، ۱۷).

از طرفی میکروبیوتای روده منبع مقدار قابل توجهی آمیلوئید است که یکی از علل اصلی آلزایمر است (شکل ۲). بهترین آمیلوئید باکتری مورد مطالعه، مواد کرلی تولید شده توسط اشیریشیا کلی است. تولید پروتئین‌های آمیلوئید به حشرات باکتریایی کمک می‌کند تا به یکدیگر متصل شوند و بیوفیلم‌هایی را تشکیل دهند و در برابر تخریب توسط عوامل فیزیکی یا ایمنی مقاومت کنند. اگرچه آمیلوئیدهای باکتریایی از نظر ساختار اولیه با آمیلوئیدهای سیستم عصبی مرکزی متفاوت هستند، اما در ساختار سوم خود شباهت‌های دارند. قرار گرفتن در معرض پروتئین‌های آمیلوئید باکتریایی در روده ممکن است باعث تحریک سیستم ایمنی شود و در نتیجه پاسخ ایمنی به تولید درون‌زا آمیلوئید عصبی در مغز را افزایش دهد. قرار گرفتن سیستم ایمنی در معرض پروتئین‌های آمیلوئید باکتریایی در روده ممکن است باعث تحریک سیستم ایمنی شود و در نتیجه پاسخ ایمنی به تولید درون‌زا آمیلوئید عصبی در مغز را افزایش دهد (۱۹).

⁸ Lipopolysaccharide

⁶ Synaptic pruning

⁷ β -Methylamino-L-alanine



شکل ۲. شیمیای فوق ارتباط بین میکروبیوتای روده و بیماری آلزایمر را نشان می‌دهد (۱۸).

یک بیماری مخرب مغزی است که با اختلالات پیشرونده شناختی و کاهش حافظه همراه است. در این بیماری در قسمت از مغز رسوبات پروتئینی به نام پلاک آمیلوئیدی افزایش می‌یابد. از طرفی کلافه‌های از پروتئین تائو نیز یکی از عوامل ایجاد آلزایمر گفته می‌شود. تحقیقات مختلف نشان می‌دهد که میکروبیوتای روده باعث افزایش التهاب، افزایش پلاک‌های آمیلوئیدی و به شکل کلی نقش در ایجاد بیماری آلزایمر دارد.

مطالعه تجربی روی حیوانات آزمایشگاهی نشان می‌دهد که تزریق لیپوپلی ساکارید این باکتری‌ها بسیاری از ویژگی‌های التهابی و پاتولوژیک دیده شده در بیماری آلزایمر را بازتولید می‌کند (۲۰)؛ از طرفی این ساختار میکروبی باعث افزایش فاکتور آمیلوئیدی در موش‌ها گردید. مطالعات دیگر نشان می‌دهد که میزان لیپوپلی ساکارید در مغز افراد مبتلا به آلزایمر دیده شده است. از طرفی غلظت این مالیکول باکتریایی در خون افرادی آلزایمری نسبت به افراد سالم زیادتر است. به شکل کلی سایر ترکیبات باکتری‌های میکروبیوتا در مغز افراد آلزایمری نسبت به افراد سالم زیادتر دیده شده است (۸، ۲۱).

نتیجه‌گیری

میکروبیوتا از جمله میکروارگانیسم‌های همزیست موجود در روده هستند که بر تغذیه، سیستم ایمنی و فعالیت‌های مغزی و عصبی تاثیر دارد. در این مطالعه به شکل مروری روایتی به بررسی ارتباط میکروبیوتای روده و بیماری آلزایمر پرداخته شده است. بیماری آلزایمر

Referecne

1. Hu X, Wang T, Jin F. Alzheimer's disease and gut microbiota. *Science China Life Sciences*. 2016;59(10):1006-23.
2. Jiang C, Li G, Huang P, Liu Z, Zhao B. The gut microbiota and Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2017;58(1):1-15.
3. Tripathi T, Kalita P. Synergistic effect of amyloid- β and tau disrupts neural circuits. *ACS Chemical Neuroscience*. 2019;10(3):1129-30.
4. Salerian AJ. What is the Origin of Human Bacterial Flora? *Journal of Applied & Environmental Microbiology*. 2020;8(1):1-5.
5. Lloyd-Price J, Abu-Ali G, Huttenhower C. The healthy human microbiome. *Genome medicine*. 2016;8(1):1-11.
6. Pistollato F, Sumalla Cano S, Elio I, Masias Vergara M, Giampieri F, Battino M. Role of gut microbiota and nutrients in amyloid formation and pathogenesis of Alzheimer disease. *Nutrition reviews*. 2016;74(10):624-34.
7. Szablewski L. Human gut microbiota in health and Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2018;62(2):549-60.
8. Kowalski K, Mulak A. Brain-gut-microbiota axis in Alzheimer's disease. *Journal of neurogastroenterology and motility*. 2019;25(1):48.
9. Hu X, Wang T, Jin F. Alzheimer's disease and gut microbiota. *Science China Life Sciences*. 2016;59:1006-23.
10. Liu B-N, Liu X-T, Liang Z-H, Wang J-H. Gut microbiota in obesity. *World journal of gastroenterology*. 2021;27(25):3837.
11. Angelucci F, Cechova K, Amlerova J, Hort J. Antibiotics, gut microbiota, and Alzheimer's disease. *Journal of neuroinflammation*. 2019;16(1):1-10.
12. Fan Y, Pedersen O. Gut microbiota in human metabolic health and disease. *Nature Reviews Microbiology*. 2021;19(1):55-71.
13. Hu X, Wang T, Jin F. Alzheimer's disease and gut microbiota. *Science China Life sciences*. 2016;59(10):1006-23.
14. Scheltens P, De Strooper B, Kivipelto M, Holstege H, Ch  telat G, Teunissen CE, et al. Alzheimer's disease. *The Lancet*. 2021;397(10284):1577-90.
15. DeTure MA, Dickson DW. The neuropathological diagnosis of Alzheimer's disease. *Molecular neurodegeneration*. 2019;14(1):1-18.
16. Heneka MT, Carson MJ, El Khoury J, Landreth GE, Brosseron F, Feinstein DL, et al. Neuroinflammation in Alzheimer's disease. *The Lancet Neurology*. 2015;14(4):388-405.
17. Karlsson O, Roman E, Berg AL, Brittebo EB. Early hippocampal cell death, and late learning and memory deficits in rats exposed to the environmental toxin BMAA (β -N-methylamino-L-alanine) during the neonatal period. *Behavioural brain research*. 2011;219(2):310-20.
18. Bostanciklioğlu M. The role of gut microbiota in pathogenesis of Alzheimer's disease. *Journal of applied microbiology*. 2019;127(4):954-67.
19. Friedland RP, Chapman MR. The role of microbial amyloid in neurodegeneration. *PLoS pathogens*. 2017;13(12):e1006654.
20. Hauss-Wegrzyniak B, Vraniak PD, Wenk GL. LPS-induced neuroinflammatory effects do not recover with time. *Neuroreport*. 2000;11(8):1759-63.
21. Kahn MS, Kranjac D, Alonzo CA, Haase JH, Cedillos RO, McLinden KA, et al. Prolonged elevation in hippocampal A β and cognitive deficits following repeated endotoxin exposure in the mouse. *Behavioural brain research*. 2011;219(1):1-10.