

Relación entre microbiota intestinal y sarcopenia en pacientes con enfermedad de parkinson. Revisión

Paula García Milla^{1,2}, Gaspar Ros², Rocío Peñalver², Gema Nieto².

¹ *Molecular Microbiology and Food Research Laboratory, Escuela de Nutrición y Dietética. Facultad de Ciencias para el cuidado de la Salud. Universidad San Sebastián. Providencia, Chile;* ² *Departamento de Tecnología de Alimentos, Nutrición y Bromatología. Facultad de Veterinaria. Campus Regional de Excelencia Internacional "Campus Mare Nostrum". Programa de envejecimiento y fragilidad, Campus Universitario de Espinardo. Universidad de Murcia. 30071 Espinardo, Murcia.*

Resumen

Fundamentos: La enfermedad de Parkinson (EP) es una enfermedad neurodegenerativa que presenta diversas manifestaciones motoras y no motoras. La sarcopenia, presente en 1 de cada 5 pacientes con EP se asocia a la severidad de la enfermedad contribuyendo a incrementar la morbi-mortalidad de quienes la padecen. Distintas investigaciones han encontrado que los pacientes con EP presentan una alteración de las bacterias que residen en el sistema digestivo, estableciendo un eje intestino-cerebro que explicaría muchas de las complicaciones de la EP. Además existe el eje intestino-musculo que explicaría alguna de las causas de la severidad de la sarcopenia en pacientes con EP. El objetivo fue analizar la relación existente entre microbiota intestinal y sarcopenia en personas que padecen enfermedad de Parkinson.

Métodos: Se utilizaron las siguientes bases de datos: NCBI, EBSCO, ProQuest, aplicando las palabras claves y MeSH: ("gut microbiota" OR microbiota OR microbiome OR flora) AND sarcopenia AND Parkinson.

Resultados: La primera búsqueda no arrojó resultados, por el cual se decidió eliminar los filtros, aun así, el resultado no fue satisfactorio. La segunda búsqueda se realizó eliminando la enfermedad de Parkinson, y tras aplicar filtros establecidos se obtuvo 1 artículo que cumplía con el objetivo de la revisión. Debido a los escasos de resultados se decidió realizar la revisión como narrativa.

Conclusiones: La evidencia encontrada hace pensar que la relación que existe entre la MI y sarcopenia en pacientes con EP es la activación del estado inflamatorio, que deriva de la interacción de las bacterias intestinales con el sistema inmunológico.

Palabras clave: Microbiota Intestinal; Microbioma; Sarcopenia; Enfermedad De Parkinson.

Relation between intestinal microbiota and sarcopenia in patients with parkinson disease. A review

Summary

Background: Parkinson's disease (PD) is a neurodegenerative disease that presents various motor and non-motor manifestations. Sarcopenia is present in one of five patients with PD, associated with the severity of the disease contributing to increase in morbidity and mortality of those who suffer from it. Researchers have found that patients with PD present an alteration of the bacteria residing in the digestive system establishing an axis gut-brain that would explain much of the complications in PD but there also exists the axis intestine-muscle that would explain some causes of the severity of the sarcopenia in patients with PD. The objective was to analyze the existence between gut microbiota and sarcopenia in persons that have Parkinson's disease

Methods: The following data bases were used: NCBI, EBSCO, ProQuest, applying the key words and MeSH: ("gut microbiota" OR microbiota OR microbiome OR flora) AND sarcopenia AND Parkinson.

Results: The first finding did not yield results therefore deciding to delete the filters even so the result was not satisfactory. The second finding was carried out by eliminating Parkinson's disease and after applying the filters established 1 paper was obtained which meets with the objective of the review. Due to the limited results, it was decided to carry out the review as a narrative.

Conclusions: The evidence found makes think that the relation existing between the MI and Sarcopenia in patients with PD is the activation of the inflammatory state, which derives from the interaction of intestinal bacteria with the immune system.

Key words: Gut Microbiota; Microbiome; Sarcopenia; Parkinson's Disease.

Correspondencia: Gema Nieto

E-mail: gnieto@um.es

Fecha envío: 23/04/2020

Fecha aceptación: 15/03/2021

Introducción

La enfermedad de Parkinson (EP), es una de las enfermedades neurodegenerativas más importantes junto con la enfermedad de Alzheimer, causando 211.296 muertes a nivel mundial, y duplicando su prevalencia en los últimos años pasando de 2,5 a 6,1 millones (1–3). Dentro de las manifestaciones no motoras de la EP, encontramos la sarcopenia, que supone un trastorno progresivo del músculo esquelético caracterizado por la pérdida de fuerza y masa muscular, siendo la pérdida de fuerza muscular su principal manifestación. Esta patología se define como severa cuando además se presenta un bajo rendimiento (4,5), y es diagnosticada en 1 de cada 5 pacientes con EP, asociándose con la gravedad de la enfermedad (6) y sirviendo como marcador médico de la enfermedad (7).

En la búsqueda de nuevos tratamientos o herramientas diagnósticas de diversas enfermedades crónicas, la comunidad científica ha empezado a estudiar los cambios de la composición de la microbiota como posibles indicadores de la progresión de distintas enfermedades y/o el estado de salud de las personas (8). Investigaciones recientes indican que las bacterias intestinales regulan los trastornos de movimiento, sugiriendo que la alteración de la microbiota intestinal (MI) representa un factor de riesgo para la EP (9). Una MI alterada o disbiosis intestinal, está presente en el envejecimiento y en determinadas enfermedades crónicas (9,10), afectando tanto al sistema nervioso entérico como al sistema nervioso central (SNC), lo que ha llevado a establecer el eje intestino-cerebro (11,12). Actualmente la MI está propuesta como posible desencadenante del deterioro muscular estableciendo un segundo eje el eje intestino-musculo, donde presumiblemente actuaría regulando una serie de rutas metabólicas hasta ahora desconocidas

(13,14); Además, de la capacidad demostrada de modular el equilibrio anabólico-catabólico, ya que varios metabolitos producidos por las bacterias intestinales pueden ser absorbidos por el epitelio intestinal, activando el estado inflamatorio, lo que a su vez influiría en la fisiología del músculo esquelético (15).

Esto lleva a pensar que la MI podría ser un desencadenante de sarcopenia severa en pacientes con EP y que su modulación sería una pieza clave en el tratamiento de estos pacientes. Teniendo en cuenta lo expuesto, esta revisión tiene por objeto identificar la relación existente entre microbiota intestinal y sarcopenia en personas que padecen enfermedad de Parkinson.

Material y métodos

Los criterios de búsqueda (Figura 1) se basaron en la siguiente pregunta: ¿Qué relación existe entre el microbiota intestinal y la sarcopenia en personas mayores que padecen enfermedad de Parkinson?

Los criterios de inclusión de esta primera búsqueda fueron: 1) tipo de estudio: estudios originales que incluían, experimentales, casos-controles, e intervenciones; 2) temporalidad: estudios publicados entre los años 2010-2020; 3) grupo etario (adultos mayores con una edad mayor o igual a 60 años); y 4) estudios en humanos. Además, se utilizó como filtro el idioma, seleccionando únicamente artículos publicados en inglés y español. Se excluyeron revisiones narrativas y aquellos estudios que no cumplieran con los criterios y/o el objetivo de la búsqueda. Para la búsqueda de artículos se utilizaron las siguientes bases de datos: NCBI, EBSCO, ProQuest, aplicando las palabras claves y MeSH: (“gut microbiota” OR microbiota OR microbiome OR flora) AND sarcopenia AND Parkinson.

Tras aplicar estos criterios, no se obtuvo ningún resultado (0 artículos). Por ello, se decidió eliminar los filtros de temporalidad, idioma, tipo de estudio y estudios realizados en humanos; con lo que se encontraron tres artículos, uno de ellos experimental (Tabla 1).

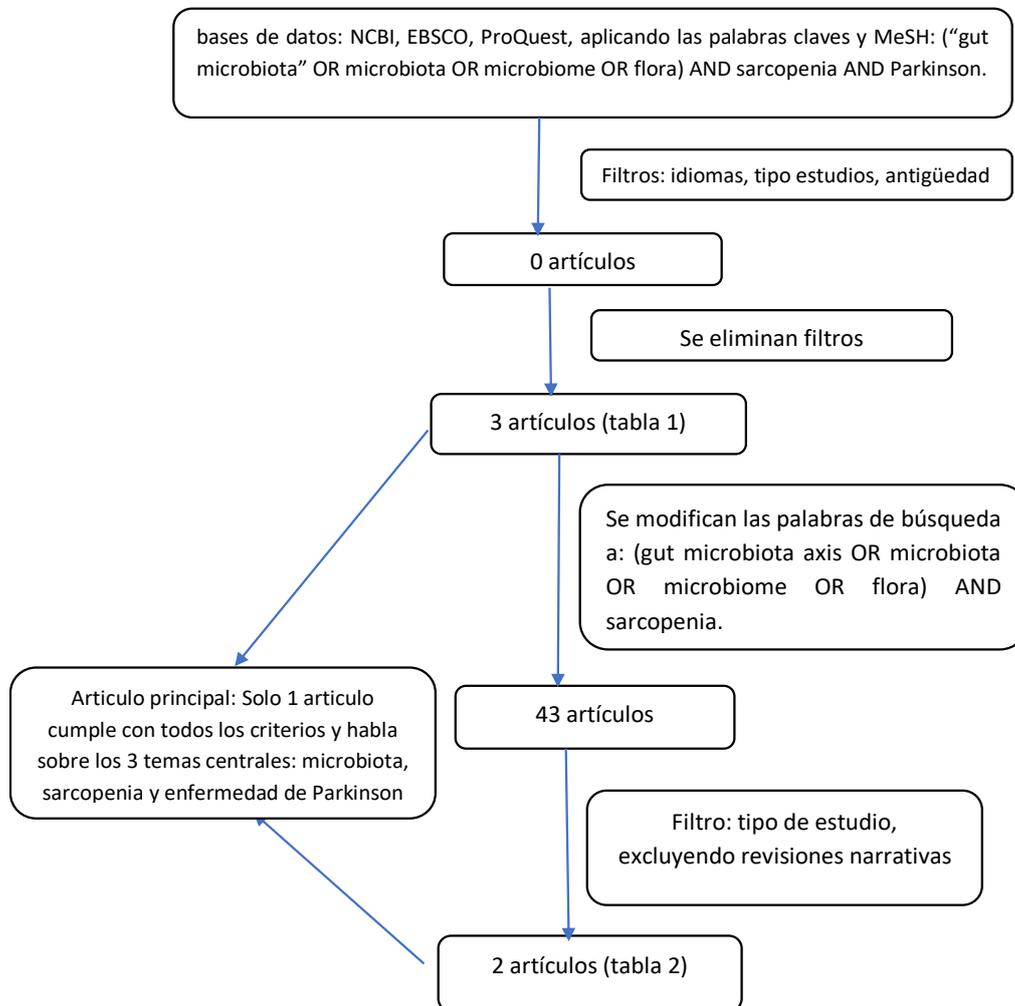


Figura 1. Esquema de fases de la búsqueda bibliográfica y criterios de búsqueda. El número de estudios fue escaso, no existiendo publicaciones de estudios originales sobre la temática, por lo que no existió exclusión de artículos y se leyó y revisó cada uno de ellos.

Teniendo en cuenta la escasez de artículos que permitían responder a la pregunta planteada, se decidió modificar las palabras de búsqueda. Se utilizaron las palabras claves “gut microbiota axis OR microbiota OR microbiome OR flora” AND “sarcopenia”, y se eliminó “enfermedad de Parkinson”. Tras estas modificaciones se encontraron 43 artículos, en su mayoría revisiones. Con la

intención de encontrar estudios originales se aplicó el filtro “tipo de estudio”, excluyéndose las revisiones narrativas y obteniendo únicamente dos artículos (Tabla 2).

Por ello, se decidió hacer una revisión en la que se analizaron los resultados obtenidos en la anterior búsqueda que arrojó un total de 43 artículos. Para la validación y calidad de

los artículos se solicitó a 2 investigadores la evaluación de cada uno de los artículos y de la búsqueda realizada; de acuerdo con los criterios de las guías de evaluación crítica de la JAMA y criterios PEDRO.

Tras su evaluación, se determinó que de todas estas publicaciones solo una cumplía

todos los criterios y el objeto de estudio (Tabla 3). Con el fin de responder de la forma más amplia posible a la pregunta de investigación, y ampliar el conocimiento sobre esta enfermedad tan relevante para la salud también se analizaron otras revisiones y artículos (Tabla 2).

Tabla 1. Artículos obtenidos en la primera Búsqueda bibliográfica.

Autor(es)	Diseño	Año	Título
Csoti I, Dresel C, Hauptmann B, Müller T, Redecker C, Warnecke T, Wüllner U	Review	2018	[Nutritional aspects in Parkinson's disease: disease risk, dietary therapy and treatment of digestive tract dysfunction].
Franceschi C, Garagnani P, Morsiani C, Conte M, Santoro A, Grignolio A, Monti D, Capri M, Salvioli S.	Review	2018	The Continuum of Aging and Age-Related Diseases: Common Mechanisms but Different Rates
Siddharth J, Chakrabarti A, Pannérec A, Karaz S, Morin-Rivron D, Masoodi M, Feige JN, Parkinson SJ.	Estudio Experimental	2017	Aging and sarcopenia associate with specific interactions between gut microbes, serum biomarkers and host physiology in rats.

Tabla 2. Artículos segunda búsqueda.

Autor(es)	Diseño	Año	Título
Bechshøft RL, Reitelseder S, Højfeldt G, Castro-Mejía JL, Khakimov B, Ahmad HF, Kjær M, Engelsen SB, Johansen SM, Rasmussen MA, Lassen AJ, Jensen T, Beyer N, Serena A, Perez-Cueto FJ, Nielsen DS, Jespersen AP, Holm L.	Ensayo controlado aleatorio	2016	Counteracting Age-related Loss of Skeletal Muscle Mass: a clinical and ethnological trial on the role of protein supplementation and training load (CALM Intervention Study): study protocol for a randomized controlled trial.
Buigues C, Fernández-Garrido J, Pruijboom L, Hoogland AJ, Navarro-Martínez R, Martínez-Martínez M, Verdejo Y, Mascarós MC, Peris C, Cauli O.	Ensayo clínico	2016	Effect of a Prebiotic Formulation on Frailty Syndrome: A Randomized, Double-Blind Clinical Trial.

Tabla 3. Artículo principal.

Autor(es)	Diseño	Año	Título
Siddharth J, Chakrabarti A, Pannérec A, Karaz S, Morin-Rivron D, Masoodi M, Feige JN, Parkinson SJ.	Estudio Experimental	2017	Aging and sarcopenia associate with specific interactions between gut microbes, serum biomarkers and host physiology in rats.

Resultados

Debido a las escasas investigaciones que cumplían el criterio de búsqueda inicial se decidió, efectuar una segunda búsqueda. Si bien, las publicaciones encontradas no contenían mucha información sobre la posible relación entre la microbiota y la sarcopenia. De forma similar, cuando se centró la búsqueda en las personas mayores con EP, la escasez de trabajos de

investigación hallados manifestó un notable vacío de conocimiento lo que se refiere a la relación existente entre la MI y la sarcopenia en personas mayores con EP.

Discusión

Las evidencias disponibles indican que la MI juega un rol fundamental en el origen de la sarcopenia. Siendo el principal mecanismo implicado, el proceso inflamatorio resultante

de la alteración de la MI, o disbiosis intestinal, que estaría presente en personas con EP y avanzada edad. De hecho, según estas evidencias, existirá una comunicación bidireccional entre la MI y EP (17). Actualmente se ha establecido el eje intestino-cerebro como la ruta que clave para comprender mejor los problemas asociados a la EP (18,19), donde la sarcopenia constituiría sin duda uno de estos problemas.

Una investigación realizada en ratones concluyó que las bacterias intestinales regulan los trastornos del movimiento, sugiriendo que las alteraciones en la MI representan un factor de riesgo para la EP (9). Igualmente, indicó que la alteración de la MI promueve la disfunción motora y gastrointestinal favoreciendo la aparición de patologías por acumulación de la α -sinucleína, al alterar la regulación de las vías que promueven la agregación de esta proteína (9). Este hecho resulta muy interesante, ya que los pacientes con EP presentan una acumulación de α -sinucleína, que según varias investigaciones, se sitúa de manera importante en el intestino, llevando a muchos investigadores a pensar que la enfermedad podría iniciarse en el intestino delgado (20).

Otro estudio que analizó la MI de personas con EP, concluyó que los pacientes con EP tienen una MI completamente diferente a la de individuos sanos, presentando una alta presencia del género *Ralstonia spp.* (proteobacteria proinflamatoria), mientras que los sujetos control poseían mayoritariamente *Blautia spp.*, *Coprococcus spp.* y *Roseburia spp.*. Estas últimas bacterias han sido relacionadas con la producción de butirato, un ácido graso de cadena corta (AGCC), que posee actividad antiinflamatoria, lo que indica que la disbiosis intestinal promueve el estado inflamatorio en la EP (21). Esto supone que posiblemente la

principal ruta por la cual la disbiosis afecta a la EP es la activación de los mecanismos inflamatorios, concretamente la neuroinflamación, que ha demostrado ser fundamental en la progresión de la enfermedad (22). Resultados similares a los obtenidos en otra investigación que evaluó a 87 personas con EP en la que se identificaron los géneros *Verrucomicrobia*, *Mucispirillum*, *Porphyromonas*, *Lactobacillus* y *Parabacteroides* como predominantes en los pacientes con EP, asociándose el género *Verrucomicrobia* con altos niveles plasmáticos de IFN γ , mientras que en los sujetos control predominaba el género *Prevotella spp* (21).

Otro estudio similar encontró un predominio de *Bacteroidetes spp.* en pacientes sin temblor. Estos resultados también fueron correlacionados con los niveles plasmáticos de TNF α . Además, se observó que la presencia de estas bacterias se relacionaba con la severidad de los síntomas, lo que se contraponen con otra investigación donde se asoció a *Bacteroidetes spp.* con una mejor función cardiorrespiratoria en mujeres sanas (23).

Por otra parte, otros investigadores han observado que existe una relación entre la MI y la inflamación crónica específica de la edad relacionada con la pérdida de masa muscular, constituyendo un fenotipo sarcopénico (24). Estos hallazgos se relacionan con la evidencia actualmente disponible que indica que un estado inflamatorio de bajo grado cobra gran relevancia tanto en la génesis de la sarcopenia (25,26) como en la enfermedad de Parkinson (EP). Si bien, los datos actualmente disponibles resultan escasos, los investigadores mencionan que la neuroinflamación podría ser más dañina de acuerdo al tiempo de exposición de la inflamación (27,28).

Un estudio prospectivo realizado con 986 hombres y mujeres, indica que niveles altos de Proteína C reactiva (PCR) e interleucina-6 (IL-6) aumentan el riesgo de pérdida de la fuerza en el músculo, lo que se contrarresta con altos niveles de alfa-anticimotripsina que disminuirían esta pérdida (29). Resultados similares a los encontrados por otro grupo de investigación que concluyó que la sarcopenia está acompañada por un aumento en los niveles de factores inflamatorios factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) e IL-6, siendo predictor del estado inflamatorio y los niveles de TNF- α e IL-6 la albúmina plasmática y el índice de masa corporal (IMC) (30).

Un estudio realizado a ratones jóvenes y envejecidos, en el que les alimentaron con la cepa bacteriana probiótica *Lactobacillus paracasei* KW3110 durante 6 meses, concluyó que su ingesta puede reducir la inflamación crónica intestinal y la muerte celular retiniana relacionada con la edad, afectando a la MI en abundancia en ratones envejecidos, ya que en estos se vio que los géneros *Peptostreptococcaceae* y *Bifidobacteriaceae* fueron significativamente mayores en ratones alimentados con una dieta que contenía *Lactobacillus paracasei* KW3110 en comparación con los ratones con una dieta de control (31).

En este mismo sentido, otro estudio realizado con linfocitos TCD4+, encontró que *Lactobacillus paracasei* inhibía la actividad proliferativa de los linfocitos y disminuía de manera importante las citoquinas en los linfocitos T helper 1 y T helper 2. Además, el factor de crecimiento transformante beta (TGF- β) se estimulaba de manera independiente a la dosis del *lactobacillus*, sugiriendo que la bacteria puede tener un efecto antiinflamatorio, correlacionándose con la investigación anterior (32,33).

Por otra parte, se observó que *Lactobacillus johnsonii*, bacteria de origen intestinal, no

inducía la liberación de TNF- α o interleucina-1 beta (IL-1 β), pero sí la del TGF- β , presentando un perfil global antiinflamatorio. Sin embargo, no todas las bacterias probióticas tienen un efecto antiinflamatorio. Por ejemplo, *Lactobacillus sakei*, ejerce un rol proinflamatorio similar al de *Escherichia coli* en la liberación de citoquinas de acuerdo a reportes publicados (32).

Se ha determinado que las concentraciones circulantes de IL-6 y TNF- α están significativamente elevadas en ancianos sarcopénicos, al igual que concentraciones de PCR que aumentan el riesgo de pérdida de masa muscular, jugando un rol predictor en la morbi-mortalidad del adulto mayor (34). Esto significa que la salud de la MI es fundamental para prevenir y tratar las enfermedades asociadas al estado infamatorio, como es el caso de la sarcopenia en pacientes mayores con EP.

Sin embargo, un meta-análisis publicado en el 2019 que evaluó 10 estudios controlados aleatorizados, el cual buscaba confirmar el beneficio de la terapia con prebióticos y probióticos impulsada por MI en la respuesta inflamatoria en adultos mayores, concluyó que los estudios disponibles no logran una respuesta antiinflamatoria en el envejecimiento, resaltando las evidencias controvertidas (35).

La mayoría de los estudios se centran en el estado inflamatorio intestinal y cómo los probióticos pueden ser una terapia para las enfermedades intestinales, pero escasos son las publicaciones sobre el poder que puede tener la MI en el estado inflamatorio crónico de bajo grado y su relación con el origen de la sarcopenia en pacientes con EP.

En un futuro no muy lejano, la MI será parte del tratamiento fundamental de muchas enfermedades ya que su rol antiinflamatorio resulta de gran utilidad en prevención del

deterioro muscular severo en pacientes con EP, y probablemente en otras enfermedades como el Alzheimer (36,37).

La inflamación asociada a MI no es el único mecanismo por el cual se puede producir sarcopenia en adultos mayores con EP, existirían rutas metabólicas que podrían explicar el eje intestino-musculo, como la “vía de señalización miostatina/activina”, la “vía de señalización IGF1/PI3K/AKT/mTOR”, que resulta suprimida, la “vía de señalización NF- κ B” o la “vía de señalización FOXO” (38).

Para Siddharth J *et al* (2017), *Sutterella spp.* hallada en la MI de ratas, confirma una ecología microbiana que contribuye al fenotipo envejecido, reduciendo la influencia positiva de *Barnesiella spp.* en la masa muscular. Además, actuaría alterando la digestión de hidratos de carbono y lípidos, y reduciendo la síntesis de vitamina B12 y folatos resultando un entorno pro-inflamatorio que contribuye al fenotipo sarcopénico (24).

Se ha demostrado que los metabolitos provenientes de la MI, tales como la vitamina B12, el ácido fólico, el triptófano y los ácidos grasos de cadena corta (AGCC) pueden actuar como nutrientes moduladores de la musculatura (39), fomentando la oxidación de los ácidos grasos, mejorando la bioenergética muscular (40), promoviendo la remodelación del músculo y limitando la miosteatosi (41).

La MI resulta de especial relevancia para comprender la patogénesis de la enfermedad, y quizás en un futuro sea la pieza clave para encontrar el origen y tratamiento de la EP; y por otro lado, para mejorar aspectos no motores como la sarcopenia y el estreñimiento. Actualmente la sarcopenia es una enfermedad que por sí sola favorece a la severidad de la EP, deteriora la calidad de vida, funcionalidad y promueve la

fragilidad en adultos mayores (15,42-45). Se ha visto que los cambios en la MI podrían estar asociados a la fragilidad y sarcopenia en el grupo etario de adultos mayores. Un estudio realizado a 18 adultos mayores determinó que existe un agotamiento de las bacterias *Slackia spp.* y *Eubacterium spp.* en personas con fragilidad y sarcopenia. Sin embargo, no se encontraron diferencias en cuanto a la diversidad al compararlos con grupo control (40).

Teniendo en cuenta lo anteriormente expuesto en esta revisión, la modulación de la MI es clave y fundamental en la calidad de la alimentación. Debemos aportar alimentos ricos en fibra prebiótica que favorezca el crecimiento de la bacteria intestinal y mejore la fuerza y composición muscular (42-44), pero además debemos considerar dietas antiinflamatorias y protectoras de la mucosa intestinal (45), que sumado a un adecuado aporte de proteínas, permitirá el fortalecimiento y mantenimiento de la masa muscular (45).

La principal limitación de este estudio fue sin duda la escasez de investigaciones halladas referentes a la temática, dejando ver el vacío de conocimiento existente. A pesar de realizar una búsqueda exhaustiva de información sobre la relación que existe entre MI y la sarcopenia en personas mayores con EP, muy poca evidencia pudo ser recuperada. En su mayoría los estudios no están enfocados en la enfermedad o específicamente a ella. Sin embargo, las referencias hacen pensar que la relación que existe entre la MI y sarcopenia en pacientes con EP es la activación del estado inflamatorio, que deriva de la interacción de las bacterias intestinales con el sistema inmunológico. Sistema que además se encontraría deteriorado con el envejecimiento potenciando aún más el deterioro muscular. Es posible que si se

trabaja en evitar la disbiosis intestinal, se evitará el aumento en la permeabilidad, absorción de productos microbianos como los lipopolisacáridos y la sobre-exageración del sistema inmunológico desencadenante de los procesos inflamatorios frente a la exposición de estos metabolitos o colonización de bacterias patógenas producto de la disbiosis intestinal (41). Por último, se hace necesario investigar más sobre sarcopenia en pacientes que padecen la enfermedad de Parkinson, y determinar los principales mecanismos involucrados, ya que la evidencia actual menciona que es factor de severidad de la enfermedad que impacta significativamente en la calidad de vida de las personas que padecen la enfermedad.

Referencias

1. Leiva AM, Martínez-Sanguinetti MA, Troncoso-Pantoja C, Nazar G, Petermann-Rocha F, Celis-Morales C. Parkinson's Disease in Chile: Highest Prevalence in Latin America. Vol. 147, Revista Medica de Chile. Sociedad Medica de Santiago; 2019. p. 535–6.
2. Ray Dorsey E, Elbaz A, Nichols E, Abd-Allah F, Abdelalim A, Adsuar JC, et al. Global, regional, and national burden of Parkinson's disease, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol*. 2018 Nov 1;17(11):939–53.
3. Burgos R, Bretón I, Cereda E, Desport JC, Dziewas R, Genton L, et al. ESPEN guideline clinical nutrition in neurology. *Clin Nutr*. 2018;37(1):354–96.
4. Masanés Torán F, Navarro López M, Sacanella Meseguer E, López Soto A. ¿Qué es la sarcopenia? *Semin la Fund Esp Reumatol*. 2010;11(1):14–23.
5. Cruz-Jentoft AJ. Título y publicación originales: Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis / Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing*. 2010;39:412–23.
6. Vetrano DL, Pisciotta MS, Laudio A, Lo Monaco MR, Onder G, Brandi V, et al. Sarcopenia in Parkinson Disease: Comparison of Different Criteria and Association With Disease Severity. *J Am Med Dir Assoc* [Internet]. 2018;19(6):523–7. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2017.12.005>
7. Drey M, Hasmann SE, Krenovsky JP, Hobert MA, Straub S, Elshehabi M, et al. Associations between early markers of Parkinson's disease and sarcopenia. *Front Aging Neurosci*. 2017;9(MAR):1–5.
8. Icaza-Chávez ME. Gut microbiota in health and disease. Vol. 78, Revista de Gastroenterología de Mexico. Asociación Mexicana de Gastroenterología; 2013. p. 240–8.
9. Sampson TR, Debelius JW, Thron T, Janssen S, Shastri GG, Ilhan ZE, et al. Gut Microbiota Regulate Motor Deficits and Neuroinflammation in a Model of Parkinson's Disease. *Cell*. 2016;167(6):1469–1480.e12.
10. Información sobre la Microbiota Intestinal - Gut Microbiota for Health [Internet]. [cited 2020 Feb 12]. Available from: <https://www.gutmicrobiotaforhealth.com/es/informacion-sobre-microbiota-intestinal/>
11. Perez-Pardo P, Hartog M, Garssen J, Kraneveld AD. Microbes Tickling Your Tummy: the Importance of the Gut-Brain Axis in Parkinson's Disease. *Curr Behav Neurosci Reports*. 2017;4(4):361–8.
12. Sun MF, Shen YQ. Dysbiosis of gut microbiota and microbial metabolites in Parkinson's Disease. *Ageing Res Rev* [Internet]. 2018;45(April):53–61. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.arr.2018.04.004>
13. Castillo-Álvarez F, Marzo-Sola ME. Role of the gut microbiota in the development of various neurological diseases. *Neurologia* [Internet]. 2019; Available from: <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2019.03.017>
14. De Sire R, Rizzatti G, Ingravalle F, Pizzoferrato M, Petito V, Lopetuso L, et al. Skeletal muscle-gut axis: Emerging

- mechanisms of sarcopenia for intestinal and extra intestinal diseases [Internet]. Vol. 64, *Minerva Gastroenterologica e Dietologica*. Edizioni Minerva Medica; 2018 [cited 2020 Feb 12]. p. 351–62. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L625123923>
15. Ticinesi A, Tana C, Nouvenne A, Meschi T. Human gut microbiome: The hypothesis of a gut-muscle axis in the elderly. *Dtsch Z Sportmed*. 2018;69(12):359–65.
 16. Health GMF. Dieta y microbiota intestinal - Gut Microbiota for Health [Internet]. [cited 2021 Feb 7]. Available from: <https://www.gutmicrobiotaforhealth.com/es/sobre-la-microbiota-intestinal/dieta-y-microbiota-intestinal/>
 17. Chavarín Margarita G, Gómez María Del Rocio M. Comunicación bidireccional de la microbiota intestinal en el desarrollo del sistema nervioso central y en la enfermedad de Parkinson. Vol. 22, *Archivos de Neurociencias*. 2018 Feb.
 18. Mckendry J, Breen L, Shad BJ, Greig CA. Muscle morphology and performance in master athletes: A systematic review and meta-analyses. Vol. 45, *Ageing Research Reviews*. Elsevier Ireland Ltd; 2018. p. 62–82.
 19. Gómez Eguílaz M, Ramón Trapero JL, Pérez Martínez L, Blanco JR. El eje microbiota-intestino-cerebro y sus grandes proyecciones. *Rev Neurol*. 2019;68(03):111.
 20. Lionnet A, Leclair-Visonneau L, Neunlist M, Murayama S, Takao M, Adler CH, et al. Does Parkinson's disease start in the gut? *Acta Neuropathol*. 2018;135(1).
 21. Keshavarzian A, Green SJ, Engen PA, Voigt RM, Naqib A, Forsyth CB, et al. Colonic bacterial composition in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2015;30(10):1351–60.
 22. Carmichael O, Lockhart S. Neurotrophins and Brain Imaging Behav Neurosci [Internet]. 2012;(November 2011):289–320. Available from: http://link.springer.com/chapter/10.1007/978-1-4939-9176-5_176
 23. Morita, Yokoyama, Imai, Takeda, Ota, Kawai, et al. Aerobic Exercise Training with Brisk Walking Increases Intestinal Bacteroides in Healthy Elderly Women. *Nutrients* [Internet]. 2019 Apr 17 [cited 2020 Feb 13];11(4):868. Available from: <https://www.mdpi.com/2072-6643/11/4/868>
 24. Siddharth J, Chakrabarti A, Pannérec A, Karaz S, Morin-Rivron D, Masoodi M, et al. Aging and sarcopenia associate with specific interactions between gut microbes, serum biomarkers and host physiology in rats. *Aging (Albany NY)*. 2017 Jul 1;9(7):1698–720.
 25. Beyer I, Mets T, Bautmans I. Chronic low-grade inflammation and age-related sarcopenia. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2012;15(1):12–22.
 26. Picca A, Fanelli F, Calvani R, Mulè G, Pesce V, Sisto A, et al. Gut Dysbiosis and Muscle Aging: Searching for Novel Targets against Sarcopenia. Vol. 2018, *Mediators of Inflammation*. Hindawi Limited; 2018.
 27. H. Wilms, L. Zecca, P. Rosenstiel, J. Sievers, G. Deuschl, R. Lucius. Inflammation in Parkinsons Diseases and Other Neurodegenerative Diseases: Cause and Therapeutic Implications. *Curr Pharm Des*. 2007;13(18):1925–8.
 28. Qiu A-W, Liu Z, Guo J, Peng Y-P. [Relationship between neuroinflammation and neurodegenerative diseases]. *Sheng Li Ke Xue Jin Zhan* [Internet]. 2011 Oct 1 [cited 2020 Feb 12];42(5):353–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22242402>
 29. Schaap LA, Pluijm SMF, Deeg DJH, Visser M. Inflammatory Markers and Loss of Muscle Mass (Sarcopenia) and Strength. *Am J Med*. 2006;119(6).
 30. Bian AL, Hu HY, Rong YD, Wang J, Wang JX, Zhou XZ. A study on relationship between elderly sarcopenia and inflammatory factors IL-6 and TNF- α . *Eur J Med Res*. 2017 Jul 12;22(1).
 31. Morita Y, Jounai K, Sakamoto A, Tomita Y, Sugihara Y, Suzuki H, et al. Long-term intake of *Lactobacillus paracasei* KW3110

- prevents age-related chronic inflammation and retinal cell loss in physiologically aged mice. *Aging (Albany NY)*. 2018 Oct 1;10(10):2723–40.
32. Borrueal N. Interacciones bacterianas con el sistema inmunológico intestinal: inmunomodulación. *Gastroenterol Hepatol*. 2003;26(Supl.1):13–22.
33. Von der Weid T, Bulliard C, Schiffrin EJ. Induction by a lactic acid bacterium of a population of CD4+ T cells with low proliferative capacity that produce transforming growth factor β and interleukin-10. *Clin Diagn Lab Immunol*. 2001;8(4):695–701.
34. Dalle S, Rossmeislova L, Koppo K. The role of inflammation in age-related sarcopenia [Internet]. Vol. 8, *Frontiers in Physiology*. Frontiers Media S.A.; 2017 [cited 2020 Feb 12]. Available from: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fphys.2017.01045/full>
35. Qu H, Zhang Y, Chai H, Gao Z, Shi D. Effects of microbiota-driven therapy on inflammatory responses in elderly individuals: A systematic review and meta-analysis. Cheungpasitporn W, editor. *PLoS One* [Internet]. 2019 Feb 6 [cited 2020 Feb 12];14(2):e0211233. Available from: <http://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0211233>
36. McGeer PL, McGeer EG. Inflammation and neurodegeneration in Parkinson's disease. *Park Relat Disord*. 2004;10(SUPPL. 1):S3.
37. Phani S, Loike JD, Przedborska S. Neurodegeneration and inflammation in Parkinson's disease. *Park Relat Disord* [Internet]. 2012;18(SUPPL. 1):S207–9. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1353-8020\(11\)70064-5](http://dx.doi.org/10.1016/S1353-8020(11)70064-5)
38. De Sire R, Rizzatti G, Ingravalle F, Pizzoferrato M, Petito V, Lopetuso L, et al. Skeletal muscle-gut axis: Emerging mechanisms of sarcopenia for intestinal and extra intestinal diseases. Vol. 64, *Minerva Gastroenterologica e Dietologica*. Edizioni Minerva Medica; 2018. p. 351–62.
39. Shimizu Y. Gut microbiota in common elderly diseases affecting activities of daily living. *World J Gastroenterol*. 2018;24(42):4750–8.
40. Picca A, Ponziani FR, Calvani R, Marini F, Biancolillo A, Coelho-Júnior HJ, et al. Gut Microbial, Inflammatory and Metabolic Signatures in Older People with Physical Frailty and Sarcopenia: Results from the BIOSPHERE Study. *Nutrients* [Internet]. 2019 Dec 26 [cited 2020 Feb 13];12(1):65. Available from: <https://www.mdpi.com/2072-6643/12/1/65>
41. Ticinesi A, Nouvenne A, Cerundolo N, Catania P, Prati B, Tana C, et al. Gut microbiota, muscle mass and function in aging: A focus on physical frailty and sarcopenia. *Nutrients*. 2019 Jul 1;11(7).
42. Buigues C, Fernández-Garrido J, Pruijboom L, Hoogland AJ, Navarro-Martínez R, Martínez-Martínez M, et al. Effect of a prebiotic formulation on frailty syndrome: A randomized, double-blind clinical trial. *Int J Mol Sci*. 2016 Jun 14;17(6).
43. Bischoff SC. Microbiota and aging. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2016;19(1):26–30.
44. Simpson HL, Campbell BJ. Review article: Dietary fibre-microbiota interactions. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015 Jul 1;42(2):158–79.
45. Panickar KS, Jewell DE. The beneficial role of anti-inflammatory dietary ingredients in attenuating markers of chronic low-grade inflammation in aging. *Horm Mol Biol Clin Invest*. 2015;23(2):59–70.

