

PAPEL DE LA DIETA Y LA MICROBIOTA INTESTINAL EN LA ENFERMEDAD DE PARKINSON

ALUMNA: MÍRIAM APARICIO MARTÍNEZ
TUTORA: MANUELA DEL CAÑO



UNIVERSIDAD DE VALLADOLID

TRABAJO FIN DE GRADO
NUTRICIÓN HUMANA Y DIETÉTICA
2021-2022

ÍNDICE

1. Resumen	2
2. Abstract.....	2
3. Introducción.....	4
4. Objetivos.....	7
5. Metodología.....	8
6. Resultados.....	10
7. Discusión	25
8. Perspectivas futuras.....	27
9. Conclusiones	28
10. Referencias bibliográficas	29

1. RESUMEN

Título: Papel de la dieta y la microbiota intestinal en la Enfermedad de Parkinson.

Introducción: El efecto del microbioma intestinal se observa cada vez más en la salud y en diversas enfermedades crónicas, entre ellas los trastornos neurodegenerativos como la enfermedad de Parkinson (EP). Este constituye un sistema microbiano dinámico constantemente desafiado por muchas variables biológicas, siendo la intervención dietética un factor importante en el equilibrio y modulación de esta.

Objetivos: Revisar la información disponible en la literatura científica de los últimos 5 años sobre la relación de la microbiota en la enfermedad de Parkinson y como esta se puede ver afectada por la nutrición.

Metodología: Búsqueda sistemática en bases de datos Pubmed, Scopus y Sciencedirect. Tras el análisis de los resultados y según unos criterios de inclusión y exclusión, se seleccionaron un total de 8 artículos.

Resultados y discusión: De estos 8 artículos seleccionados, varios estudian la adherencia a determinados patrones dietéticos como la dieta mediterránea o la suplementación de la dieta con probióticos. Otros se centran en el estudio de la microbiota intestinal en pacientes con Enfermedad de Parkinson. Mientras que los restantes se enfocan en alimentos aislados y como estos afectan a la microbiota intestinal.

Conclusiones: Se necesita una mayor inversión en ensayos clínicos pero se ha demostrado relación entre el intestino y el cerebro, siendo la dieta un potencial factor modificador de la salud cerebral.

Palabras clave: "Parkinson", "nutrition", "microbiota", "food", "diet", "neurodegeneration".

2. ABSTRACT

Title: Role of diet and intestinal microbiota in Parkinson's disease.

Introduction: The effect of the gut microbiome is increasingly observed in health and in various chronic diseases, including neurodegenerative disorders such as Parkinson's disease (PD). This

constitutes a dynamic microbial system constantly challenged by many biological variables, dietary intervention being an important factor in its balance and modulation.

Objectives: To review the information available in the scientific literature of the last 5 years on the relationship of the microbiota in Parkinson's disease and how it can be affected by nutrition.

Methodology: Systematic search in Pubmed, Scopus and Sciencedirect databases. After analyzing the results and according to inclusion and exclusion criteria, a total of 8 articles were selected.

Results and discussion: Of these 8 selected articles, several study the adherence to certain dietary patterns such as the Mediterranean diet or the supplementation of the diet with probiotics. Others focus on the study of the intestinal microbiota in patients with Parkinson's disease. While the rest focus on isolated foods and how they affect the intestinal microbiota.

Conclusions: A greater investment in clinical trials is needed, but a relationship between the intestine and the brain has been demonstrated, with diet being a potential modifier of brain health.

Key words: "Parkinson", "nutrition", "microbiota", "food", "diet", "neurodegeneration".

3. INTRODUCCIÓN

Este trabajo de fin de grado se centra en la relación de la microbiota humana con la enfermedad de Parkinson, y como se ve afectada por los alimentos que consumimos los seres humanos de forma habitual. Particularmente, se trata de una revisión bibliográfica sobre los efectos de los nutrientes y microorganismos intestinales en el desarrollo de esta enfermedad neurodegenerativa.

Enfermedad de Parkinson (EP): Concepto, epidemiología, signos clínicos.

La enfermedad de Parkinson es el trastorno neurodegenerativo del movimiento. Ocurre cuando las células nerviosas o neuronas no producen suficiente cantidad de dopamina, sustancia química del cerebro. ⁽¹⁾

Es la segunda enfermedad neurodegenerativa más común, después del Alzheimer. En Europa, las tasas de prevalencia e incidencia de la EP se estiman en aproximadamente 108-257/100 000 y 11-19/100 000 por año, respectivamente. La mayoría de los casos no están relacionados genéticamente, las formas familiares de EP representan solo entre el 5 % y el 15 % de los casos. ⁽²⁾ Suele comenzar alrededor de los 60 años, pero puede aparecer antes. Es más común en los hombres que entre las mujeres. ⁽¹⁾

Sus síntomas motores cardinales son temblor, rigidez, bradicinesia/acinesia e inestabilidad postural, pero el cuadro clínico incluye también síntomas no motores, como por ejemplo, disfunción autonómica, trastornos cognitivos/neuroconductuales y anomalías sensoriales y del sueño. ⁽²⁾

Fisiopatología y etiología.

La enfermedad de Parkinson se caracteriza por la pérdida de neuronas dopaminérgicas en la parte compacta de la sustancia negra y por la acumulación de α -sinucleína mal plegada, que se encuentra en inclusiones intracitoplasmáticas denominadas cuerpos de Lewy. ⁽²⁾

Existen diversos factores relacionados con la etiología de la enfermedad. Sin embargo, el mayor porcentaje de casos reportados (95%) se desconoce la causa. Algunos estudios genéticos nos han permitido asociar ciertos genes con la probabilidad de desarrollar esta enfermedad. De todos modos, es difícil determinar cuáles son los factores ambientales causantes del desarrollo de la patología. ⁽³⁾

Diagnóstico y alternativas terapéuticas.

La EP se diagnostica con criterios clínicos; no existe una prueba definitiva para el diagnóstico. Históricamente, la confirmación patológica del característico cuerpo de Lewy en la autopsia se ha considerado el criterio estándar para el diagnóstico. En la práctica clínica, este generalmente se basa en la presencia de una combinación de características motoras cardinales, síntomas asociados y de exclusión, y respuesta a la levodopa. Aunque es sencillo cuando los pacientes tienen una presentación clásica, diferenciar la enfermedad de Parkinson de otras formas de parkinsonismo puede ser un desafío al principio del curso de la enfermedad, cuando los signos y síntomas se superponen con otros síndromes. ⁽⁴⁾

En la actualidad, el tratamiento más común para manejar los síntomas motores asociados a EP es la terapia con reemplazo de dopamina y/o con agonistas de dopamina. Sin embargo; debido a la incapacidad de la dopamina para cruzar la barrera hematoencefálica, el tratamiento de referencia usado es con el precursor de dopamina Levodopa o L-Dopa. Esta mejora la calidad de vida de los pacientes tras aliviar los síntomas motores asociados a la depleción dopaminérgica. No obstante, el tratamiento va perdiendo eficacia, posiblemente debido a que la muerte neuronal continúa, y por ello la dosificación ha de ser incrementada y es común que, tras el uso crónico por varios años, pierda su efectividad. ⁽³⁾

Microbiota

Los colonizadores microbianos del intestino (microbiota) son parte funcional y no prescindible del organismo humano: aportan genes (microbioma), funciones adicionales a los recursos de nuestra especie y participan en múltiples procesos fisiológicos (desarrollo somático, nutrición, inmunidad, etc.) ⁽⁵⁾

Los cambios en la transmisión vertical del microbioma, el uso de antisépticos y antibióticos y los hábitos dietéticos de la sociedad industrializada parecen estar en el origen de la disbiosis. Generar y mantener diversidad en la microbiota es un nuevo objetivo clínico para la promoción de salud y la prevención de enfermedades. ⁽⁵⁾

Justificación del trabajo

Este trabajo tiene la finalidad de determinar posibles hábitos rutinarios beneficiosos en cuanto a la alimentación que supongan una disminución del riesgo de padecer esta enfermedad, así como retrasar lo más posible la evolución de esta. Existe una relación estrecha entre la disbiosis intestinal, la permeabilidad intestinal y la neurodegeneración, por lo tanto, una modificación de la microbiota puede proporcionar una opción terapéutica prometedora.

Esta patología es cada vez más común en nuestro entorno, suponiendo un gran problema de salud a nivel mundial, ya que inhabilita en los estadios más avanzados, la independencia total del paciente, imposibilitando por completo una buena calidad de vida. Es por ello fundamental realizar estudios y aumentar el conocimiento sobre las posibles causas que pueden afectar o preceder a esta enfermedad.

También, hoy en día, hay muchos bulos sobre dietas milagrosas que nos “ayudan” a determinados objetivos o en determinadas situación de la vida. Sin embargo, pueden generar problemas para el organismo y la salud. Por lo cual, considero de gran importancia aportar información clara, segura y verdadera sobre este tema.

4. OBJETIVOS

Objetivo general:

El objetivo general de este trabajo es revisar la información disponible en la literatura científica de los últimos 5 años sobre la relación de la microbiota en la enfermedad de Parkinson y como esta se puede ver afectada por la nutrición.

Objetivos específicos:

1. Revisar si la microbiota está relacionada con la salud del cerebro.
2. Aclarar si la intervención dietética puede provocar cambios en el microbioma intestinal.
3. Evaluar los efectos de la adherencia a distintos patrones dietéticos como la dieta mediterránea, la dieta cetogénica o la suplementación con probióticos en la microbiota intestinal en relación con el riesgo de EP.
4. Conocer cómo las terapias basadas en alimentos podrían tener una influencia en la EP y podrían mejorar los síntomas motores y no motores.

5. METODOLOGÍA

La metodología empleada para la realización de este trabajo es una revisión bibliográfica mediante la búsqueda de documentos informativos.

Las **bases de datos** utilizadas fueron las siguientes:

- Pubmed
- ScienceDirect
- Scopus

Las **palabras clave** utilizadas para la búsqueda de información han sido “Parkinson”, “nutrition”, “microbiota”, “food”, “diet”, “neurodegeneration”.

La metodología utilizada para citar las referencias bibliográficas ha sido las normas de American Psychological Association (APA).

Criterios de inclusión:

Para acotar la búsqueda bibliográfica, se establecieron los siguientes criterios de inclusión:

- Publicaciones en inglés y español
- Publicaciones de los últimos 5 años
- Artículos con acceso completo al texto

Criterios de exclusión:

Se descartaron:

- Artículos de prensa no especializados, blogs de internet, páginas web no confiables ni oficiales
- Los que estuvieran duplicados
- Los que el título del artículo no sea relevante para nuestra revisión
- Los que el resumen del artículo no sea relevante para nuestra revisión
- Los que no cumplan los criterios de inclusión

El proceso de selección de artículos ha sido el siguiente:

Figura 1:

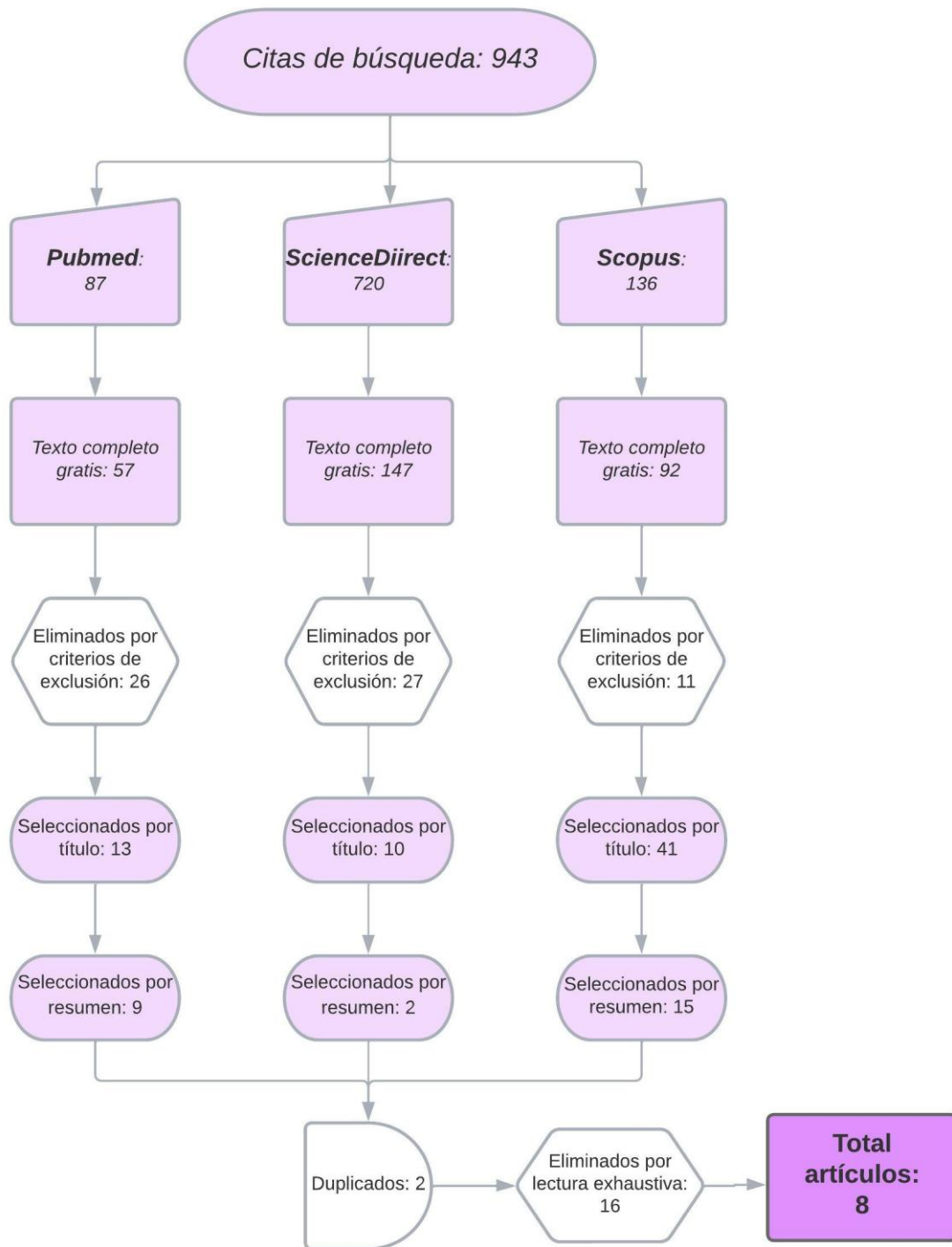


Figura 1.- Diagrama de flujo en el que se muestra el proceso de selección de artículos

6. RESULTADOS

Tras la revisión bibliográfica en las diferentes bases de datos se seleccionaron 8 artículos en base a los criterios de inclusión. En la Tabla 1 se recogen los artículos que tratan sobre el efecto de la nutrición llevada a cabo a lo largo de la vida sobre la microbiota de personas con enfermedad de Parkinson y posibles terapias centradas en la dieta de los pacientes.

Tabla 1: Resumen de los resultados tras lectura crítica de los artículos seleccionados

Artículo/cita	Estudio	Autor (año)	Tipo de estudio	Muestra	Objetivo	Resultados
1º (Janakiram an & Krishnamoorthy, 2018)	Inflamación del colon en la enfermedad de Parkinson	Devos (2013)	Estudio observacional, analítico de casos y controles	33	Investigar si se producen cambios en la expresión de las principales citocinas proinflamatorias y marcadores gliales en biopsias de colon de pacientes con EP y para determinar si estos cambios se correlacionan con las características clínicas y el tratamiento dopaminérgico.	Aumento de las citocinas proinflamatorias del colon en biopsias de colon de pacientes con EP en comparación con controles sanos (TNF α , IL-1 β , IFN γ e IL-6 mRNA).
	La microbiota intestinal está relacionada con la enfermedad de Parkinson y el fenotipo clínico	Devos (2013)	Estudio observacional, analítico de casos y controles	104	Comparar la composición de todo el microbioma fecal entre pacientes con EP y sujetos de control.	Menor cantidad de Prevotellaceae en las heces de los pacientes con EP en comparación con los sujetos sanos.
	El efecto de la dieta en el microbioma intestinal	Turnbaugh (2009)	Ensayo clínico	Animal (15 ratones)	Desentrañar las interrelaciones entre la dieta, la estructura y las operaciones de la microbiota	Se informaron diferencias importantes en la diversidad microbiana al día siguiente de modificar la dieta, siendo este cambio reversible, y volviendo a su composición

	humano: un análisis metagenómico en ratones gnotobióticos humanizados				intestinal y la recolección de nutrientes y energía	original en 2 días. Los ácidos biliares también pueden penetrar en el SNC y afectar la actividad de las células residentes
	La microbiota intestinal regula los déficits motores y la neuroinflamación en un modelo de enfermedad de Parkinson	Sampson (2016)	Estudio experimental	Animal	Conocer el papel crítico y funcional que los microbios intestinales pueden desempeñar en la patogenia de las sinucleinopatías como la EP.	Se observó una gran activación microglial, agregación de α Syn y disfunción motora en animales tratados con ácidos grasos de cadena corta y se sabe que estos AGCC regulan la activación microglial.
	Los catabolitos de triptófano de la microbiota activan el receptor de hidrocarburo arilo y equilibran la reactividad de la mucosa a través de la interleucina-22	Zelante (2013)	Estudio experimental	Animal	Describir una vía metabólica mediante la cual los metabolitos de triptófano de la microbiota equilibran la reactividad de la mucosa en ratones	Los microbios intestinales metabolizan al triptófano y fibras dietéticas y se producen metabolitos de la dieta como AGCC, los cuales regulan la actividad microglial, ligandos Ahr naturales que regulan la producción de mediadores pro y antiinflamatorios. Estos metabolitos de la dieta junto con la microbiota intestinal regulan la entrada de células inmunitarias en el sistema nervioso al afectar la permeabilidad vascular. Hay más metabolitos microbianos los billares secundarios que aunque no se sepa muy bien qué papel ejercen en las enfermedades neuro inflamatorias, se sabe que la activación de sus receptores afecta los procesos neuro inflamatorios.
2º (Solch et al., 2022)	Patrón dietético mediterráneo en la mediana edad y riesgo de	Yin (2021)	Estudio de cohortes	47 000 mujeres	Evaluar la asociación de la adherencia al patrón dietético mediterráneo (PDM) en la mediana edad	Asociación inversa entre la adherencia a dieta mediterránea y enfermedad de Parkinson, principalmente a partir de los 65 años.

	enfermedad de Parkinson:				con el riesgo de enfermedad de Parkinson (EP) más adelante en la vida.	
	Beneficios de los polifenoles en la microbiota intestinal e implicaciones en la salud humana	Cardona (2013)	Revisión sistemática		Brindar una descripción general de los informes recientes sobre la naturaleza dual de las interacciones polifenoles-microbiota y su relevancia para la salud humana.	Los polifenoles de la dieta y sus metabolitos contribuyen al mantenimiento de la salud intestinal mediante la modulación del equilibrio microbiano intestinal a través de la estimulación del crecimiento de bacterias beneficiosas y la inhibición de bacterias patógenas, ejerciendo efectos similares a los prebióticos
	Asociación entre Faecalibacterium prausnitzii y fibra dietética en fermentación colónica en sujetos humanos sanos	Benus (2010)	Ensayo prospectivo, doble ciego, aleatorizado y cruzado	14	Investigar el efecto de la exclusión y la suplementación de fibra dietética sobre la microbiota intestinal y las concentraciones de AGCC	Una dieta baja en fibra se ha observado que disminuye las bacterias productoras de ácidos grasos de cadena corta.
	Los ácidos grasos de cadena corta y la microbiota intestinal difieren entre los pacientes con enfermedad de Parkinson y los controles de la misma edad	Unger (2016)	Estudio observacional, analítico de casos y controles	68	Comprender si las alteraciones en la microbiota intestinal podrían ir acompañadas de concentraciones alteradas de ácidos grasos de cadena corta (AGCC)	Un aumento en la producción de AGCC puede proteger contra la EP, ya que se observa que los pacientes con EP tenían una disminución en al menos un AGCC
	Cambios en la microbiota intestinal asociados con la adherencia a la	García - Mantrana (2018)	Estudio observacional y analítico	27	Determinar el efecto de los compuestos de nutrientes, así como la adherencia a un patrón dietético, como la dieta mediterránea (DM) en	Aumento de los niveles de butirato con la adherencia a dieta mediterránea

	dieta mediterránea y las ingestas dietéticas específicas en la población general adulta				el microbioma intestinal de adultos sano	
	Influencia de una dieta mediterránea baja en calorías de 3 meses en comparación con una dieta vegetariana en la microbiota intestinal humana y SCFA: el estudio CARDIVEG	Pagliai 2020)	Ensayo control aleatorizado	23	Evaluamos el efecto de las dietas mediterránea (MD) y vegetariana (VD) bajas en calorías sobre la composición del microbioma intestinal (GM) y la producción de ácidos grasos de cadena corta (AGCC)	El propionato y el ácido propiónico aumentaron con la adherencia a la dieta mediterránea
3º (Gubert et al., 2020)	Neuroplasticidad inducida por el ejercicio en la enfermedad de Parkinson humana: ¿Qué nos dice la evidencia?	Hirsch 2016)	3 ensayos controlados aleatorios	144	Conocer mecanismos de plasticidad de los aumentos inducidos por la intervención en la excitabilidad corticomotora máxima, los cambios inducidos por el ejercicio en los cambios de volumen de materia gris y los aumentos en los niveles séricos inducidos por el ejercicio del factor neurotrófico derivado del cerebro.	Se ha observado que el ejercicio es un promotor de la neuroplasticidad ya que aumenta los niveles de factores neurotróficos (BDNF , NGF, VEGF) la neurogénesis y el volumen del hipocampo.
	La modificación de la microbiota intestinal	Allen (2018)	Estudio experimental	38 Ratonos	Investigar si los cambios inducidos por el ejercicio en la microbiota intestinal de	Aumento de las bacterias productoras de butirato (<i>Roseburia hominis</i> , <i>Faecalibacterium pausnitzii</i> y

	inducida por el entrenamiento físico persiste después de la colonización de la microbiota y atenúa la respuesta a la colitis inducida químicamente en ratones gnotobióticos				ratones donantes criados convencionalmente podrían modular la fisiología del colon de ratones gnotobióticos criados en condiciones estériles después de cinco semanas de una colonización de microbiota intestinal	Ruminococcaceae) y es capaz de disminuir el tiempo de exposición en el tracto gastrointestinal produciendo un menor contacto de los patógenos con la capa del moco y, por consiguiente, con el sistema circulatorio, disminuyendo la acción de esta población indeseada. Así como un mejor perfil inflamatorio y morfología intestinal en ratones ejercitados comparados con los sedentarios
	El entrenamiento de rueda libre disminuye y aumenta la expresión de citocinas antiinflamatorias en linfocitos intestinales de ratón	Hoffman-Goetz (2010)	Estudio experimental	96 Ratones	Describir los efectos del entrenamiento físico voluntario a largo plazo sobre la expresión de citocinas proinflamatorias y antiinflamatorias en linfocitos intestinales en ratones	Aumento de las enzimas antioxidantes clave como catalasa y glutatión peroxidasa, de citocinas antiinflamatorias y proteínas antiapoptóticas (incluida la Bcl-2) en los linfocitos intestinales. Mientras que disminuyen las citoquinas pro inflamatorias (TNF- α e IL-17) y proteínas proapoptóticas (caspasa 3 y 7), lo que nos lleva a una reducción de la inflamación intestinal.
	El ejercicio altera la composición y función de la microbiota intestinal en humanos delgados y obesos	Allen (2018)	Estudio observacional, analítico.	32	Explorar el impacto de 6 semanas de ejercicio de resistencia en la composición, la capacidad funcional y el rendimiento metabólico de la microbiota intestinal en adultos delgados y obesos con controles dietéticos de varios días antes de la recolección de variables de resultado	Se ha demostrado una resistencia en la microbiota intestinal y los AGCC fecales y una disminución de <i>Bacteroides</i> , así como, un aumento de <i>Faecalibacterium</i> y <i>Lachnospiraseguido</i> en pacientes delgados. Sin embargo en obesos se ha encontrado una disminución de <i>Faecalibacterium</i> y un aumento de las poblaciones de <i>Bacteroides</i> y <i>Collinsella</i> .

	Comportamiento de estrés inducido por el ejercicio, eje intestino-microbiota-cerebro y dieta: una revisión sistemática para atletas	Clark & Mach, (2016)	Revisión sistemática		Resumir la evidencia disponible que respalda las interacciones entre las respuestas al estrés inducidas por el ejercicio y la microbiota intestinal, así como como sus posibles efectos sobre la salud y el rendimiento de los deportistas de élite	Es importante tener en cuenta el tipo de ejercicio, ya que, un ejercicio demasiado intenso produce una respuesta de estrés con una mayor concentración de cortisol y la epinefrina . Además, se produce un menor suministro de sangre al epitelio intestinal, con la consecuencia de un daño en la barrera intestinal, aumentando la permeabilidad y promoviendo la inflamación gastrointestinal.
	Relaciones entre los cambios relacionados con la dieta en el microbioma intestinal y la flexibilidad cognitiva	Magnusson et al., 2015	Estudio experimental	Animal	Determinar si los cambios en la microbiota intestinal inducidos por la dieta podrían contribuir a alteraciones en la ansiedad, la memoria o la flexibilidad cognitiva	La dieta alta en sacarosa perjudicó la memoria espacial y la flexibilidad cognitiva y alteró más órdenes y géneros de bacterias intestinales que la dieta alta en grasas
	La dieta y el ejercicio alteran ortogonalmente el microbioma intestinal y revelan asociaciones independientes con la ansiedad y la cognición	Kang (2014)	Revisión sistemática	Animal	Determinar si el microbioma intestinal se ven afectados por la dieta alta en grasas y el ejercicio	Se ha observado que la dieta alta en grasas que puede inducirse deterioros cognitivos y aumento de la neuroinflamación. Además esta dieta produce comportamientos similares a la ansiedad y todas estas asociaciones se ha visto que pueden estar mediadas por la microbiota intestinal, probablemente a través del eje hipotálamo pituitario adrenal (HPA), ya que establece una comunicación crucial entre el intestino y el cerebro. Una disfunción de este eje puede desembocar en una modificación de la permeabilidad intestinal la motilidad y la producción de moco, efectos que pueden reducirse incluso eliminarse mediante la suplementación de polifenoles

La dieta cetogénica mejora la función neurovascular con un microbioma intestinal alterado en ratones jóvenes sanos	Ma (2018)	Modelo experimental	Animal	Identificar si la intervención de la dieta cetogénica (KD) alteraría el microbioma intestinal y mejoraría las funciones neurovasculares y, por lo tanto, reduciría el riesgo de neurodegeneración en ratones jóvenes sanos	Se han observado efectos neuroprotectores a través la microbiota intestinal. En un estudio realizado con ratones alimentados de esta manera, se reveló una abundancia elevada de microorganismos beneficiosos, que, tras una serie de procesos, nos llevarían a una mejor neurovascularización
El estrés acelera la degeneración neuronal y exagera los síntomas motores en un modelo de rata con enfermedad de Parkinson	Smith (2008)	Modelo experimental	71 ratas	Evaluar los efectos del estrés sobre las deficiencias motoras y los procesos neurodegenerativos en el modelo unilateral de ratas con 6-hidroxidopamina (6-OHDA) de EP	El estrés contribuye en la pérdida dopaminérgica, culminando en determinados individuos en una degeneración nigroestriatal. También está muy relacionado con la microbiota intestinal:
La colonización microbiana posnatal programa el sistema hipotalámico-pituitario-adrenal para la respuesta al estrés en ratones	Sudo (2004)	Modelo experimental	Animal	Investigar la respuesta del HPA al estrés comparando ratones genéticamente idénticos	Se ha encontrado que una disminución del estrés condujo a una liberación exacerbada de corticosterona y hormona adrenocortical 5 tropical en comparación con los controles
La exposición a un estresor social altera la estructura de la microbiota intestinal:	Bailey (2011)	Modelo experimental	Animal	Demostrar que la exposición a factores estresantes afecta la estabilidad de la microbiota y conduce a la translocación bacteriana	Se han demostrado niveles más bajos de Lactobacillus, aumentados de clostridiales y disminuidos de Bacteriodes observados después de un periodo de estrés

	Implicaciones para la inmunomodulación inducida por estresores					
4º (Castelli et al., 2021)	La microbiota intestinal está relacionada con la enfermedad de Parkinson y el fenotipo clínico	Scheperjans (2015)	Estudio de casos y controles	44	Estudiar si el microbioma intestinal está alterado en la EP y está relacionado con el fenotipo motor	Disminución de Prevotellaceae, proteína muy glicosilada cuya función es proteger la pared epitelial contra patógenos, así como un aumento significativo de <i>Enterobacteriaceae</i> , asociado con la inestabilidad postural tan característica del Parkinson.
	El eje intestino-cerebro: ¿es la inflamación intestinal un impulsor silencioso de la patogénesis de la enfermedad de Parkinson?	Houser y Tansey, (2017)	Revisión sistemática		Revisar la evidencia de que la disfunción intestinal está presente en la enfermedad de Parkinson y que puede reflejar las manifestaciones más tempranas de la patología de la enfermedad de Parkinson, y relacionar estos hallazgos con una actividad inmunitaria desregulada	Mostraron bacterias productoras de butirato antiinflamatorio disminuidas y una mayor cantidad de bacterias proinflamatorias.
	De la fibra dietética a la fisiología del huésped: los ácidos grasos de cadena corta como metabolitos bacterianos clave	Koh (2016)	Revisión sistemática		Revisar los datos que respaldan los diversos roles funcionales llevados a cabo por una clase importante de metabolitos bacterianos, los ácidos grasos de cadena corta (SCFA)	Se han descrito en niveles inferiores de ácidos grasos de cadena corta fecales lo cual puede alterar el sistema nervioso entérico y reducir la motilidad intestinal. Estudios preclínicos han demostrado que la ingesta de nutracéuticos, definidos como alimento o parte de un alimento que proporciona beneficios médicos o para la salud, incluyendo la prevención y/o el tratamiento de enfermedades, son capaces de disminuir la ansiedad y depresión así

						como contrarrestar el envejecimiento neuronal y celular
Las tirosina descarboxilasas bacterianas intestinales restringen los niveles de levodopa en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson	van Kessel (2019)	Modelo experimental			Analizar el efecto de las bacterias metabolizadoras de levodopa, particularmente en el yeyuno, donde se absorbe la levodopa.	Los nutraceutico vegetales como los fitoesteroles pueden reducir los niveles de colesterol, inhibir el estrés oxidativo y aumentar el rendimiento cognitivo. En particular, mejoraron la actividad colinérgica, disminuyendo la actividad de la acetilcolinesterasa, aumentaron los niveles de colina acetiltransferasa y restauraron los niveles de acetilcolina. Existen cepas probióticas que son capaces de contrarrestar los patógenos sintetizar tirosina descarboxilasa, encima apta para convertir la levodopa en dopamina, incluso en presencia de un sustrato competitivo
Ácidos grasos poliinsaturados N-3 y la resolución de la neuroinflamación	Joffre (2019)	Revisión sistemática			Describir los n-3 LC-PUFA cerebrales como precursores de SPM con énfasis en el efecto de los n-3 PUFA en la neuroinflamación, de la formación y acción de SPM en el cerebro y sus funciones biológicas, y la posible regulación de su síntesis por factores ambientales como la inflamación y la nutrición y, en particular, el consumo de PUFA	Los animales tratados con ácidos grasos insaturados omega 3 presentaron una plasticidad sináptica mejorada, una neuro inflamación y estrés oxidativo disminuidos y una activación microglial inhibida
Uso de probióticos para el tratamiento del estreñimiento en pacientes con	Cassani (2011)	Estudio piloto	40		Evaluar los efectos de la leche fermentada con la cepa probiótica Lactobacillus casei Shirota sobre el estreñimiento en pacientes	Informó que la leche fermentada enriquecida con Lactobacillus casei Shirota mejoró el estreñimiento crónico en pacientes con EP.

	enfermedad de Parkinson				con enfermedad de Parkinson	
	Los probióticos pueden tener efectos beneficiosos en la enfermedad de Parkinson	Magistrelli (2019)	Ensayo in vitro	80	Evaluar de los efectos in vitro de cepas bacterianas probióticas en PBMC aisladas de pacientes con EP frente a controles sanos.	Informó que los probióticos son capaces de reducir el estrés oxidativo, las citoquinas proinflamatorias y contrarrestar el crecimiento desmesurado de bacterias patógenas en pacientes con EP.
	La modulación de la microbiota contrarresta la progresión de la enfermedad de Alzheimer influyendo en la proteólisis neuronal y los niveles plasmáticos de hormonas intestinales	Bonfili (2017)	Modelo experimental	64 ratones	Demostrar si la modulación de la microbiota induce efectos positivos en las vías neuronales que pueden ralentizar la progresión de las enfermedades neurodegenerativas.	Se ha demostrado el efecto beneficioso sobre el rendimiento cognitivo de una formulación probiótica innovadora, llamada SLAB51 y vendida comercialmente como Sivomixx. Concretamente es capaz demodular las actividades antiinflamatorias, restablecer las vías de supervivencia y neuroprotectoras, mejorar las alteraciones del comportamiento y proteger las neuronas dopaminérgicas
5º (Gentile et al., 2020)	Consumo de Productos Lácteos y Riesgo de Enfermedad de Parkinson	Chen (2007)	Estudio de cohortes	184190	Investigar las asociaciones entre los productos lácteos, los alimentos lácteos individuales y los nutrientes derivados de los productos lácteos y el riesgo de Parkinson enfermedad y examinar la posible diferencia de género	La leche es el factor dietético más fuertemente relacionado con un mayor riesgo de enfermedad de Parkinson, particularmente en los hombres. Esto no se explica por sus componentes como vitamina D, calcio o grasas, lo que nos lleva a pensar que hay otros factores implicados.
	Ingesta de cafeína, tabaquismo y riesgo de enfermedad de	Liu (2012)	Estudio de cohortes	304980	Examinar si el consumo de cafeína se asoció con un menor riesgo de enfermedad de Parkinson (EP) tanto en hombres como en mujeres	A su vez, se ha observado un menor riesgo de EP en los bebedores de café. La cafeína tiene función neuroprotectora, ya que actúa como antagonista del receptor de adenosina A2a, cuyo bloqueo puede inhibir

	Parkinson en hombres y mujeres					la excitotoxicidad del glutamato, aumentando las probabilidades de supervivencia neuronal
	Urato plasmático y riesgo de enfermedad de Parkinson	Weisskopf (2007)	Estudio de casos y controles	18000	Determinar si las concentraciones plasmáticas más altas de urato predicen un riesgo reducido de EP	Los niveles plasmáticos de urato están determinados por la ingesta dietética, la excreción renal y los factores genéticos que influyen en el metabolismo del urato. Se observó cómo los enfermos de EP tenían niveles menores de ácido úrico y, se observó una disminución de estos con la progresión de la enfermedad. Parece indicar que el nivel de ácido úrico sérico está inversamente relacionado con el riesgo de padecer EP. Estas asociaciones están más presentes en hombres, mientras que en mujeres ha habido estudios que no han encontrado cambios significantes.
	Metaanálisis de la disbiosis intestinal en la enfermedad de Parkinson	Nishiwaki (2020)	Metaanálisis	360	Identificar la disbiosis intestinal en la EP en todos los países.	Se encontró una mayor abundancia de las familias Verrucomicrobiaceae y Lactobacillaceae, y los géneros Akkermansia, Lactobacillus, Bifidobacterium en pacientes con EP en comparación con los controles, junto con una menor abundancia de bacterias productoras de AGCC, incluidas las familias Lachnospiraceae y Prevotellaceae y los géneros Faecalibacterium, Roseburia, Blautia y Prevotella.
	Caracterización de la disbiosis del microbioma intestinal en la EP: evidencia de sobreabundancia	Wallen (2020)	Estudios de cohortes	940	Estudiar si la EP puede comenzar en el intestino, desencadenada por un patógeno y propagarse al cerebro.	Se pueden encontrar especialmente 3 grupos de bacterias alteradas: <ul style="list-style-type: none"> - Mayor cantidad de patógenos secretores de LPS - Menor número de bacterias productoras de AGCC

	de patógenos oportunistas					<p>– Mayor número de bacterias metabolizadoras de carbohidratos, como Lactobacillus y Bifidobacterium.</p> <p>Hay que destacar la función de degradación de la levadura en el intestino de las especies Enterococcus y Lactobacillus.</p>
	Los ácidos grasos de cadena corta y la microbiota intestinal difieren entre los pacientes con enfermedad de Parkinson y los controles de la misma edad	Unger (2016)	Estudio observacional analítico	68	Examinar si las alteraciones en la microbiota intestinal podrían ir acompañadas de concentraciones alteradas de ácidos grasos de cadena corta (AGCC)	Los SCFA también pueden desempeñar un papel en la patogénesis relacionada con la enfermedad de Parkinson. Se detectaron concentraciones fecales reducidas de SCFA en pacientes con EP en comparación con controles sanos
6º (Hegelmaier et al., 2020)	La influencia intervencionista del microbioma intestinal a través de la intervención dietética y la limpieza intestinal podría mejorar los síntomas motores en la enfermedad de Parkinson	Hegelmaier (2020)	Estudio casos y controles	102	Demostrar si intervención dietética sola o la limpieza física adicional del colon pueden provocar cambios en el microbioma intestinal en la EP	<p>Se produjeron los siguientes cambios: Aumento relativo de Actinobacteria y Firmicutes en comparación con controles sanos, así como de Negativicutes y el phylum Proteobacteria. Disminución de Prevotellaceae, Bacteroidetes y los géneros Butyrivibrio y Odoribacter en enfermos de Parkinson. Observamos una mejora clínica significativa cuantificada por UPDRS III. Las dietas vegetarianas parecen beneficiar la salud humana al promover el crecimiento de un microbioma más diverso, estas dietas también tienen un mayor proporción de. Además, los carbohidratos no digeribles no solo actúan como prebióticos al promover</p>

						el crecimiento de microorganismos beneficiosos, sino que también reducen la producción de citoquinas proinflamatorias en humanos
7º (Boulos et al., 2019)	Ingesta de grasas en la dieta, uso de plaguicidas y enfermedad de Parkinson	Kamel, (2014)	Estudio de casos y controles	425	Examinar si la ingesta de grasas en la dieta puede modificar el riesgo de enfermedad de Parkinson (EP)	Los ácidos grasos poliinsaturados omega-3 y alfa-linolénico se ha demostrado su relevancia en el proceso neurodegenerativo, ya que mitigan la inflamación, el estrés oxidativo, los factores neurotróficos y la apoptosis, por lo que podrían tener un efecto protector en la EP
	Las vitaminas B y el envejecimiento del cerebro	Selhub (2010)	Revisión sistemática		Encontrar formas seguras de mejorar el estado de la vitamina B en los ancianos sin exponer a algunas personas a un riesgo indebido	Las vitaminas B6, B9 y B12 son cofactores importantes en el metabolismo de la homocisteína (HC). La reducción de la ingesta de una o más de estas vitaminas conduce a un aumento de los niveles de homocisteína, que se sabe que tiene efectos neurotóxicos.
	Folato dietético, vitamina B 12 y vitamina B 6 y el riesgo de enfermedad de Parkinson	Lau et (2006)	Estudio de cohorte prospectivo	5289	Evaluar la asociación entre la ingesta dietética de folato, vitamina B 12 y vitamina B 6 y el riesgo de EP incidente	No se encontró asociación entre la ingesta de vitamina B9 y B12 y la EP, mientras que la B6 se relacionó con un menor riesgo en fumadores de padecer EP
	Los niveles séricos de ácido úrico y el riesgo de enfermedad de Parkinson	de Lau (2005)	Estudio de cohorte prospectivo	4695	Observar si los niveles séricos más altos de ácido úrico se asociaron con un riesgo menor de Enfermedad de Parkinson	Se observó como al comparar estos niveles en grupos con EP y sanos de la misma edad y características, los enfermos tenían niveles menores de ácidos úrico y, se observó una disminución de estos con la progresión de la enfermedad. Parece indicar que el nivel de ácido úrico sérico está inversamente relacionado con el riesgo de padecer EP.

			Estudio retrospectivo		Examinar la relación entre la ingesta de leche en la mediana edad y la incidencia de la enfermedad de Parkinson (EP) a través de asociaciones con la densidad neuronal de la sustancia negra (SN) y la exposición a pesticidas organoclorados en cerebros de personas fallecidas del Estudio de envejecimiento de Honolulu-Asia	La densidad neuronal fue más baja en los fallecidos no fumadores que consumían grandes cantidades de leche. Para aquellos que alguna vez fueron fumadores, no hubo una asociación entre la ingesta de leche y la densidad neuronal
8º (Alfonsetti et al., 2022)	Aminoácidos de cadena ramificada, biogénesis mitocondrial y salud.	Valerio (2011)	Revisión sistemática		Descifrar los mecanismos moleculares involucrados en los efectos de los nutrientes dietéticos y aclarar su eficacia en el logro de un envejecimiento saludable	Se encontró una relación entre la EP y el aminoácido de cadena ramificada transferasa 1 (BCAT-1). Esta enzima está implicada en la primera etapa del catabolismo de los aminoácidos de cadena ramificada (BCAA) y se ha averiguado que los niveles de BCAT-1 suelen ser altos en las regiones susceptibles a la enfermedad de Parkinson del cerebro humano sano, y que su expresión es menor en la sustancia negra de pacientes parkinsonianos.
	Composición bacteriana del colon en la enfermedad de Parkinson	Keshavarzian (2015)	Estudio analítico observacional	72	Estudiar si la disbiosis pudiera ser el mecanismo de la neuroinflamación que conduce al mal plegamiento de α -Syn y a la patología de la EP	El uso de prebióticos en pacientes con EP aún no ha sido investigado, pero dado que los pacientes con EP presentan una menor abundancia de bacterias productoras de butirato SCFA, las fibras prebióticas pueden usarse como suplemento para corregir esta disbiosis
	Efecto del probiótico Lactobacillus salivarius UBL S22	Rajkumar (2015)	Estudio piloto aleatorizado controlado simple ciego	45	Investigar el efecto de la suplementación de una cepa probiótica Lactobacillus salivarius UBL S22 con o sin	Lactobacillus salivarius pudo reducir los marcadores inflamatorios en sujetos sanos con un mayor efecto en combinación con prebióticos

	y el prebiótico fructooligosacárido sobre los lípidos séricos, los marcadores inflamatorios, la sensibilidad a la insulina y las bacterias intestinales en voluntarios jóvenes sanos				fructooligosacárido prebiótico (FOS) sobre los perfiles de lípidos séricos, las respuestas inmunitarias, la sensibilidad a la insulina y los lactobacilos intestinales en 45 individuos jóvenes sanos	
	Hábitos dietéticos y características neurológicas de pacientes con enfermedad de Parkinson	Barichella (2017)	Estudio de casos y controles	1200	Estudiar los hábitos alimentarios de los pacientes con EP y su relación con las características de la enfermedad.	La ingesta diaria de leche fermentada con múltiples cepas probióticas y fibra prebiótica durante cuatro semanas pudo aumentar el número de deposiciones completas en pacientes con EP.
	Evaluación de la eficacia de los probióticos en el tratamiento de pacientes con sobrecrecimiento bacteriano en el intestino delgado (SIBO)	Khalighi (2014)	Estudio piloto	30	Evaluar la eficacia de un probiótico que consiste en lactobacilos en el tratamiento de SIBO	La asociación entre el tratamiento con antibióticos y la suplementación con simbióticos que contenían Bacillus coagulans y probióticos mejoró la respuesta al tratamiento en los pacientes con sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado, síntoma principal de la EP. También disminuyó el dolor abdominal, la flatulencia y la diarrea

7. DISCUSIÓN

Esta revisión bibliográfica se divide en artículos que pueden ser agrupados de la siguiente manera:

- Artículos centrados en el análisis de la microbiota intestinal en pacientes con enfermedad de Parkinson. ^(6,9,12) En los cuales se concluye que hay un aumento de citoquinas proinflamatorias, así como de Lactobacillaceae, Enterococcoceae, Christensenellaceae, Actinobacteria, Enterobacteriaceae y una disminución de Prevotellaceae y de bacterias productoras de AGCC, compuestos con acción antiinflamatoria en el microbioma, efecto neuroprotector y posible relación con la patogénesis de la EP, ya que se encuentran en menor cantidad en las heces de pacientes con EP comparados con controles sanos. Por lo que sí podemos concluir que existe relación entre una alteración de la microbiota y la enfermedad de Parkinson.
- Varios artículos analizan los estilos de vida y la dieta de pacientes enfermos de Parkinson. ^(7,8, 11) concluyendo un beneficio para la dieta mediterránea. Este patrón dietético afecta a la microbiota, aumentando microorganismos beneficiosos como Lactobacillus y disminuyendo los patógenos como Clostridium, ya que, está basada en un alto consumo de vegetales, pescados y una ingesta moderada de alcohol y carnes rojas. Estos alimentos además de mejorar la microbiota, contienen compuestos como omega 3 y polifenoles que poseen efectos antiinflamatorios y antioxidantes. También se analiza la dieta cetogénica ⁽⁸⁾, observando una neuroprotección debida al aumento de microorganismos beneficiosos en el intestino, así como una mejora de los síntomas motores. Hay controversia ya que tiene varios efectos adversos, como la exacerbación intermitente del temblor y la rigidez de la EP. Otro estudio analiza el microbioma de pacientes con EP y dieta vegetariana, concluyendo beneficios como un microbioma más diverso y un aumento de la proporción de AGCC, mejorando la Escala de Calificación Unificada de EP. ⁽¹¹⁾ En cambio, la dieta alta en grasas no es recomendable ya que aumentó el deterioro cognitivo y la neuroinflamación. ⁽⁸⁾ Otro alimento importante a incluir en nuestra dieta es la fibra, ya que aumenta las bacterias productoras de AGCC. ⁽²⁾ Combinando la dieta con un ejercicio moderado y una salud mental adecuada, reduciendo los niveles de estrés, conseguiremos un mejor equilibrio de los

microorganismos patógenos-beneficiosos y un aumento de la diversidad del microbioma intestinal, lo cual tiene efectos beneficiosos observables como un aumento de la neuroplasticidad, la neurogénesis y del volumen del hipocampo. ⁽⁸⁾

- 2 estudios analizan cómo afecta cada nutriente al microbioma intestinal. ^(10,12) Se observa la leche como el factor dietético más fuertemente relacionado con un mayor riesgo de enfermedad de Parkinson. Sin embargo, hay bastante confusión debido a que esto no se ha observado en los componentes de la leche (vitamina D, calcio, grasa...). Hay que tener en cuenta su contenido de proteínas con efectos antiuricémicos, potente antioxidante inversamente relacionado con el riesgo de padecer enfermedad de Parkinson. Por lo que es importante realizar más estudios para aclarar si es debido al producto lácteo o a la contaminación con pesticidas neurotóxicos.

En estos estudios también se analizan nutrientes como PUFA, coenzima Q 10, compuestos con azufre, polifenoles y estilbenos, concluyendo una disminución del factor de riesgo de padecer EP, evaluado mediante la Escala de Calificación Unificada de EP.

La vitamina D no se sabe si es causa o consecuencia su disminución en estos pacientes, ya que la enfermedad limita la motilidad y la ingesta de alimentos. Si bien sus efectos neuroprotectores están respaldados por hallazgos clínicos, la asociación con la EP es menos clara. La vitamina B aumenta los niveles de homocisteína, compuesto tóxico que acelera la muerte de células dopaminérgicas, pero, está demostrado, que la Vitamina B1 administrada estriatalmente aumenta la liberación de dopamina.

Los ácidos grasos omega 3, encontrados en frutas y verduras, mejoran las respuestas inflamatorias y la neuroprotección, así como el estado clínico evaluado mediante la Escala de Calificación Unificada de EP.

En cuanto al alcohol, los resultados son bastante inconsistentes y se necesita la realización de más estudios, pero se ha observado que la cerveza tiene purinas lo cual eleva los niveles de ácido úrico y el vino tinto contiene resveratrol, eficaz contra la neurodegeneración.

Por último, cabe destacar la cafeína, encontrada en el café y en el té, se han confirmado sus efectos neuroprotectores, ya que disminuye el estrés oxidativo y mejora la actividad de enzimas antioxidantes. Esto se observó mayormente en hombres.

- En 2 estudios se estudia la suplementación con probióticos, ^(9,13) confirmándose que la leche fermentada enriquecida con *Lactobacillus Casei* Shirota mejoró el estreñimiento crónico en pacientes con EP, también disminuyó el estrés oxidativo, las citoquinas proinflamatorias y contrarrestó el crecimiento desmesurado de bacterias patógenas. Se

propone una nueva formulación probiótica “SLAB51” como un candidato prometedor para la prevención o el tratamiento de la EP o como terapia adyuvante, lo que confirma que la modulación de la microbiota intestinal influye en diferentes vías de supervivencia, retrasando la progresión de la EP. Se ha analizado el microbioma fecal de pacientes con EP observándose una disminución de Prevotellaceae, bacterias productoras de butirato antiinflamatorio, así como un aumento significativo de Enterobacteriaceae y bacterias proinflamatorias. En un estudio con ratones suplementados con probióticos se observó una mejora del rendimiento motor, de la marcha, equilibrio y coordinación, así como una menos pérdida dopaminérgica.

8. PERSPECTIVAS FUTURAS

Desgraciadamente, la investigación clínica en humanos en esta área es limitada, y el conocimiento detrás de los mecanismos que subyacen a los efectos de la dieta en la microbiota intestinal está basada especialmente en modelos animales.

Se necesitan más estudios sobre la intervención con prebióticos, ya que pueden ser beneficiosos en el funcionamiento del sistema inmunológico, la motilidad intestinal y la lucha contra el estreñimiento, por lo que incluirlos para fortificar la dieta tiene beneficios en la inflamación, los trastornos gastrointestinales y la mejora de la disbiosis en los pacientes con EP.

También sería muy interesante realizar más estudios sobre la leche como factor relacionado con el aumento del riesgo de EP ajustando los factores de confusión, pues se ha visto que el tabaquismo es un posible protector de la EP.

9. CONCLUSIONES

Tras la discusión de los resultados obtenidos en la revisión bibliográfica se ha llegado a las siguientes conclusiones:

- La microbiota intestinal contribuye a los procesos inflamatorios en los trastornos neurológicos.
- La dieta es el principal factor regulador de la estructura y diversidad de la comunidad microbiana, aunque se necesita más investigación para encontrar factores dietéticos específicos que den forma a los comensales y los metabolitos bioactivos resultantes.
- La adherencia a la dieta mediterránea reduce el riesgo de EP y puede ayudar a mantener la eubiosis o microbiota intestinal en equilibrio. Se requieren estudios experimentales y clínicos adicionales de la dieta mediterránea, la microbiota intestinal y el riesgo de EP para probar directamente nuestra cadena de hipótesis de causalidad y eficacia terapéutica.
- Un creciente cuerpo de evidencia indicó que la administración de probióticos influyó positivamente en la enfermedad del SNC, modificando la microbiota intestinal, a través del eje intestino-cerebro, mediando diferentes vías, como la señalización neural, hormonal, inmune, inflamatoria y antioxidante. Aunque para utilizar probióticos para la prevención y tratamiento de este trastorno, es necesaria una mayor inversión en ensayos clínicos
- Un suplemento nutricional con potencial promesa en el desarrollo futuro de un alimento médico para la EP podría contener ácidos grasos omega-3, vitamina D, vitaminas B y coenzima Q, cuyas dosis deberían determinarse.

10. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Enfermedad de Parkinson. (s. f.). [Text]. National Library of Medicine. Recuperado 23 de junio de 2022, de <https://medlineplus.gov/spanish/parkinsonsdisease.html>
2. Balestrino, R., & Schapira, A. (2020). Parkinson disease. *European journal of neurology*, 27(1), 27–42. <https://doi.org/10.1111/ene.14108>
3. Hurtado, F., Cardenas, M. A. N., Cardenas, F., & León, L. A. (2017). La Enfermedad de Parkinson: Etiología, Tratamientos y Factores Preventivos. *Universitas Psychologica*, 15(5). <https://doi.org/10.11144/Javeriana.upsy15-5.epet>
4. Jankovic J. (2008). Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 79(4), 368–376. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2007.131045>
5. Álvarez, J., Fernández Real, J. M., Guarner, F., Gueimonde, M., Rodríguez, J. M., Saenz de Pipaon, M., & Sanz, Y. (2021). Microbiota intestinal y salud. *Gastroenterología y Hepatología*, 44(7), 519-535. <https://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2021.01.009>
6. Janakiraman, M., & Krishnamoorthy, G. (2018). Emerging role of diet and microbiota interactions in neuroinflammation. *Frontiers in Immunology*, 9(SEP). Scopus. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02067>
7. Solch, R. J., Aigbogun, J. O., Voyiadjis, A. G., Talkington, G. M., Darensbourg, R. M., O'Connell, S., Pickett, K. M., Perez, S. R., & Maraganore, D. M. (2022). Mediterranean diet adherence, gut microbiota, and Alzheimer's or Parkinson's disease risk: A systematic review. *Journal of the Neurological Sciences*, 434, 120166. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2022.120166>
8. Gubert, C., Kong, G., Renoir, T., & Hannan, A. J. (2020). Exercise, diet and stress as modulators of gut microbiota: Implications for neurodegenerative diseases. *Neurobiology of Disease*, 134, 104621. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2019.104621>

9. Castelli, V., D'Angelo, M., Quintiliani, M., Benedetti, E., Cifone, M. G., & Cimini, A. (2021). The emerging role of probiotics in neurodegenerative diseases: New hope for Parkinson's disease? *Neural Regeneration Research*, *16*(4), 628-634. Scopus. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.295270>
10. Gentile, F., Doneddu, P. E., Riva, N., Nobile-Orazio, E., & Quattrini, A. (2020). Diet, Microbiota and Brain Health: Unraveling the Network Intersecting Metabolism and Neurodegeneration. *International Journal of Molecular Sciences*, *21*(20), 7471. <https://doi.org/10.3390/ijms21207471>
11. Hegelmaier, T., Lebbing, M., Duscha, A., Tomaske, L., Tönges, L., Holm, J. B., Bjørn Nielsen, H., Gatermann, S. G., Przuntek, H., & Haghikia, A. (2020). Interventional Influence of the Intestinal Microbiome Through Dietary Intervention and Bowel Cleansing Might Improve Motor Symptoms in Parkinson's Disease. *Cells*, *9*(2), 376. <https://doi.org/10.3390/cells9020376>
12. Boulos, C., Yaghi, N., El Hayeck, R., Heraoui, G. N., & Fakhoury-Sayegh, N. (2019). Nutritional Risk Factors, Microbiota and Parkinson's Disease: What Is the Current Evidence? *Nutrients*, *11*(8), 1896. <https://doi.org/10.3390/nu11081896>
13. Alfonsetti, M., Castelli, V., & d'Angelo, M. (2022). Are We What We Eat? Impact of Diet on the Gut–Brain Axis in Parkinson's Disease. *Nutrients*, *14*(2), 380. <https://doi.org/10.3390/nu14020380>