



**KEMUNGKINAN DAMPAK NEUROPROTEKTIF DARI MAKANAN DAN
MINUMAN FERMENTASI DI USIA TUA: STUDY LITERATURE**

Hendri Maryanto*, Anita Rahmiwati, Misnaniarti, Haerawari Idris

Program Magister Ilmu Kesehatan Masyarakat, Fakultas Kesehatan Masyarakat, Universitas Sriwijaya,
Jl. Masjid Al Gazali, Bukit Lama, Ilir Barat I, Palembang, Sumatera Selatan 30128, Indonesia

[*hendrimaryanto13@gmail.com](mailto:hendrimaryanto13@gmail.com)

ABSTRAK

Beberapa tahun terakhir telah melihat sejumlah besar makalah meneliti peran bakteri usus dalam gangguan neurologis. Antara lain, penuaan terkait dengan modifikasi mikrobioma, yang menunjukkan penurunan kekayaan mikroba. Mempelajari peran makanan fermentasi dalam pencegahan penyakit neurodegeneratif tampaknya bermanfaat, mengingat bahwa konsumsinya meningkatkan permeabilitas usus dan fungsi penghalang. Tujuan artikel ini adalah untuk meninjau literatur untuk menentukan apakah mengkonsumsi makanan dan minuman fermentasi dapat mencegah atau mengobati kerusakan neurologis pada orang dewasa yang lebih tua. Item Pelaporan yang direkomendasikan untuk Tinjauan Sistematis dan Meta-Analisis (PRISMA) pedoman diikuti dalam melaksanakan protocol ditemukan di database Perpustakaan Pubmed, Scopus, dan Cochrane melihat hubungan antara konsumsi produk fermentasi dan penurunan kognitif pada orang dewasa yang lebih tua (22). Dari 465 publikasi yang diidentifikasi hanya 29 artikel yang digunakan. Temuan ini menyiratkan bahwa penurunan insiden demensia terkait dengan konsumsi alkohol rendah hingga sedang serta konsumsi kopi, produk kedelai, dan makanan fermentasi secara teratur secara umum. Konsumsi makanan dan minuman fermentasi secara teratur, baik sendiri atau dalam kombinasi dengan diet, telah terbukti memiliki sifat neuroprotektif dan menunda timbulnya penurunan kognitif pada orang dewasa yang lebih tua.

Kata kunci: diet; makanan dan minuman fermentasi; penyakit alzheimer

***POSSIBLE NEUROPROTECTIVE IMPACT OF FERMENTED FOODS AND
BEVERAGES IN OLD AGE: A LITERATURE STUDY***

ABSTRACT

Recent years have seen a large number of papers examining the role of gut bacteria in neurological disorders. Among other things, aging is associated with modifications of the microbiome, indicating a decrease in microbial richness. Studying the role of fermented foods in the prevention of neurodegenerative diseases seems beneficial, considering that their consumption improves intestinal permeability and barrier function. The purpose of this article is to review the literature to determine whether consuming fermented foods and beverages can prevent or treat neurological damage in older adults. Recommended Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) guidelines were followed in implementing the protocol found in the Pubmed, Scopus, and Cochrane Library databases looking at the association between consumption of fermented products and cognitive decline in older adults (22). From 465 The publications identified used only 29 articles. These findings imply that the reduced incidence of dementia is associated with low to moderate alcohol consumption as well as regular consumption of coffee, soy products, and fermented foods in general. Regular consumption of fermented foods and beverages, either alone or in combination with a diet, has been shown to have neuroprotective properties and delay the onset of cognitive decline in older adults.

Keywords: alzheimer's disease; diet; fermented foods and drinks

PENDAHULUAN

Mikrobiota usus yang sehat bertanggung jawab untuk mensintesis vitamin dan esensial asam amino dan memiliki peran penting dalam integritas struktural usus mukosa memproduksi neuromodulator (Bäckhed et al., 2005), termasuk kolin yang diturunkan dari bakteri, triptofan (Singh et al., 2017), hormon yang dilepaskan usus seperti ghrelin atau leptin dan asam lemak rantai pendek (SCFA) seperti butirat, asetat, dan propionate (Bernardi et al., 2020; Zhu et al., 2020). Metabolit ini merupakan sumber energi dan faktor trofik untuk sel-sel epitel usus, dan dengan demikian memperkuat mukosa penghalang, tetapi juga penting dalam regulasi koloni sel T regulator (Treg), mendukung hipotesis tindakan mereka di otak (Fung et al., 2017; Silva et al., 2020).

Baru-baru ini, peran mikrobiota usus dalam sistem saraf pusat, melalui sumbu usus-otak mikrobiota, telah terungkap (Dahiya & Nigam, 2023). Neuron dalam sistem saraf enterik berinteraksi langsung dengan neurokimia yang diproduksi oleh mikrobiota usus, sehingga mempengaruhi sinyal ke sistem saraf pusat (Sharma et al., 2021). Dysbiosis dan beberapa metabolit mikroba terlibat dalam berbagai penyakit, seperti penyakit radang usus, diabetes mellitus tipe 1 dan tipe 2, hati berlemak, metabolic sindrom, obesitas, penyakit kardiovaskular, kolorektal dan payudara kanker, karsinoma hepatoseluler, asma, osteoporosis, sarkopenia, stroke aterosklerotik, dan gangguan peradangan saraf, dan pada penyakit neurodegeneratif, seperti penyakit Alzheimer, penyakit Parkinson, demensia vaskular, fibromyalgia, gangguan spektrum autisme, dan depresi (Clos-Garcia et al., 2019; Minerbi et al., 2019). Kondisi seperti usia, bahan kimia (antibiotik, tembakau, dll), stres, dan kebiasaan makan, antara lain, mengubah komposisi usus mikrobiota, menghasilkan perubahan pada tingkat sistem kekebalan tubuh. Perubahan ini disebabkan oleh peningkatan permeabilitas usus dan sawar darah-otak, yang mengarah ke respons inflamasi kronis (Tomova et al., 2019; Veronica Witte et al., 2014).

Diusulkan bahwa proses inflamasi sistematis dapat efek peradangan pada sistem saraf pusat oleh aktivasi mikroglial, sitokin, astrosit, neurotransmitter (serotonin, dopamin, noradrenalin, dan asam γ -aminobutyric), dan mengubah asam lemak rantai pendek (SCFA) yang disekresikan oleh bakteri, atau perubahan aktivitas neuron enterik yang terdeteksi oleh saraf vagus (Rogers et al., 2016; Sharma et al., 2021). Akumulasi lipid dalam glia adalah karakteristik patologis penyakit Alzheimer (Stelzma et al., 1995). Gen APOE mengkode protein transporter lipid yang berfungsi sebagai ligan untuk reseptor membrane yang memediasi penyerapan lipoprotein (Innerarity et al., 1978; Sienski et al., 2021). Gen manusia yang mengkode APOE memiliki tiga isoform yang berbeda dengan dua asam amino: +3 (APOE3), +4 (APOE4) dan +2 (APOE2) (McIntosh et al., 2012). Yang paling banyak divalidasi faktor risiko untuk mengembangkan bentuk akhir penyakit Alzheimer adalah adanya alel E4 dari gen APOE (APOE4) (Strittmatter et al., 1993). Pada pembawa APOE4, pembentukan plak meningkat karena oksidasi apolipoprotein E dan mengikat beta-amiloid (Strittmatter et al., 1993). APOE4 mengurangi usia onset dan meningkatkan risiko pengembangan penyakit dengan memodulasi beberapa jalur yang berkontribusi pada pengembangan patogenesis ini, termasuk metabolisme lipid dan transportasi (Sienski et al., 2021). Keberadaan telah ditunjukkan dari perubahan metabolisme dalam demensia dan peran protektif metabolit makanan tertentu dalam penuaan kognitif (Sienski et al., 2021).

Mempertimbangkan peran keseimbangan mikrobioma dalam penyakit neurologis dan bahwa banyak proses patologis membutuhkan banyak sebelum penurunan kognitif muncul, tampaknya penting untuk melindungi stabilitasnya. Ada beberapa strategi untuk menangkai dysbiosis usus, seperti transplantasi mikrobiota tinja (Baldi et al., 2021). Namun, manajemen diet adalah cara yang lebih sederhana untuk mengatasi ketidakseimbangan dalam mikrobiota, dan konsumsi

fermentasi makanan dan minuman menghasilkan perbaikan yang signifikan dalam usus permeabilitas dan fungsi penghalang (Yanwen Low et al., 2019).

Fermentasi secara tradisional digunakan sebagai metode biologis pengawetan makanan. Makanan dan minuman fermentasi didefinisikan sebagai yang disiapkan menggunakan mikroorganisme bakteri, ragi, dan jamur dan tindakan enzimatis untuk mengubah komponennya menjadi berbagai produk akhir fermentasi. Jenis fermentasi tergantung pada produk akhir. Karena manfaat kesehatannya, makanan fermentasi dianggap sebagai makanan fungsional. Proses fermentasi mikroba mengubah substrat makanan menjadi lebih kaya nutrisi dan fungsional produk, menghasilkan mikroorganisme fungsional (probiotik), substrat yang meningkatkan pertumbuhan bakteri menguntungkan di usus (prebiotik) dan komponen bioaktif (biogenik). Zat-zat ini bekerja di saluran pencernaan dengan memodifikasi mikrobiota, mempengaruhi translokasi endotoksin eksogen dan aktivasi kekebalan berikutnya, dan mempromosikan nutrisi tuan rumah (Aslam et al., 2020).

Ketika diberikan dalam jumlah yang cukup, probiotik dapat memberikan manfaat kesehatan bagi tuan rumah dengan memulihkan mikrobiota dan mempertahankan homeostasis kekebalan tubuh (Reid et al., 2010). Beberapa probiotik, dikenal sebagai probiotik otak atau psikobiotik, mengatur neurotransmiter seperti serotonin, gamma-aminobutyric acid (GABA), glutamat dan faktor neurotropik yang diturunkan dari otak (BDNF) dalam pembelajaran, memori, suasana hati, dan proses kognitif lainnya (Perez-Pardo et al., 2017). Yang paling umum bakteri probiotik yang saat ini digunakan adalah perwakilan dari *Lactobacilli*, *Enterococci*, *Bifidobacteria*, ragi dan campuran bakteri (Varankovich et al., 2015). Prebiotik adalah substrat yang tidak dapat dicerna yang menjadi tuan rumah mikroorganisme digunakan untuk memberikan manfaat kesehatan. Tiga senyawa prebiotik yang paling penting adalah polisakarida inulin, fructooligosaccharides (FOS) yang berasal dari berbagai tanaman atau sukrosa, dan galactooligosaccharides (GOS). Substrat ini hadir dalam berbagai makanan fermentasi, menjadikannya makanan simbiosis (dengan efek probiotik dan prebiotik), seperti keju cheddar, gouda dan parmesan, asinan kubis (kubis fermentasi), kimchi (acar Korea yang terbuat dari lobak dan kubis), kefir, yogurt, kombucha, tempe (terbuat dari kedelai fermentasi), miso (pasta kedelai fermentasi), kecap asin dan cuka sari apel (Binns, 2013). Karena banyaknya kombinasi makanan-mikroba (*Acetobacter*, *Leuconostoc*, *Lactobacillus*, *Streptococcus*, dll.), Kami menemukan berbagai jenis makanan dan minuman fermentasi (Marco et al., 2017). Dalam ulasan ini, kami merangkum hasil yang diperoleh untuk kinerja kognitif pada individu usia lanjut setelah konsumsi produk fermentasi.

METODE

Pencarian literatur

Ulasan ini dilakukan sesuai dengan Preferred Item Pelaporan untuk Tinjauan Sistematis dan Meta-Analisis (PRISMA) pedoman (Moher et al., 2016). Artikel yang termasuk dalam ulasan ini dipilih dari database Perpustakaan PUBMED, SCOPUS, dan Cochrane, terbatas pada bahasa Spanyol dan Inggris. Beberapa pencarian dilakukan pada bulan 10 November 2023 (tepat sebelum analisis akhir hasil, untuk memasukkan kemungkinan artikel baru). Kami juga menyertakan artikel dari penelusuran manual. Kami menggunakan istilah Medical Subject Headings (Mesh) untuk pencarian PUBMED dan operator Boolean untuk semua database. Pencarian mengikuti strategi PICO: populasi (Tua); intervensi (Bir ATAU Keju ATAU Koumiss ATAU Buttermilk ATAU Kefir ATAU Yogurt ATAU "Produk susu berbudaya" ATAU "Makanan kedelai" ATAU "Anggur" ATAU "Makanan dan minuman fermentasi" ATAU "Kombucha teh" ATAU "Minuman fermentasi" ATAU "Makanan fermentasi" ATAU "Makanan berbudaya" ATAU "Produk susu fermentasi"); dan hasil ("Gangguan Memori"

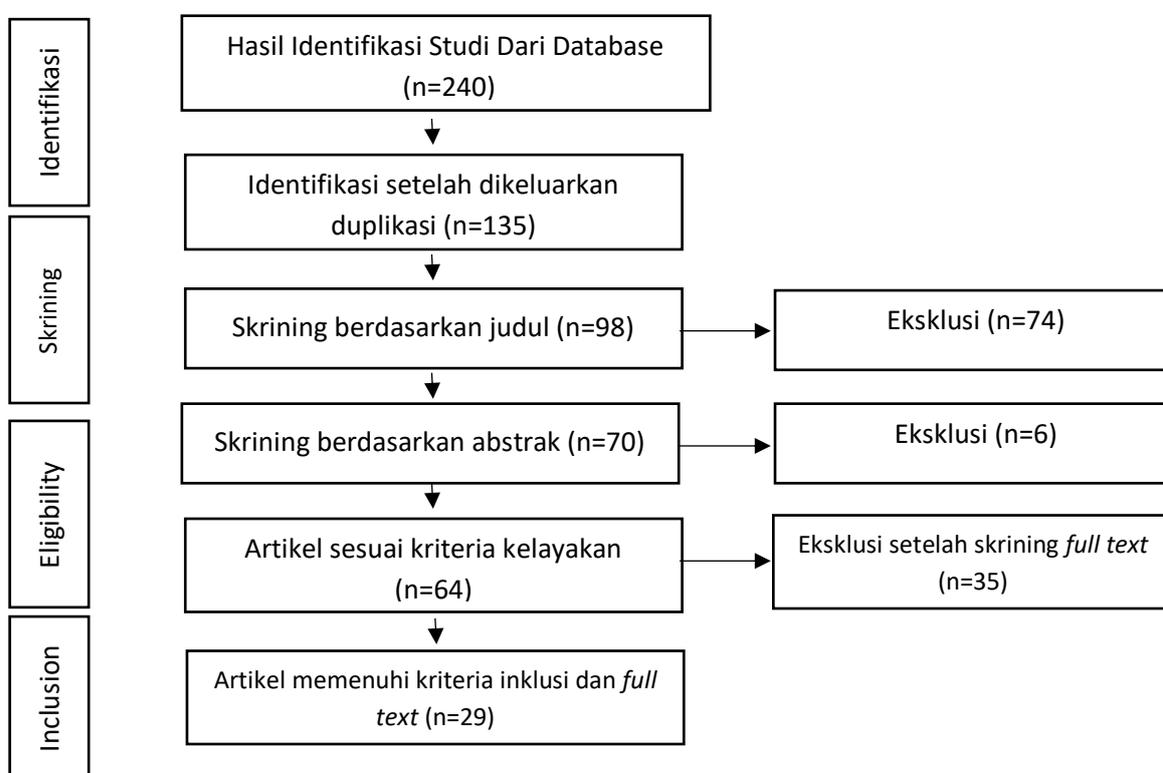
ATAU "Penyakit Alzheimer" ATAU Demensia ATAU "Gangguan neurokognitif" ATAU "Disfungsi kognitif" ATAU "Penuaan kognitif" ATAU "Status mental dan tes demensia" ATAU "Cacat intelektual" ATAU "Ketidakmampuan belajar").

Kriteria inklusi dan eksklusi

Studi yang termasuk dalam ulasan ini adalah studi cross-sectional, kohort, dan kasus-kontrol. Kriteria inklusi tersedia artikel teks lengkap, dilakukan pada individu lanjut usia (65 tahun atau lebih) dengan kognisi yang dipertahankan di evaluasi kognitif awal, yang menyelidiki hubungan antara konsumsi makanan atau minuman fermentasi (termasuk alkohol (anggur dan bir); produk susu fermentasi; Kombucha, teh fermentasi atau semi-fermentasi; makanan berbasis kedelai; dan kopi dan kakao, tetapi bukan suplemen) dan disfungsi kognitif (demensia atau penyakit Alzheimer) sebagai hasil pertama. Kriteria pengecualian diterapkan pada pekerjaan yang dilakukan pada hewan atau pada orang yang mengalami gangguan kognitif pada awal penelitian dan berusia di bawah 65 tahun. Kami juga mengecualikan artikel dalam bahasa selain bahasa Inggris dan Spanyol (Wells et al., 2015).

Pemilihan studi dan ekstraksi data

Para penulis secara independen memilih dan menghapus studi duplikat, menggunakan Mendeley sebagai database. Judul dan abstrak (pada langkah pertama) dan teks lengkap (dalam satu detik) dari sisanya studi disaring sesuai dengan kriteria inklusi. Para penulis mengekstrak data dari studi yang disertakan secara independen. Jumlah studi yang disertakan dan dikecualikan dan proses seleksi. Dari dokumen yang disertakan, penulis mengekstrak jumlah, jenis kelamin, dan usia peserta, karakteristik dan durasi intervensi, ukuran hasil, dan hasil yang diperoleh.



Tabel Prisma (Humana Dietética, 2014)

Risiko bias

Para penulis secara mandiri melakukan seleksi makalah, ekstraksi data, dan analisisnya. Kami menggunakan Skala Newcastle-Ottawa (Wells et al., 2015) untuk menilai kualitas kohort dan

studi kasus-kontrol dan bentuk adaptasi dari Newcastle-Ottawa Skala untuk studi cross-sectional (Herzog et al., 2013), memeriksa karakteristik seperti sebagai pengacakan dan membutuhkan.

HASIL

Pilihan studi

Artikel yang termasuk dalam ulasan ini dikumpulkan dari database PUBMED (24), SCOPUS (383), dan Cochrane Library (Varankovich et al., 2015). Kami melampirkan 12 studi lagi dari tinjauan manual bibliografi artikel yang disertakan. Dari 465 artikel ini, duplikat (6) dan beberapa makalah setelah membaca judul dan abstrak (395) dihapus. Dari 64 artikel yang dipilih dari teks utama, 35 ditolak sesuai dengan kriteria pengecualian. Akhirnya, kami memilih 29 artikel untuk dimasukkan dalam tinjauan sistematis ini. Studi termasuk menganalisis hubungan antara Gangguan kognitif dan konsumsi alkohol (Yanwen Low et al., 2019), kopi (Fischer et al., 2018), kakao dan makanan berbasis kedelai. Beberapa artikel ini mempelajari Efek pada kognisi makanan dan minuman fermentasi sebagai bagian dari diet dan akan dibahas dalam bagian terpisah (Huang et al., 2002).

Karakteristik studi

Dari 29 studi yang dipilih, 22 adalah studi kohort, 4 kasus-kontrol dan studi cross-sectional. Semua artikel diterbitkan dalam bahasa Inggris (Ogunniyi et al., 2006; Tarja, 2005). Kemungkinan melakukan meta-analisis ditolak karena heterogenitas data yang tinggi. Kami menemukan banyak perbedaan dalam artikel yang disertakan dalam aspek klinis (peserta: jumlah, jenis kelamin, usia; intervensi: konsumsi anggur, bir, atau alkohol secara umum, makanan individu atau terintegrasi dalam diet, dll.); metodologi (desain studi dan risiko bias); dan proses statistik (berbeda analisis statistik). Untuk mengevaluasi kualitas artikel ini, kami menggunakan Skala Ottawa Newcastle (Herzog et al., 2013; Wells et al., 2015). Semua artikel yang termasuk dalam ulasan ini mencetak setidaknya 7 poin pada Skala Newcastle-Ottawa. Informasi tentang desain, kualitas, dan intervensi. Untuk menentukan kinerja kognitif, hasilnya langkah-langkah diperiksa secara neuropsikologis dan klinis, termasuk pemindaian MRI otak (Gu et al., 2014) dengan mempertimbangkan aspek anatomi seperti ukuran volume otak total, putih pelestarian materi atau aliran darah otak-dan biasa divalidasi skala kognitif untuk menilai berbagai domain kognisi (kemampuan kognitif umum, memori episodik, memori semantik, memori kerja, memori verbal, dll.), Seperti kondisi mental mini pemeriksaan (MMSE), wawancara terstruktur untuk diagnosis demensia jenis penyakit Alzheimer (SIDAM), diagnostic dan manual statistik gangguan mental (DSM) dan variasinya, kuesioner status mental portabel singkat (SPMSQ), Nasional Institut Gangguan Neurologis dan Komunikatif dan Stroke (NINCDS), skala penilaian demensia klinis (CDR), dan Konsorsium untuk Membuat Registry untuk Penyakit Alzheimer (CERAD) tes, dll (Yanwen Low et al., 2019).
Konsumsi produk fermentasi dan

Fungsi kognitif

Efek dari konsumsi produk fermentasi baik sebagai item individual (Yanwen Low et al., 2019) atau diintegrasikan ke dalam diet dianalisis dalam artikel yang disertakan. Untuk menghindari kemungkinan kebingungan karena interaksi makanan, studi dalam kategori yang terakhir memiliki telah dikeluarkan dari analisis keseluruhan dan akan dibahas di bagian terpisah (Tillisch et al., 2013).

Konsumsi alkohol

Konsumsi alkohol – terutama anggur dan bir – diperiksa oleh sebagian besar artikel yang termasuk dalam ulasan ini (Fischer et al., 2018). Hasil utama yang diperoleh, dan nilai

statistiknya. Untuk memfasilitasi perbandingan antara hasil yang berbeda, kami telah mengubah jumlah asupan alkohol menjadi gram etanol. Dalam artikel-artikel di mana asupan etanol tidak ditentukan dalam g, konversi dilakukan sehingga 1 minuman (5 ons anggur, 12 ons bir, atau 1,5 ons minuman keras) setara dengan 14 g alkohol (Cook, 1994). Artikel yang ditinjau telah menemukan beberapa efek kognitif yang menguntungkan setelah konsumsi alkohol rendah-sedang (1 minuman / bulan 4 minuman/hari) (50–58, 60, 61, 63–71, 77). Hanya dalam satu kasus tidak ada manfaat kognitif yang diamati, tetapi reproduksi visual yang lebih buruk dilaporkan setelah konsumsi 8,43 g alkohol / hari (<1 minuman / hari) (Huang et al., 2002). Efek menguntungkan ini menghilang pada pembawa alel APOE4 (Fischer et al., 2018) meskipun peningkatan ukuran volume otak total diamati di dalamnya (51). Alkohol berat atau pesta konsumsi dikaitkan dengan peningkatan risiko gangguan kognitif, terutama pada wanita (Cervilla et al., 2000)

Ketika stratifikasi berdasarkan gender, beberapa kontroversi terungkap. Sementara beberapa menemukan efek perlindungan alkohol secara umum (Hébert et al., 2000), dan untuk anggur dan bir pada wanita, yang lain mengaitkan konsumsi anggur pada wanita dengan peningkatan risiko penyakit Alzheimer atau penurunan memori atau, dalam kasus bir, dengan gangguan fungsional (68), sehingga penelitian lebih lanjut diperlukan (Fischer et al., 2018). Analisis spesifik dari efek konsumsi anggur telah menunjukkan bahwa konsumsi moderat (dari 1 minuman per hari hingga 4) dapat mengurangi risiko demensia dan / atau penyakit Alzheimer dan meningkatkan fungsi kognitif (Fischer et al., 2018) meningkatkan kemampuan memori pada wanita dan kemampuan verbal pada pria dan wanita, dan menghasilkan volume otak total yang lebih besar (<2 minuman / hari pada pria dan <1 minuman / hari pada wanita) (Gu et al., 2014). Namun, satu studi menunjukkan hasil kognitif yang tidak menguntungkan, tetapi pelestarian materi putih yang lebih baik dan meningkatkan aliran darah otak (Engelhart et al., 2022).

Sehubungan dengan anggur putih, asupan yang lebih tinggi (>1 minuman / hari) secara signifikan terkait dengan insiden penyakit Alzheimer yang lebih tinggi pada pembawa alel APOE4 (Fischer et al., 2018). Meskipun beberapa hasil tidak signifikan secara statistik, konsumsi bir moderat (1-3 minuman / hari) dikaitkan dengan volume otak yang lebih besar (Gu et al., 2014) dan kecenderungan ke arah efek neuroprotektif untuk demensia (Hébert et al., 2000), tetapi juga dikaitkan dengan kemampuan verbal yang lebih buruk pada pria (Hébert et al., 2000). Mengenai perlindungan terhadap penyakit Alzheimer, beberapa menganggap bir memiliki efek perlindungan dan yang lainnya tidak. Banyak artikel yang diulas juga menemukan manfaat kognitif mengikuti konsumsi minuman keras dalam jumlah rendah-sedang (Gu et al., 2014), seperti kinerja memori pada pria, peningkatan gangguan kognitif (Hébert et al., 2000) dan kecenderungan untuk meningkatkan volume otak total (Cervilla et al., 2000).

Asupan kopi dan kakao

Efek dari asupan kopi dan cokelat. Konsumsi teh dikeluarkan ketika penelitian ini dengan teh non-fermentasi, jenis yang digunakan tidak ditentukan, atau konsumsi teh diintegrasikan ke dalam diet (Shen et al., 2014). Jika data diizinkan, dan untuk memfasilitasi perbandingan antara hasil yang berbeda, kami memperkirakan kandungan kafein (miligram / unit standar) sebagai 115 mg untuk kopi biasa dan 6 mg untuk cokelat (Cook, 1994). Semua hasil yang dianalisis setuju bahwa konsumsi harian setidaknya satu cangkir kopi berkorelasi dengan kinerja kognitif yang lebih baik (Fischer et al., 2018). Pelestarian bilateral yang lebih baik materi putih dalam ($p < 0,05$) dan aliran darah otak pada subjek lansia yang stabil secara kognitif ($p < 0,05$) juga diamati pada MRI, dengan peningkatan konsumsi hingga 5-6 cangkir (52). Namun, peran neuroprotektif cokelat kurang jelas dalam artikel yang diulas (52, 58).

Konsumsi makanan fermentasi lainnya dan Minuman

Konsumsi harian makanan berbasis kedelai berbanding terbalik dengan gangguan kognitif [OR (95% CI) = 0,45 (0,25-0,81); $p < 0,01$]. Hasil menguntungkan yang sama diperoleh ketika produk kedelai diintegrasikan ke dalam makanan (Wang et al., 2015). Di sisi lain, asupan makanan penutup susu dan es krim yang lebih tinggi dikaitkan dengan kemungkinan gangguan kognitif yang lebih tinggi [OR (95% CI) = 1,33 (1,07-1,65); $p = 0,01$] (Hayden et al., 2017).

Produk fermentasi diintegrasikan ke dalam makanan

Ketika makanan dan minuman fermentasi diintegrasikan ke dalam tipe Mediterania atau ke dalam diet MIND Intervensi untuk keterlambatan neurodegeneratif terintegrasi untuk diet Mediterania dan DASH (pendekatan diet untuk hipertensi sistolik) tingkat gangguan kognitif menurun [$b = 0,014$, SEE = 0,0004, $p = 0,0004$; (75): $b = 0,0092$; $p < 0,0001$] (Leblhuber et al., 2018). Pola diet lainnya termasuk makanan fermentasi dan minuman seperti produk kedelai, minuman beralkohol, kopi, dll secara signifikan terkait dengan kinerja kognitif yang lebih baik $\text{badjusted} = 0,41$ (95% CI):0, 17-0, 65; $p < 0,001$] dan terhadap penurunan ingatan memori logis [$b = 0,18$ (95% CI):0, 02-0, 33; $p = 0,03$]. Penurunan memori-recall logis juga meningkat pada APOE4-carrier [OR (95% CI) = 0,71 (0,41-1,24); $p = 0,23$] dan non-carrier [b (95% CI) = 0,18 (0,02-0,33); $p = 0,03$] dengan pola diet kaya makanan fermentasi. (Vogt et al., 2017)

Penelitian tentang asupan polifenol optimal untuk mengurangi risiko demensia dan penyakit Alzheimer sebesar 50% mengusulkan pola diet (termasuk untuk pembawa APOE4) yang mencakup berbagai produk fermentasi [demensia: HR (95% CI) = 0,57 (0,37-0,86); $p = 0,016$; AD: SDM (95% CI) = 0,54 (0,32-0,93); $p = 0,045$] (Pistollato et al., 2016). Selain itu, mempelajari hubungan metabolit terkait diet dengan gangguan kognitif menunjukkan dua dari tiga biomarker asupan kopi berbanding terbalik (atractyligenin glucuronide [OR = 0,72] dan cyclo (leucyl-prolyl) [OR = 0,68]), tetapi bukan biomarker kafein [OR = 1,75]. Cyclo (prolyl-valyl) metabolit ditemukan dalam cokelat dan makanan fermentasi lainnya, misalnya, bir, roti, keju cheddar, kakao, kopi, anggur, yogurt Yunani dan ion tak dikenal yang sangat berkorelasi dengan asupan anggur merah dan alkohol [OR = 0,69] juga berbanding terbalik dengan kognitif gangguan (Yanwen Low et al., 2019).

PEMBAHASAN

Diet semakin banyak digunakan sebagai metode pencegahan penyakit dan menunda penuaan. Penggunaan makanan fermentasi berasal dari zaman prasejarah, tetapi temuan tentang manfaat diet ini pada mikrobiota usus relatif baru. Hubungan antara mikrobiota usus dan sistem kekebalan tubuh dan saraf telah dipelajari secara luas, dan Implikasi makanan fermentasi untuk kinerja proses mental, seperti pada demensia atau penyakit Alzheimer, mulai dianalisis. Untuk alasan ini, dan mengingat bahwa ini adalah makanan konsumsi sehari-hari, tampaknya perlu untuk mengumpulkan dan menganalisis semua informasi yang ada tentang orang tua.

Kekuatan dan kelemahan ini resensi

Keterbatasan utama yang dihadapi dalam melakukan tinjauan ini adalah perbedaan informasi yang diberikan oleh artikel. Sulit untuk membandingkan hasil yang diperoleh dalam populasi yang berbeda, dengan kovariat yang berbeda, dan menggunakan metodologi yang berbeda. Upaya dilakukan untuk memecahkan masalah ini dengan mengubah asupan minuman fermentasi (jumlah dalam bentuk minuman, cangkir, ons, suntikan, atau frekuensi asupan) ke ukuran standar (mg / hari atau g / hari). Selain itu, kovariat untuk elemen yang berbeda beragam dan mungkin menjadi sangat signifikan; Misalnya, dalam kasus tembakau, yang dikaitkan tidak hanya dengan mikrobiota usus yang berubah tetapi juga dengan peradangan usus (Quigley, 2017). Variabel dalam makalah disesuaikan dengan model ini untuk memecahkan masalah ini.

Definisi yang digunakan untuk subjek lansia adalah seseorang yang berusia 65 tahun atau lebih, tetapi mungkin rentang usia seharusnya diperluas ke mereka yang berusia di bawah ini, karena, seperti yang telah kita lihat, efek pencegahan dari produk fermentasi akan terjadi dalam jangka panjang. Sehubungan dengan risiko bias, ulasan ini mengikuti item pelaporan pilihan untuk tinjauan sistematis dan metaanalisis (PRISMA) pedoman (Moher et al., 2016) dan penulis secara independent melakukan pemilihan artikel, ekstraksi data, analisis dan menilai kualitas artikel yang disertakan menggunakan skala Newcastle-Ottawa (McIntosh et al., 2012). Semua makalah yang dipilih mencapai kualitas minimum kriteria – yaitu, 7 poin pada skala NOS (Strittmatter et al., 1993). Pekerjaan ini terdiri dari tinjauan komprehensif pengetahuan saat ini tentang penggunaan neuroprotektif makanan dan minuman fermentasi. Kekuatan penting adalah bahwa protokol yang digunakan untuk melaksanakannya terdaftar dan disetujui oleh International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO) sebagai CRD42021250921 (47).

Pentingnya mikrobiota usus yang sehat

Mikrobiota usus sangat penting untuk menjaga integritas struktural mukosa usus dan sistem kekebalan tubuh, tetapi beberapa penyakit dapat mengganggu komposisi mikrobiota (Mirzaei et al., 2021; Silva et al., 2020). Keseimbangan dalam mikrobiota usus juga dapat diubah oleh diet, stres, pengobatan antibiotik, penuaan, dan tembakau, di antara faktor-faktor lain. Bakteri patogen dan produknya seperti lipopolisakarida (LPS) dapat mengganggu penghalang mukosa usus, meningkatkan permeabilitas sawar darah-otak. Peningkatan permeabilitas penghalang epitel usus menghasilkan invasi berbagai bakteri, virus, dan produk neuroaktif mereka yang mendukung respons neuroinflamasi di otak (Shimizu, 2018). Perubahan komposisi mikrobiota mempengaruhi kesehatan otak karena adanya sumbu otak usus, sistem dua arah kompleks yang melibatkan sistem endokrin, kekebalan tubuh, dan saraf (Shimizu, 2018).

Implikasi penuaan pada mikrobiota usus

Perubahan mikrobioma selama penuaan melibatkan pengurangan keanekaragaman hayati dan metabolit mikroba, yang mengarah ke kronis reaksi inflamasi dan perubahan sistem kekebalan tubuh. Proses ini menghasilkan aktivasi permanen mikroglia yang menghasilkan peradangan kronis dan menyebabkan kerusakan dan kematian neuronal, mungkin dimediasi oleh sitokin (Rogers et al., 2016; Sochocka et al., 2019). Selanjutnya, selama penuaan, mikroglia mengaktifkan astrosit, memperburuk peradangan saraf dan disfungsi penghalang darah otak, mengurangi efisiensinya dalam mencegah masuknya mikroorganisme dan sel-sel lain dan metabolit ke dalam sistem saraf pusat (Pistollato et al., 2016). Selain itu, mikroba usus telah ditemukan mempengaruhi pematangan dan fungsi mikroglia (Shimizu, 2018).

Sumbu usus-otak dalam neurodegenerative Penyakit

Korelasi telah ditemukan antara yang tidak sehat mikrobiota usus dan beberapa inflamasi saraf dan penyakit neurodegeneratif, seperti beberapa jenis demensia dan penyakit Alzheimer. Akhir-akhir ini, hipotesis inflamasi penyakit Alzheimer etiologi mendapat perhatian (Pistollato et al., 2016; Quigley, 2017). Ini melibatkan dysbiosis mikrobiota usus, mulut, dan hidung selama penuaan, menghasilkan respons inflamasi sistematis dan aktivasi mikroglia untuk menguranginya. Komponen yang disekresikan oleh bakteri mengurangi impermeabilitas usus dari waktu ke waktu penghalang, memungkinkan akses ke jaringan limfoid submukosa. Fenomena ini, bersama dengan endapan protein amiloid-beta (Ab) dan protein tau hiperfosforilasi, menghasilkan reaksi inflamasi, yang merusak sawar darah-otak, mempromosikan peradangan saraf dan neurodegenerasi (Thangaleela et al., 2022). Dengan demikian, dysbiosis dalam mikrobiota usus dapat memicu atau meningkatkan penyakit

Alzheimer, dan ada kemungkinan bahwa struktur mikrobiota usus diubah pada penyakit Alzheimer (Pistollato et al., 2016).

Liu et al. mengidentifikasi microbiome pada pasien dengan penyakit Alzheimer dan menemukan keanekaragamannya menurun. Apalagi ini Perbedaan (dan pentingnya) tergantung pada tingkat keparahan neurodegenerasi. Pada individu dengan penyakit Alzheimer, proporsi Firmicutes berkurang secara signifikan, sedangkan itu Proteobacteria, Gammaproteobacteria, Enterobacteriales, dan Enterobacteriaceae meningkat, menunjukkan semakin diperkaya prevalensi dari individu sehat hingga yang mengalami gangguan kognitif ringan dan pasien dengan penyakit Alzheimer (Koblinsky et al., 2023). Kelompok Harach menghasilkan tikus bebas kuman menggunakan tikus APPPS1 sebagai model hewan penyakit Alzheimer (tikus transgenik ganda yang mengekspresikan bentuk mutasi gen untuk manusia protein amiloid (APP) dan presenilin 1) dan menemukan penurunan drastis patologi amiloid serebral bila dibandingkan dengan tikus APP kontrol dengan mikrobiota usus. Selanjutnya, deposit amiloid ini meningkat ketika tikus germline dijajah dengan mikrobiota dari tikus transgenik APP lebih banyak daripada ketika mereka dijajah dengan mikrobiota dari tikus tipe liar (Köbe et al., 2017).

Dalam model tikus lain dari penyakit Alzheimer, mikrobiota usus yang tidak diatur terkait dengan onset dan perkembangan penyakit Alzheimer juga diamati, menunjukkan bahwa dysbiosis dapat terjadi sebelum tanda-tanda klinis yang signifikan muncul, sebagaimana dibuktikan oleh perubahan awal dalam asam lemak rantai pendek, kompatibel dengan peradangan usus (Dimidi et al., 2019). Inefisiensi mikroglia dalam mengurangi deposit amiloid dapat menjelaskan hubungan antara penyakit Alzheimer dan peradangan saraf (Reid et al., 2010). Selanjutnya, bakteri patogen yang ada dalam mikrobiota usus akibat dysbiosis dapat melepaskan amiloid, membentuk endapan amiloid di otak. Ini deposit amiloid mengaktifkan mikroglia, yang gagal menghilangkannya, dan berpartisipasi dalam produksi sitokin proinflamasi, sehingga memperburuk peradangan saraf dan memulai neurodegenerasi (13, 15).

Suplementasi kolin baru-baru ini ditemukan untuk mengembalikan status lipid seluler yang sehat dengan mempromosikan sintesis fosfolipid dalam sel APOE4 in vitro dan bahkan pada astrosit APOE4 manusia (Sienski et al., 2021). Selain itu, wanita dengan genotipe APOE4 memiliki risiko lebih tinggi terkena penyakit Alzheimer dan mereka cenderung mengembangkan kolin kekurangan (Engelhart et al., 2022). Suplementasi dengan citicoline meningkatkan kinerja kognitif, perfusi darah otak, dan pola aktivitas bioelektrik otak pada pasien penyakit Alzheimer (94); Produk fermentasi mengandung kolin, seperti kuman, kedelai, dan susu (93). Selain itu, beberapa penelitian mengaitkan disregulasi serotonin dan kynurenine rute jalur triptofan, karena perubahan mikrobiota, dengan beberapa penyakit neurodegeneratif, termasuk penyakit Alzheimer (Sochocka et al., 2019). Zhu mengusulkan bahwa Asupan triptofan melalui diet mengurangi saraf pusat Peradangan sistem dengan mengurangi aktivitas patogen astrosit dan mikroglial (Zhu et al., 2020) dan percobaan pada tikus dengan multiple sclerosis menunjukkan triptofan diet menjadi neuroprotektif (95). Dalam hal ini, triptofan, dan turunan lainnya di jalur kynurenine (yaitu, kynurenine, asam kynurenic, Niacin, dan nicotinamide) telah ditemukan dalam produk makanan fermentasi: roti, bir, anggur merah, keju putih, yogurt, kefir, dan kakao (Binns, 2013).

Diet fermentasi sebagai pengobatan pencegahan yang mungkin pada penuaan dan penyakit neurodegenerative

Korelasi telah ditemukan antara mikrobiota usus yang tidak sehat dan beberapa penyakit inflamasi saraf dan neurodegeneratif, seperti beberapa jenis demensia dan penyakit Alzheimer (Sochocka et al., 2019). Akhir-akhir ini, hipotesis inflamasi etiologi penyakit Alzheimer

mendapat perhatian (Pistollato et al., 2016; Quigley, 2017). Ini melibatkan dysbiosis mikrobiota usus, mulut, dan hidung selama penuaan, menghasilkan respons inflamasi sistematis dan aktivasi mikroglia untuk mengurangnya. Komponen yang disekresikan oleh bakteri mengurangi dari waktu ke waktu impermeabilitas penghalang usus, memungkinkan akses ke jaringan limfoid submukosa. Fenomena ini, bersama dengan endapan protein amiloid-beta (Ab) dan protein tau hiperfosforilasi, menghasilkan reaksi inflamasi, yang merusak penghalang darah-otak mempromosikan peradangan saraf dan neurodegenerasi (Pistollato et al., 2016; Quigley, 2017). Dengan demikian, dysbiosis dalam mikrobiota usus dapat memicu atau meningkatkan penyakit Alzheimer, dan ada kemungkinan bahwa struktur mikrobiota usus diubah pada penyakit Alzheimer (Pistollato et al., 2016).

Liu et al. mengidentifikasi microbiome pada pasien dengan penyakit Alzheimer dan menemukan keanekaragamannya menurun. Apalagi ini perbedaan (dan pentingnya) tergantung pada tingkat keparahan neurodegenerasi. Pada individu dengan penyakit Alzheimer, proporsi Firmicutes berkurang secara signifikan, sedangkan itu proteobacteria, gammaproteobacteria, Enterobacteriales, dan enterobacteriaceae meningkat, menunjukkan semakin diperkaya prevalensi dari individu sehat hingga yang mengalami gangguan kognitif ringan dan pasien dengan penyakit Alzheimer (Zhang et al., 2023). Kelompok Harach menghasilkan tikus bebas kuman menggunakan tikus APPPS1 sebagai model hewan penyakit Alzheimer (tikus transgenik ganda yang mengekspresikan bentuk mutasi gen untuk manusia protein amiloid (APP) dan presenilin 1) dan menemukan penurunan drastis patologi amiloid serebral bila dibandingkan dengan tikus APP kontrol dengan mikrobiota usus. Selanjutnya, deposit amiloid ini meningkat ketika tikus germline dijajah dengan mikrobiota dari tikus transgenik APP lebih banyak daripada ketika mereka dijajah dengan mikrobiota dari tikus tipe liar (PROSPERO, 2023).

Dalam model tikus lain dari penyakit Alzheimer, mikrobiota usus yang tidak teratur terkait dengan onset dan perkembangan penyakit Alzheimer juga diamati, menunjukkan bahwa dysbiosis dapat terjadi sebelum tanda-tanda klinis yang signifikan muncul, sebagaimana dibuktikan oleh perubahan awal dalam asam lemak rantai pendek, kompatibel dengan peradangan usus (Chandra et al., 2023). Inefisiensi mikroglia dalam mengurangi deposit amiloid dapat menjelaskan hubungan antara penyakit Alzheimer dan peradangan saraf (Quigley, 2017). Selanjutnya, bakteri patogen yang ada dalam mikrobiota usus akibat dysbiosis dapat melepaskan amiloid, membentuk endapan amiloid di otak. Ini deposit amiloid mengaktifkan mikroglia, yang gagal menghilangkannya, dan berpartisipasi dalam produksi sitokin proinflamasi, sehingga memperburuk peradangan saraf dan memulai neurodegenerasi (Pistollato et al., 2016; Sochocka et al., 2019).

Suplementasi kolin baru-baru ini ditemukan untuk mengembalikan status lipid seluler yang sehat dengan mempromosikan sintesis fosfolipid dalam sel APOE4 in vitro dan bahkan pada astrosit APOE4 manusia (Sienski et al., 2021). Selain itu, wanita dengan genotipe APOE4 memiliki risiko lebih tinggi terkena penyakit Alzheimer (91, 92) dan mereka cenderung mengembangkan kolin kekurangan (93). Suplementasi dengan citicoline ditingkatkan kinerja kognitif, perfusi darah otak, dan pola aktivitas bioelektrik otak pada pasien penyakit Alzheimer (94); Produk fermentasi mengandung kolin, seperti kuman, kedelai, dan susu (Stephenson & Willett, 2023). Selain itu, beberapa penelitian mengaitkan disregulasi serotonin dan kynurenine rute triptofan jalur, karena perubahan dalam mikrobiota, dengan beberapa neurodegenerative penyakit, termasuk penyakit Alzheimer (Sochocka et al., 2019). Zhu mengusulkan bahwa asupan triptofan melalui diet mengurangi saraf pusat peradangan sistem dengan mengurangi aktivitas patogen astrosit dan mikroglial (Cervilla et al., 2000) dan percobaan pada tikus dengan multiple sclerosis menunjukkan triptofan diet menjadi neuroprotektif (Oak & Jha, 2019). Dalam

hal ini, triptofan, dan turunan lainnya di jalur kynurenine (yaitu, kynurenine, asam kynurenic, niasin, dan nikotinamida) telah ditemukan dalam produk makanan fermentasi: roti, bir, anggur merah, keju putih, yogurt, kefir, dan kakao (Oak & Jha, 2019).

Diet fermentasi sebagai pengobatan pencegahan yang mungkin pada penuaan dan penyakit neurodegenerative

Penuaan tampaknya bertanggung jawab untuk meningkatkan produksi radikal bebas, meningkatkan stres oksidatif otak, dan untuk mengurangi aktivitas enzim antioksidan pelindung. Sehingga stres oksidatif dan faktor vaskular juga dapat terlibat dalam pengembangan demensia (Fischer et al., 2018). Dalam hal ini, diet kaya vitamin antioksidan telah menunjukkan peningkatan kognitif (Stephenson & Willett, 2023). Selain itu, mengingat bahwa nutrisi dan metabolitnya dapat mengubah komposisi mikrobiota usus, terapi yang berfokus pada diet memulihkan mikrobiota usus seperti diet fermentasi dapat memiliki manfaat dalam proses kognitif (Tillisch et al., 2013). Produk fermentasi kaya akan probiotik dan prebiotik. Probiotik adalah mikroorganisme hidup yang ditemukan secara alami dalam beberapa makanan fermentasi. Dengan mengonsumsi makanan ini, probiotik mencapai usus, membantu menyeimbangkan flora usus dan meningkatkan pencernaan. Prebiotik adalah jenis makanan yang tidak sepenuhnya dicerna oleh tubuh kita tetapi dapat difermentasi oleh bakteri menguntungkan di usus, yang berkontribusi pada pertumbuhan dan perkembangannya. Aktivitas di usus ini dapat mempengaruhi otak melalui komunikasi dua arah melalui saraf vagus (Oak & Jha, 2019).

Kelompok Hayden menunjukkan diet dengan kapasitas proinflamasi yang lebih tinggi dikaitkan dengan risiko gangguan kognitif ringan atau demensia yang lebih tinggi (Hayden et al., 2017). Oleh karena itu, mikroorganisme yang dapat dicerna yang ada dalam makanan fermentasi bertindak menguntungkan pada kesehatan usus dan peradangan, karena efek positifnya pada flora yang ada, serta pelepasan sitokin antiinflamasi (Foligné et al., 2016; Shen et al., 2014). Diet makanan fermentasi memiliki nutrisi yang sangat menarik karena biosintesis vitamin B, asam lemak esensial dan asam amino, protein, dan fakta bahwa mereka mengurangi komponen antinutrisi dan beracun dan meningkatkan daya cerna seperti dalam kasus produk susu (mengurangi kandungan laktosa) dan kacang-kacangan (mengurangi perut kembung) (Cook, 1994). Proses fermentasi juga memperkaya peptida bioaktif dan membuat fitokimia yang dapat meningkatkan efek neuroprotektif. Komponen yang dimodifikasi melalui fermentasi dapat meningkatkan bioavailabilitas pada tingkat penyerapan usus dan pemanfaatan mencerna nutrisi dan memodulasi pelepasan neurotransmitter seperti faktor neurotropik yang diturunkan dari otak (BDNF), gammaaminobutyric asam (GABA), dan serotonin, yang terlibat dalam proses pembelajaran dan memori. Studi dengan FOS dan Prebiotik GOS oleh kelompok Savignac mengaitkan neuroprotektifnya efek terhadap peningkatan kadar BDNF di dentate gyrus hippocampus pada tikus (Savignac et al., 2013).

Apalagi produk fermentasi seperti teh, kopi, anggur merah, dan produk kakao kaya akan polifenol flavonoid, nonflavonoid (resveratrol), dan asam fenolik. Senyawa bioaktif ini sedang dianalisis untuk sifat antioksidan dan kemungkinan peran mereka dalam permeabilitas usus dan efek neuroprotektif mereka, bahkan secara khusus dalam demensia dan penyakit Alzheimer (Köbe et al., 2017; Veronica Witte et al., 2014). Efek ini dapat disebabkan oleh antioksidan, sifat anti inflamasi, dan kemampuan mereka untuk meningkatkan aksi faktor neurotropik antara lain, dengan meningkatkan konsentrasi mereka dan / atau ekspresi reseptor tropomiosin kinase (Trk) reseptor atau ekstraseluler sinyal-ditatur kinase dan CREB jalur. Studi terbaru mendukung efek neuroprotektif resveratrol (Pistollato et al., 2016), sementara yang lain mengaitkan flavonoid dengan risiko gangguan kognitif yang lebih rendah (Hayden et al., 2017). Para penulis

ini berpendapat bahwa mekanisme dimana flavonoid bersifat neuroprotektif tampaknya merupakan modifikasi mikrobiota usus, khususnya dengan meningkatkan proporsi *Bifidobacterium*, *Prevotella*, dan *Lactobacillus* (Dimidi et al., 2019). Bagaimanapun, tidak semua makanan fermentasi mengandung polifenol, seperti produk susu. Konsentrasi polifenol dan penyerapan gastrointestinalnya bervariasi tergantung pada proses fermentasi; mereka tidak berguna jika mikrobiota usus tidak sehat dan tidak mampu memecahnya dengan benar; Dan tidak semuanya mempengaruhi mikroflora kolon dan fermentasinya kapasitas (Strasser & Ticinesi, 2023).

Manfaat potensial dari alkohol fermentasi minuman dalam menunda penurunan kognitif

Sebagian besar artikel yang diulas menemukan manfaat kognitif di masa lalu orang dewasa setelah konsumsi alkohol rendah-sedang (Yanwen Low et al., 2019). Namun, sebagian besar manfaat ini tidak muncul dengan asupan kompulsif atau dalam pembawa alel APOE4 (Fischer et al., 2018). Meskipun beberapa efek neuroprotektif muncul setelah asupan bir moderat, hasil diperoleh dengan anggur, terutama pada pria dan setelah asupan anggur merah, sangat menjanjikan (Fischer et al., 2018). Beberapa penulis mengklaim manfaat vaskular setelah konsumsi alkohol moderat karena meningkatkan high-density lipoprotein (HDL) dan menurunkan trigliserida dan densitas rendah dan sangat rendah tingkat lipoprotein (LDL, VLDL), sehingga mengurangi risiko lesi vaskular (56, 61). Bahwa ini terjadi, tidak hanya dengan anggur, tetapi juga dengan bir dan minuman keras, dapat menyarankan efek perlindungan alkohol itu sendiri pada faktor vaskular (Vogt et al., 2017).

Hipotesis ini didukung oleh hasil artikel termasuk dalam ulasan ini yang menganalisis konsumsi minuman keras moderat (tidak ditampilkan), yang menunjukkan efek positif pada memori kinerja pada pria dan fungsi kognitif dan kecenderungan untuk meningkatkan volume otak total. Hanya dalam satu kasus itu terkait dengan risiko demensia dan penyakit Alzheimer yang lebih tinggi, meskipun hasilnya tidak signifikan secara statistik (Power et al., 2014). Di sisi lain, manfaat kesehatan dari konsumsi alkohol mungkin tidak hanya disebabkan oleh proses fermentasi itu sendiri, tetapi juga untuk matriks makanan, proses fermentasi dan mikroorganisme, dan kandungan polifenol (resveratrol, anthocyanin, flavonoid, dan katekin), vitamin, dan metabolit lainnya. Bahwa hal ini terjadi terutama dalam kasus anggur merah dapat dijelaskan oleh fakta bahwa anggur merah lebih kaya resveratrol daripada anggur putih karena proses produksi yang berbeda, meskipun konsentrasinya bervariasi sesuai dengan iklim, tanah, dan waktu fermentasi anggur. Ini juga terjadi dengan bir (untuk flavonoid xanthohumol dan metabolitnya), tetapi tidak dengan minuman keras, yang dengan beberapa pengecualian memiliki konsentrasi polifenol yang lebih rendah dan aktivitas antioksidan yang lebih rendah (Foligné et al., 2016).

Fischer menemukan perbedaan dalam efek konsumsi anggur pada wanita dan pria, mungkin karena variasi gender dalam metabolisme alkohol. Wanita lebih rentan terhadap toksisitas alkohol, mungkin karena volume distribusi etanol yang lebih kecil, penurunan metabolisme first-pass atau penyerapan yang lebih cepat, dan metabolisme etanol yang lebih cepat. Selanjutnya, ada juga perbedaan antar-individu, karena setiap subjek dapat memetabolisme alkohol secara berbeda (Mahley et al., 1970). Fischer juga melaporkan insiden penyakit Alzheimer yang lebih tinggi pada pembawa APOE4 dengan konsumsi anggur putih. Temuan ini bertentangan dengan yang diperoleh dalam studi *in vitro* baru-baru ini, yang menunjukkan bahwa senyawa alami, termasuk resveratrol, dapat memodifikasi struktur bentuk APOE4 dan dengan demikian memperbaiki efek patogen yang terkait dengan penyakit Alzheimer. Oleh karena itu, hasil Fischer bisa disebabkan oleh rendahnya konsentrasi resveratrol dalam anggur putih (Fischer et al., 2018).

Efek neuroprotektif dari kopi dan cokelat

Kami menganalisis efek kognitif dari asupan kafein dalam bentuk kopi atau cokelat (Yanwen Low et al., 2019). Artikel yang termasuk dalam ulasan ini menunjukkan neuroprotektif efek kopi pada lansia dari konsumsi satu cangkir per hari, tetapi bukan cokelat (Yanwen Low et al., 2019). Seperti beberapa penulis menganjurkan efek perlindungan kafein, harus dipertimbangkan bahwa kandungan kafein cokelat jauh lebih rendah daripada kopi dan bahwa konsentrasi kakao dalam cokelat mungkin berbeda. Selain itu, efek neuroprotektif ini mungkin tidak hanya disebabkan oleh kafein; kopi dan kakao kaya akan fitokimia (kafein, asam klorogenat, flavonoid, non-flavonoid dan katekin) yang memberi mereka antioksidan, prebiotik, antiinflamasi, antihipertensi, hipoglikemik, vasculoprotective, neurostimulasi, dan sifat neuroprotekti. Flavonoid dan metabolitnya dapat melintasi sawar darah-otak dan telah terlokalisasi di area otak yang berkaitan dengan pembelajaran dan memori, seperti hippocampus, korteks serebral, otak kecil, dan striatum, meningkatkan atau bahkan bertanggung jawab atas kemungkinan efek kognitifnya. Dalam model hewan penyakit Alzheimer, flavonoid mengurangi oligomerisasi protein beta amiloid dan memodulasi neurotropik yang berasal dari otak jalur pensinyalan faktor (BDNF). Mereka juga berinteraksi pada tingkat sel dengan kaskade sinyal yang melibatkan protein dan lipid kinase yang menyebabkan penghambatan apoptosis yang disebabkan oleh agen neurotoksik, seperti radikal oksigen, dan meningkatkan kelangsungan hidup neuronal dan plastisitas sinaptik, tetapi juga meningkatkan aliran darah dan angiogenesis di otak. Namun, komorbiditas dan genetika pribadi dapat mempengaruhi potensi manfaat dan risiko kopi dan kakao (Yanwen Low et al., 2019).

Produk fermentasi lainnya

Hasil yang dianalisis menunjukkan bahwa konsumsi harian makanan berbasis kedelai berbanding terbalik dengan gangguan kognitif. Hasil ini seperti yang dari artikel lain di usia muda populasi yang tidak termasuk dalam ulasan ini pada tikus dan yang diperoleh ketika produk kedelai diintegrasikan ke dalam makanan (Bell et al., 2018). Kedelai kaya akan fitoestrogen dan isoflavon (daidzein dan genistein), yang memberikan efek anti-inflamasi dan antioksidan dan menghambat efek apoptosis mitokondria, meningkatkan fungsi saraf yang ada, dan meningkatkan regenerasi saraf. Selain itu, karena kesamaan strukturalnya, isoflavon dapat berikatan dengan reseptor estrogen b (ERb), yang berlimpah di sistem saraf pusat, sehingga mempengaruhi aktivitas otak (139). Fitoestrogen kedelai dapat memodifikasi mikrobiota usus, sehingga mempengaruhi sumbu usus-otak. Isoflavon suplementasi juga telah terbukti meningkatkan fungsi kognitif. Kandungan isoflavon telah ditemukan berbeda dalam berbagai jenis produk kedelai, dan bioavailabilitasnya lebih tinggi dalam produk fermentasi (Tomova et al., 2019). Di sisi lain, produk susu manis dikaitkan dengan kemungkinan gangguan kognitif yang lebih tinggi sejalan dengan penelitian lain dilakukan pada orang dewasa berusia 55 - 75 tahun. Ini bisa jadi karena kandungan lemak dan gulanya yang tinggi, tetapi penelitian selanjutnya ini mengaitkan lebih sedikit gangguan kognitif dengan konsumsi susu dan produk susu berlemak (145). Hasil ini bertentangan dengan yang lain temuan yang menganjurkan efek neuroprotektif dari konsumsi susu dan susu pada risiko demensia, sehingga diperlukan lebih banyak penelitian.

Diet makanan fermentasi

Pola diet termasuk makanan dan minuman fermentasi seperti produk kedelai, minuman beralkohol, kopi, dll menunjukkan beberapa manfaat mengenai fungsi kognitif, juga dalam APOE4 operator (Sochocka et al., 2019). Efek neuroprotektif setelah konsumsi produk fermentasi terutama disebabkan oleh penurunan proses inflamasi (103, 104) dan peningkatan pelepasan faktor neurotropik yang diturunkan dari otak (42, 109), yang meningkatkan

kelangsungan hidup dan diferensiasi neuronal. Pada model hewan penyakit Alzheimer, probiotik memodifikasi ekspresi reseptor GABA di beberapa daerah otak yang terkait dengan pembelajaran dan memori - seperti hippocampus, amigdala, dan korteks prefrontal - dan telah diamati peningkatan fungsi hippocampal. Serta penurunan kadar sitokin pro-inflamasi -IL-1a, IL-1b, IL-2, IL-12, interferon-g dan TNF- a- yang mengarah ke penurunan akumulasi protein Ab, peradangan saraf dan proses neurodegenerasi. Probiotik juga meningkatkan proses pembelajaran dan memori yang diatur oleh potensiasi jangka panjang (LTP) mungkin karena peningkatan pelepasan neurotransmitter presinaptik dan rangsang potensi postsinaptik di hippocampus. Perlu dipertimbangkan bahwa efek menguntungkan dari probiotik dan diet fermentasi mungkin tergantung pada beberapa faktor, seperti strain, dosis, durasi, usia, fisiologi inang, dll (Thangaleela et al., 2022). Manfaat ini bisa disebabkan tidak hanya karena fermentasi proses itu sendiri, tetapi juga untuk efek sinergis dari sendi konsumsi produk fermentasi dan konsentrasi senyawa polifenol dan vitamin. Semua alasan ini mendorong kemungkinan pengobatan pencegahan penurunan kognitif melalui jenis diet ini, mengingat bahwa konsumsi tinggi beberapa produk ini (anggur, kopi, dll) mungkin memiliki efek yang tidak diinginkan, terutama pada populasi rentan.

Implikasi dan prospek saat ini

Karena penuaan populasi, demensia dan gangguan kognitif menjadi kesehatan masyarakat yang semakin penting masalah. Ini membawa biaya ekonomi dan psikologis yang signifikan yang tidak ada pengobatan etiologis, sehingga pendekatan yang paling efektif adalah deteksi dini dan pencegahan. Eurostat memprediksi populasi Uni Eropa pada tahun 2040 akan menjadi 524 juta, di mana perkiraan pasien dengan penyakit Alzheimer akan menjadi 13,1 juta. Pada tahun 2080, angka ini dihitung meningkat menjadi 13,7 juta individu dengan penyakit Alzheimer dari total populasi 520 juta orang. Dari total beban penyakit global, 23% dikaitkan dengan gangguan pada orang berusia 60 tahun ke atas. Dari pengeluaran ini, gangguan neurologis dan mental pada lansia menyumbang 6,6% pada tahun 2010. Pencegahan primer pada orang dewasa di bawah usia ini akan secara dramatis meningkatkan data morbiditas, mortalitas, dan pengeluaran yang terkait dengan penyakit kronis ini. Kami telah menyebutkan pentingnya kesehatan flora usus dalam reaksi inflamasi dan sistem kekebalan tubuh (lihat Bagian 1 dan 4.2). Keterlibatan mikrobiota dalam patologi, termasuk penyakit neurodegeneratif, semakin meningkat diterima. Oleh karena itu, salah satu strategi untuk mencegah penurunan kognitif adalah dengan menjaga komposisi mikrobiota ini melalui diet.

Sesuai dengan itu, penelitian telah menunjukkan bahwa makanan dan minuman fermentasi menghasilkan peningkatan yang signifikan dalam permeabilitas usus dan fungsi penghalang (Dimidi et al., 2019). Dalam pengertian ini, diet tipe Mediterania telah terbukti seimbang dan diet sehat, dibandingkan dengan yang lain (Bernardi et al., 2020), karena asam lemak tak jenuh tunggal dan tak jenuh ganda, serat dan rendah glikemik karbohidrat, dan polifenol dan antioksidan lainnya. Ini bisa jadi karena mencakup berbagai macam makanan dan minuman fermentasi, seperti kopi, anggur, produk susu, dll., Berbeda dengan konsumsi makanan olahan, permen, dan daging merah yang lebih tinggi dalam diet lain. Studi mengaitkan diet fermentasi ini dan efek mengunggulkannya dengan peningkatan *Lactobacillus* dan *Bifidobacterium*, dan penurunan *Clostridium* dan *Enterobacterium*, antara lain, dalam mikrobiota usus, memberikan efek anti-inflamasi dan perlindungan kardiovaskular dan otak (Tomova et al., 2019).

Dalam hal pencernaan, makanan fermentasi seringkali lebih mudah dicerna daripada yang tidak difermentasi karena mikroorganisme termasuk menyediakan enzim tertentu, seperti selulase, yang tidak dapat disintesis oleh manusia. Misalnya, selulase mikroba menghidrolisis selulosa menjadi gula, yang mudah dicerna oleh manusia, dan pektinase melembutkan tekstur makanan

dan melepaskan gula untuk pencernaan. Selain itu, fermentasi adalah proses pengawetan yang sangat produktif dan hemat energi. Ini membutuhkan memasak minimal kali dan mengurangi kebutuhan akan pendinginan atau bentuk teknologi pengawetan makanan lainnya. Selain itu, selama proses fermentasi, racun dan senyawa anti nutrisi banyak ditemukan dalam buah-buahan dan sayuran dapat dihilangkan atau didetoksifikasi oleh aksi mikroorganisme. Bakteri asam laktat menghasilkan laktat dan asetat, yang mengurangi pH makanan dan menghambat organisme patogen lainnya. Hal ini juga dapat menghasilkan etanol, hydrogen peroksida, dan bakteriosin, yang membunuh atau menekan pertumbuhan bakteri patogen yang ditularkan melalui makanan dan meningkatkan pengawetan dan keamanan makanan (Cook, 1994).

Penggunaan mikroorganisme untuk memenuhi pertumbuhan dunia permintaan makanan memiliki ruang lingkup dan potensi yang sangat besar. Fermentasi adalah metode yang sangat berkelanjutan karena dapat menyelamatkan limbah yang seharusnya tidak dapat digunakan sebagai makanan dengan mengubah konsistensi produk dan membuatnya mudah dicerna. Ini meningkatkan jangkauan bahan baku yang tersedia sebagai nutrisi melalui pemanfaatan yang efisien makanan alami dan bahan baku yang tersedia. Mikroorganisme dalam makanan fermentasi adalah sumber potensial komponen yang berguna, seperti sifat organoleptik, tekstur, dan warna yang menawarkan berbagai macam makanan kepada konsumen. Selain itu, fermentasi dapat meningkatkan rasa dan penampilan makanan. Rasa yang kuat dari produk fermentasi dapat meningkatkan rasa yang monoton dan diet membosankan (Wang et al., 2015). Meskipun penelitian lebih lanjut pada manusia diperlukan, pola diet ini memberi harapan untuk pencegahan neurodegenerative penyakit, di atas dan di luar kesehatan masyarakat dan penghematan ekonomi yang akan ditimbulkannya dan dampaknya terhadap pasar makanan.

SIMPULAN

Dalam tinjauan sistematis ini, kami telah menyajikan serangkaian artikel yang diterbitkan menyelidiki efek pada status kognitif karena konsumsi makanan dan minuman fermentasi di orang tua. Kita dapat menarik beberapa kesimpulan dari artikel yang dipelajari: Efek kognitif yang menguntungkan telah ditemukan setelah konsumsi alkohol rendah-sedang, kecuali dalam pembawa Alel APOE4. Alkohol berat atau konsumsi pesta dikaitkan dengan peningkatan risiko gangguan kognitif, terutama pada wanita. Konsumsi anggur moderat tampaknya mengurangi risiko demensia dan / atau penyakit Alzheimer, untuk meningkatkan kognitif fungsi, aliran darah otak, dan pengawetan materi putih, dan untuk meningkatkan volume otak total. Konsumsi setidaknya satu cangkir kopi per hari adalah terkait dengan kinerja kognitif yang lebih baik. Asupan lebih tinggi (2-6 cangkir per hari) terkait dengan pelestarian bilateral mendalam yang lebih baik materi putih dan aliran darah otak. Peningkatan fungsi kognitif setelah harian asupan produk kedelai telah diamati. Pola diet yang mencakup makanan dan minuman fermentasi telah terbukti menurunkan tingkat penurunan kognitif, bahkan di pembawa alel APOE4. Karena proses fermentasi itu sendiri dan polifenol senyawa dan antioksidan dan vitamin lainnya dalam fermentasi produk, diet makanan fermentasi bisa menjadi efektif, aman, dan strategi peningkatan preventif atau kognitif yang murah.

DAFTAR PUSTAKA

- Aslam, H., Green, J., Jacka, F. N., at all (2020). Fermented foods, the gut and mental health: a mechanistic overview with implications for depression and anxiety. *Nutritional Neuroscience*, 23(9), 659–671. <https://doi.org/10.1080/1028415X.2018.1544332>
- Bäckhed, F., Ley, R. E., Sonnenburg, at all (2005). Host-bacterial mutualism in the human intestine. In *Science* (Vol. 307, Issue 5717, pp. 1915–1920). <https://doi.org/10.1126/science.1104816>

- Baldi, S., Mundula, T., Nannini, G., at all (2021). Microbiota shaping - The effects of probiotics, prebiotics, and fecal microbiota transplant on cognitive functions: A systematic review. In *World Journal of Gastroenterology* (Vol. 27, Issue 39, pp. 6715–6732). Baishideng Publishing Group Inc. <https://doi.org/10.3748/wjg.v27.i39.6715>
- Bell, V., Ferrão, J., Pimentel, L., at all (2018). One health, fermented foods, and gut microbiota. In *Foods* (Vol. 7, Issue 12). MDPI Multidisciplinary Digital Publishing Institute. <https://doi.org/10.3390/foods7120195>
- Bernardi, S., Del Bo, C., Marino, M., at all (2020). Polyphenols and Intestinal Permeability: Rationale and Future Perspectives. In *Journal of Agricultural and Food Chemistry* (Vol. 68, Issue 7, pp. 1816–1829). American Chemical Society. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.9b02283>
- Binns, N. (2013). Probiotics, prebiotics and the gut microbiota. *Probiotics, Prebiotics and the Gut Microbiota*.
- Cervilla, J. A., Prince, M., & Mann, A. (2000). Smoking, drinking, and incident cognitive impairment: A cohort community based study included in the Gospel Oak project. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry*, 68(5), 622–626. <https://doi.org/10.1136/jnnp.68.5.622>
- Chandra, S., Sisodia, S. S., & Vassar, R. J. (2023). The gut microbiome in Alzheimer’s disease: what we know and what remains to be explored. In *Molecular Neurodegeneration* (Vol. 18, Issue 1). BioMed Central Ltd. <https://doi.org/10.1186/s13024-023-00595-7>
- Clos-Garcia, M., Andrés-Marin, N., Fernández-Eulate, at all (2019). Gut microbiome and serum metabolome analyses identify molecular biomarkers and altered glutamate metabolism in fibromyalgia. *EBioMedicine*, 46, 499–511. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2019.07.031>
- Cook, P. E. (1994). Fermented foods as biotechnological resources. *Food Research International*, 27(3), 309–316. [https://doi.org/10.1016/0963-9969\(94\)90099-X](https://doi.org/10.1016/0963-9969(94)90099-X)
- Dahiya, D., & Nigam, P. S. (2023). Antibiotic-Therapy-Induced Gut Dysbiosis Affecting Gut Microbiota—Brain Axis and Cognition: Restoration by Intake of Probiotics and Synbiotics. In *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 24, Issue 4). MDPI. <https://doi.org/10.3390/ijms24043074>
- Dimidi, E., Cox, S. R., Rossi, M., at all (2019). Fermented foods: Definitions and characteristics, impact on the gut microbiota and effects on gastrointestinal health and disease. In *Nutrients* (Vol. 11, Issue 8). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/nu11081806>
- Engelhart, M. J., Geerlings, M. I., Ruitenberg, A., at all (2022). Dietary Intake of Antioxidants and Risk of Alzheimer Disease. www.jama.com
- Fischer, K., van Lent, D. M., Wolfsgruber, S., at all (2018). Prospective associations between single foods, Alzheimer’s dementia and memory decline in the elderly. *Nutrients*, 10(7). <https://doi.org/10.3390/nu10070852>
- Foligné, B., Parayre, S., Cheddani, R., at all (2016). Immunomodulation properties of multi-species fermented milks. *Food Microbiology*, 53, 60–69. <https://doi.org/10.1016/J.FM.2015.04.002>

- Fung, T. C., Olson, C. A., & Hsiao, E. Y. (2017). Interactions between the microbiota, immune and nervous systems in health and disease. In *Nature Neuroscience* (Vol. 20, Issue 2, pp. 145–155). Nature Publishing Group. <https://doi.org/10.1038/nn.4476>
- Gu, Y., Scarmeas, N., Short, E. E., et al. (2014). Alcohol intake and brain structure in a multiethnic elderly cohort. *Clinical Nutrition*, 33(4), 662–667. <https://doi.org/10.1016/J.CLNU.2013.08.004>
- Hayden, K. M., Beavers, D. P., Steck, S. E., et al. (2017). The association between an inflammatory diet and global cognitive function and incident dementia in older women: The Women's Health Initiative Memory Study. *Alzheimer's & Dementia*, 13(11), 1187–1196. <https://doi.org/10.1016/J.JALZ.2017.04.004>
- Hébert, R., Lindsay, J., Verreault, R., et al. (2000). Vascular Dementia Incidence and Risk Factors in the Canadian Study of Health and Aging. <http://ahajournals.org>
- Herzog, R., Álvarez-Pasquin, M. J., Díaz, C., et al. (2013). Are healthcare workers intentions to vaccinate related to their knowledge, beliefs and attitudes? A systematic review. In *BMC Public Health* (Vol. 13, Issue 1). <https://doi.org/10.1186/1471-2458-13-154>
- Huang, W., Qiu, C., Winblad, B., et al. (2002). Alcohol consumption and incidence of dementia in a community sample aged 75 years and older. *Journal of Clinical Epidemiology*, 55(10), 959–964. [https://doi.org/10.1016/S0895-4356\(02\)00462-6](https://doi.org/10.1016/S0895-4356(02)00462-6)
- Humana Dietética, N. (2014). Revista Española de Spanish Journal of Human Nutrition and Dietetics ORIGINAL. In *Rev Esp Nutr Hum Diet* (Vol. 18, Issue 3). <http://medicine>.
- Innerarity1, T. L., Mahley, R. W., & Innerarity1, T. L. (1978). Enhanced Binding by Cultured Human Fibroblasts of Apo-E-Containing Lipoproteins as Compared with Low Density Lipoproteins. *Biochemistry*, 17(8), 1440–1447. https://doi.org/10.1021/BI00601A013/ASSET/BI00601A013.FP.PNG_V03
- Köbe, T., Witte, A. V., Schnelle, A., et al. (2017). Impact of resveratrol on glucose control, hippocampal structure and connectivity, and memory performance in patients with mild cognitive impairment. *Frontiers in Neuroscience*, 11(MAR). <https://doi.org/10.3389/fnins.2017.00105>
- Koblinsky, N. D., Power, K. A., Middleton, L., et al. (2023). The Role of the Gut Microbiome in Diet and Exercise Effects on Cognition: A Review of the Intervention Literature. In *The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences* (Vol. 78, Issue 2, pp. 195–205). NLM (Medline). <https://doi.org/10.1093/gerona/glac166>
- Leblhuber, F., Steiner, K., Schuetz, B., et al. (2018). Probiotic Supplementation in Patients with Alzheimer's Dementia - An Explorative Intervention Study. *Current Alzheimer Research*, 15(12), 1106–1113. <https://doi.org/10.2174/1389200219666180813144834>
- Mahley, R. W., Bersot, T. P., Lequire, et al. (1970). Identity of Very Low Density Lipoprotein Apoproteins of Plasma and Liver Golgi Apparatus. *Science*, 168(3929), 380–382. <https://doi.org/10.1126/SCIENCE.168.3929.380>
- Marco, M. L., Heeney, D., Binda, S., et al. (2017). Health benefits of fermented foods: microbiota and beyond. *Current Opinion in Biotechnology*, 44, 94–102. <https://doi.org/10.1016/J.COPBIO.2016.11.010>

- McIntosh, A. M., Bennett, C., Dickson, at all (2012). The Apolipoprotein E (APOE) Gene Appears Functionally Monomorphic in Chimpanzees (*Pan troglodytes*). *PLoS ONE*, 7(10). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0047760>
- Minerbi, A., Gonzalez, E., Brereton, at all (2019). Altered microbiome composition in individuals with fibromyalgia. *Pain*, 160(11), 2589–2602. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001640>
- Mirzaei, R., Bouzari, B., Hosseini-Fard, at all (2021). Role of microbiota-derived short-chain fatty acids in nervous system disorders. In *Biomedicine and Pharmacotherapy* (Vol. 139). Elsevier Masson s.r.l. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.111661>
- Moher, D., Shamseer, L., Clarke, M., at all (2016). Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. *Revista Espanola de Nutricion Humana y Dietetica*, 20(2), 148–160. <https://doi.org/10.1186/2046-4053-4-1>
- Oak, S. J., & Jha, R. (2019). The effects of probiotics in lactose intolerance: A systematic review. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 59(11), 1675–1683. <https://doi.org/10.1080/10408398.2018.1425977>
- Ogunniyi, A., Hall, K. S., Gureje, O., at all (2006). Risk factors for incident Alzheimer’s disease in African Americans and Yoruba. *Metabolic Brain Disease*, 21(2–3), 235–240. <https://doi.org/10.1007/S11011-006-9017-2/METRICS>
- Perez-Pardo, P., Kliet, T., Dodiya, at all (2017). The gut-brain axis in Parkinson’s disease: Possibilities for food-based therapies. *European Journal of Pharmacology*, 817, 86–95. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2017.05.042>
- Pistollato, F., Cano, S. S., Elio, I., at all (2016). Role of gut microbiota and nutrients in amyloid formation and pathogenesis of Alzheimer disease. *Nutrition Reviews*, 74(10), 624–634. <https://doi.org/10.1093/nutrit/nuw023>
- Power, S. E., O’Toole, P. W., Stanton, at all (2014). Intestinal microbiota, diet and health. In *British Journal of Nutrition* (Vol. 111, Issue 3, pp. 387–402). <https://doi.org/10.1017/S0007114513002560>
- PROSPERO. (2023). International prospective register of systematic reviews Registering a review on PROSPERO What does registration on PROSPERO involve?
- Quigley, E. M. M. (2017). Microbiota-Brain-Gut Axis and Neurodegenerative Diseases. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, 17(12), 1–9. <https://doi.org/10.1007/S11910-017-0802-6/METRICS>
- Reid, G., Younes, J. A., Van Der Mei, at all (2010). Microbiota restoration: natural and supplemented recovery of human microbial communities. *Nature Reviews Microbiology* 2011 9:1, 9(1), 27–38. <https://doi.org/10.1038/nrmicro2473>
- Rogers, G. B., Keating, D. J., Young, at all (2016). From gut dysbiosis to altered brain function and mental illness: Mechanisms and pathways. In *Molecular Psychiatry* (Vol. 21, Issue 6, pp. 738–748). Nature Publishing Group. <https://doi.org/10.1038/mp.2016.50>
- Savignac, H. M., Corona, G., Mills, H., at all (2013). Prebiotic feeding elevates central brain derived neurotrophic factor, N-methyl-d-aspartate receptor subunits and d-serine.

- Neurochemistry International, 63(8), 756–764.
<https://doi.org/10.1016/j.neuint.2013.10.006>
- Sharma, R., Gupta, D., Mehrotra, R., et al. (2021). Psychobiotics: The Next-Generation Probiotics for the Brain. *Current Microbiology*, 78(2), 449–463. <https://doi.org/10.1007/S00284-020-02289-5/METRICS>
- Shen, J., Zuo, Z. X., & Mao, A. P. (2014). Effect of probiotics on inducing remission and maintaining therapy in ulcerative colitis, Crohn's disease, and pouchitis: Meta-analysis of randomized controlled trials. In *Inflammatory Bowel Diseases* (Vol. 20, Issue 1, pp. 21–35). Lippincott Williams and Wilkins. <https://doi.org/10.1097/01.MIB.0000437495.30052.be>
- Shimizu, Y. (2018). Gut microbiota in common elderly diseases affecting activities of daily living. In *World Journal of Gastroenterology* (Vol. 24, Issue 42, pp. 4750–4758). Baishideng Publishing Group Co. <https://doi.org/10.3748/wjg.v24.i42.4750>
- Sienski, G., Narayan, P., Bonner, J. M., et al. (2021). APOE4 disrupts intracellular lipid homeostasis in human iPSC-derived glia. *Science Translational Medicine*, 13(583). https://doi.org/10.1126/SCITRANSLMED.AAZ4564/SUPPL_FILE/AAZ4564_SM.PDF
- Silva, Y. P., Bernardi, A., & Frozza, R. L. (2020). The Role of Short-Chain Fatty Acids From Gut Microbiota in Gut-Brain Communication. In *Frontiers in Endocrinology* (Vol. 11). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00025>
- Singh, R. K., Chang, H. W., Yan, D et al. (2017). Influence of diet on the gut microbiome and implications for human health. In *Journal of Translational Medicine* (Vol. 15, Issue 1). BioMed Central Ltd. <https://doi.org/10.1186/s12967-017-1175-y>
- Sochocka, M., Donskow-Łysoniewska, K., Diniz, B. S., et al. (2019). The Gut Microbiome Alterations and Inflammation-Driven Pathogenesis of Alzheimer's Disease—a Critical Review. In *Molecular Neurobiology* (Vol. 56, Issue 3, pp. 1841–1851). Humana Press Inc. <https://doi.org/10.1007/s12035-018-1188-4>
- Stelzma, R. A., Norman Schnitzlein, H., & Murlagh, F. R. (1995). An English translation of Alzheimer's 1907 Paper, "über eine eigenartige Erkrankung der Hirnrinde." In *Clinical Anatomy* (Vol. 8).
- Stephenson, B. J. K., & Willett, W. C. (2023). Racial and ethnic heterogeneity in diets of low-income adult females in the United States: results from National Health and Nutrition Examination Surveys from 2011 to 2018. *American Journal of Clinical Nutrition*, 117(3), 625–634. <https://doi.org/10.1016/j.ajcnut.2023.01.008>
- Strasser, B., & Ticinesi, A. (2023). Intestinal microbiome in normal ageing, frailty and cognition decline. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*, 26(1), 8–16. <https://doi.org/10.1097/MCO.0000000000000878>
- Strittmatter, W. J., Weisgraber, K. H., Huang, D. et al. (1993). Binding of human apolipoprotein E to synthetic amyloid beta peptide: isoform-specific effects and implications for late-onset Alzheimer disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 90(17), 8098–8102. <https://doi.org/10.1073/PNAS.90.17.8098>

- Tarja. (2005). Binge Drinking in Midlife and Dementia Risk on JSTOR. <https://www.jstor.org/stable/20486141>
- Thangaleela, S., Sivamaruthi, B. S., Kesika, P., at all (2022). Role of Probiotics and Diet in the Management of Neurological Diseases and Mood States: A Review. In *Microorganisms* (Vol. 10, Issue 11). MDPI. <https://doi.org/10.3390/microorganisms10112268>
- Tillisch, K., Labus, J., Kilpatrick, L., at all (2013). Consumption of Fermented Milk Product With Probiotic Modulates Brain Activity. *Gastroenterology*, 144(7), 1394-1401.e4. <https://doi.org/10.1053/J.GASTRO.2013.02.043>
- Tomova, A., Bukovsky, I., Rembert, E., at all (2019). The effects of vegetarian and vegan diets on gut microbiota. In *Frontiers in Nutrition* (Vol. 6). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fnut.2019.00047>
- Varankovich, N. V., Nickerson, M. T., & Korber, D. R. (2015). Probiotic-based strategies for therapeutic and prophylactic use against multiple gastrointestinal diseases. *Frontiers in Microbiology*, 6(JUN). <https://doi.org/10.3389/fmicb.2015.00685>
- Veronica Witte, A., Kerti, L., Margulies, D. S., at all (2014). Effects of resveratrol on memory performance, hippocampal functional connectivity, and glucose metabolism in healthy older adults. *Journal of Neuroscience*, 34(23), 7862–7870. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0385-14.2014>
- Vogt, N. M., Kerby, R. L., Dill-McFarland, at all (2017). Gut microbiome alterations in Alzheimer's disease. *Scientific Reports*, 7(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-017-13601-y>
- Wang, D., Ho, L., Faith, J., at all (2015). Role of intestinal microbiota in the generation of polyphenol-derived phenolic acid mediated attenuation of Alzheimer's disease β -amyloid oligomerization. *Molecular Nutrition and Food Research*, 59(6), 1025–1040. <https://doi.org/10.1002/mnfr.201400544>
- Wells, G., Shea, B., Robertson, J., at all (2015). The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for Assessing the Quality of Nonrandomized Studies in Meta-Analysis.
- Yanwen Low, D., Lefèvre-Arbogast, S., González-Domínguez, R., at all (2019). Diet-Related Metabolites Associated with Cognitive Decline Revealed by Untargeted Metabolomics in a Prospective Cohort. *Molecular Nutrition & Food Research*, 63(18), 1900177. <https://doi.org/10.1002/MNFR.201900177>
- Zhang, Y., Cheng, L., Liu, Y., at all (2023). Dietary flavonoids: a novel strategy for the amelioration of cognitive impairment through intestinal microbiota. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 103(2), 488–495. <https://doi.org/10.1002/JSFA.12151>
- Zhu, S., Jiang, Y., Xu, K., at all (2020). The progress of gut microbiome research related to brain disorders. In *Journal of Neuroinflammation* (Vol. 17, Issue 1). BioMed Central Ltd. <https://doi.org/10.1186/s12974-020-1705-z>