

CONTACTO: Línea de los medios de la Alzheimer's Association, 312.335.4078, media@alz.org
Oficina de prensa del AAIC 2023, aaicmedia@alz.org

DEL CONGRESO INTERNACIONAL DE LA ALZHEIMER'S ASSOCIATION 2023

ESTREÑIMIENTO ASOCIADO CON ENVEJECIMIENTO Y DETERIORO COGNITIVO

*Además, las bacterias intestinales relacionadas con los biomarcadores del
Alzheimer y el riesgo de demencia*

Mensajes clave:

- **El estreñimiento crónico, un movimiento intestinal cada tres días o más, podría indicar un empeoramiento de la cognición.**
- **Las personas que tenían estreñimiento crónico también tenían una peor cognición equivalente a tres años de envejecimiento, de acuerdo con el estudio, que es el primero en analizar el posible impacto del estreñimiento en el envejecimiento del cerebro.**
- **Los nuevos hallazgos se suman a la creciente investigación que relaciona un intestino sano con un cerebro sano.**

ÁMSTERDAM, 19 DE JULIO DE 2023 — Una menor frecuencia de movimientos intestinales está relacionada con el deterioro cognitivo, de acuerdo con una nueva investigación presentada hoy en el [Congreso Internacional de la Alzheimer's Association®](#) (AAIC® por sus siglas en inglés) 2023, en Ámsterdam, Países Bajos, y en línea.

Dos estudios adicionales definen las bacterias intestinales específicas relacionadas con un mayor riesgo de demencia, así como bacterias intestinales que pueden ser neuroprotectoras. Investigaciones anteriores han relacionado la salud y la composición del microbioma intestinal, que es la comunidad de microorganismos que viven en nuestro tubo digestivo, con otras funciones vitales del organismo.

"Todos los sistemas de nuestro cuerpo están interconectados", afirma Heather M. Snyder, Ph.D., vicepresidenta de relaciones médicas y científicas de la Alzheimer's Association. "Cuando un sistema funciona mal, afecta otros sistemas. Cuando esa disfunción no se atiende, puede crear una cascada de consecuencias para el resto del cuerpo".

"Aún quedan muchas preguntas sin respuesta sobre la conexión entre la salud de nuestro sistema digestivo y nuestra función cognitiva a largo plazo", afirma Snyder. "Responder estas preguntas puede descubrir nuevos enfoques terapéuticos y de reducción de riesgos para el Alzheimer y otras demencias".

Para estudiar más a fondo esta relación, el [Estudio de los Estados Unidos para proteger la salud del cerebro a través de la intervención del estilo de vida para reducir el riesgo](#) (U.S. POINTER por sus siglas en inglés) de la Alzheimer's Association, con el apoyo de los Institutos Nacionales de Salud de los EE. UU., examina el impacto de las intervenciones del comportamiento en el [eje intestino-cerebro](#) para entender mejor cómo unos hábitos más saludables influyen en los microorganismos del intestino y cómo se relacionan los cambios en las bacterias intestinales con la salud del cerebro.

"Mientras esperamos los resultados del estudio de microbiomas de POINTER, las personas deberían hablar con su médico sobre su salud digestiva y las formas de aliviar el estreñimiento, como aumentar el consumo de fibra dietética y beber más agua", dijo Snyder. "Comer bien y cuidar el intestino puede ser una vía para reducir el riesgo de demencia".

El estreñimiento se asocia con una peor cognición y un mayor envejecimiento cognitivo

Aproximadamente el [16 % de la población mundial](#) tiene problemas de estreñimiento. Esa prevalencia es aún más alta entre los adultos mayores debido a factores relacionados con la edad, como dietas deficientes en fibra, falta de ejercicio y uso de ciertos fármacos que causan estreñimiento para tratar otras afecciones médicas. El estreñimiento crónico, que se define como movimiento intestinal cada tres días o más, se ha asociado a problemas de salud a largo plazo como la inflamación, los desequilibrios hormonales y la ansiedad o depresión.

Para estudiar esta relación, Chaoran Ma, M.D., Ph.D., antiguo investigador de Brigham and Women's Hospital y de la Facultad de Medicina de Harvard y actual profesor adjunto de la Universidad de Massachusetts Amherst, evaluó tres estudios prospectivos de cohortes de más de 110,000 personas en el Nurses' Health Study, el Nurses' Health Study II y el Health Professionals Follow-up Study. Ma y el equipo recopilaron datos sobre la frecuencia de los movimientos intestinales de todos los participantes en 2012-2013 y sus autoevaluaciones de la función cognitiva de 2014 a 2017; la función cognitiva objetiva se midió entre 2014 y 2018 en un subgrupo de 12 696 participantes.

Los investigadores descubrieron que los movimientos intestinales menos frecuentes se asociaban a una peor función cognitiva. En comparación con los que tenían movimiento intestinal una vez al día, los participantes estreñidos (que tenían movimiento cada tres días o más) tenían una cognición significativamente peor, equivalente a 3.0 años más de envejecimiento cognitivo cronológico. La frecuencia de los movimientos intestinales cada tres días o menos se asoció con un 73 % más de propensión de deterioro cognitivo subjetivo. También descubrieron:

- Un riesgo ligeramente mayor de deterioro cognitivo en los que tenían movimientos más de dos veces al día.
- Los participantes del estudio con ciertos niveles específicos de microbios en el intestino (menos bacterias capaces de producir butirato y menos bacterias responsables de digerir las fibras alimentarias) presentaban movimientos intestinales menos frecuentes y una peor función cognitiva.

"Estos resultados subrayan la importancia de que los profesionales clínicos analicen la salud intestinal, especialmente el estreñimiento, con sus pacientes mayores", afirma el investigador principal de este estudio, Dong Wang, M.D., Sc.D., profesor adjunto de la Facultad de Medicina de Harvard, Brigham and Women's Hospital y Escuela de Salud Pública T.H. Chan de Harvard. "Las intervenciones para prevenir el estreñimiento y mejorar la salud intestinal incluyen adoptar dietas saludables enriquecidas con alimentos ricos en fibra y polifenoles, como frutas, verduras y cereales integrales; tomar suplementos de fibra; beber mucha agua todos los días; y realizar actividad física con regularidad".

Una conexión nueva entre las bacterias intestinales y los biomarcadores del Alzheimer

Los modelos de Alzheimer en ratones han demostrado conexiones entre la acumulación de beta amiloide y los niveles de cierta microbiota intestinal. Sin embargo, se desconoce en gran medida si la acumulación de biomarcadores del Alzheimer está asociada a cambios en la microbiota intestinal humana.

Para estudiarlo, Yannick Wadop, Ph.D., becario posdoctoral del Instituto Glenn Biggs de Alzheimer y Enfermedades Neurodegenerativas de UT Health San Antonio, y sus colegas utilizaron muestras fecales y medidas cognitivas de 140 personas de mediana edad cognitivamente sanas del Estudio del Corazón de Framingham (edad promedio = 56, 54 % mujeres) para evaluar la relación entre la composición del microbioma intestinal y las medidas de amiloide y tau-PET.

Descubrieron que los niveles elevados de amiloide y tau detectados mediante estudios del cerebro estaban asociados a niveles más bajos de bacterias intestinales *Butyricoccus* y *Ruminococcus* y a cantidades más elevadas de *Cytophaga* y *Alistipes*. El análisis funcional del investigador sugirió que *Butyricoccus* y *Ruminococcus* podrían tener efectos neuroprotectores.

"Estos hallazgos empiezan a revelar conexiones más específicas entre nuestro intestino y nuestro cerebro", afirma Wadop. "Por ejemplo, creemos que la reducción de ciertas bacterias identificadas puede aumentar la permeabilidad intestinal y el transporte de metabolitos tóxicos en el cerebro, aumentando así la deposición de beta-amiloide y tau".

"Un posible siguiente paso es comprobar si la introducción y el aumento o la reducción de microbios intestinales específicos podría cambiar de forma beneficiosa los niveles de amiloide y tau", añade Wadop. "Esto podría ayudarnos a identificar posibles enfoques terapéuticos nuevos para el Alzheimer".

Los bajos niveles de bacterias intestinales saludables se relacionan con una mala cognición

Para comprender mejor la relación entre el microbioma intestinal y la cognición en adultos de edad mediana y avanzada, Jazmyn Muhammad, B.S., investigadora asociada del Instituto Glenn Biggs de Alzheimer y Enfermedades Neurodegenerativas de UT Health San Antonio, y sus colegas examinaron muestras fecales y puntuaciones de pruebas cognitivas de más de 1000 participantes en el Estudio del Corazón de Framingham (edad promedio = 52, 55 % mujeres).

Los investigadores dividieron el grupo de estudio en función de las puntuaciones obtenidas en las pruebas cognitivas de los participantes y compararon los microbiomas de los participantes con puntuaciones en el 20 % más bajo (es decir, con peor cognición) con los de los que obtuvieron puntuaciones más altas. Descubrieron que las personas con peor cognición tenían niveles más bajos de Clostridium y Ruminococcus. Se descubrió que las bacterias Alistipes y Pseudobutyrvibrio eran muy abundantes en las personas con mala cognición en comparación con otros participantes en el estudio.

"Es necesario seguir investigando para entender mejor los posibles efectos neuroprotectores de algunas de estas bacterias", dijo Muhammad. "En el futuro podría ser posible manipular la abundancia de estas bacterias a través de la dieta y los pre/probióticos para preservar la salud del cerebro y la función cognitiva".

Acerca del Congreso Internacional de la Alzheimer's Association® (AAIC®)

El Congreso Internacional de la Alzheimer's Association (AAIC) es la reunión mundial de investigadores más grande del mundo enfocada en el Alzheimer y otras demencias. Como parte del programa de investigación de la Alzheimer's Association, el AAIC sirve de catalizador para generar nuevos conocimientos sobre la demencia y fomentar una comunidad de investigación vital y de responsabilidad compartida.

Página de inicio del AAIC 2023: www.alz.org/aaic/

Sala de prensa del AAIC 2023: www.alz.org/aaic/pressroom.asp

Hashtag del AAIC 2023: #AAIC23

Acerca de la Alzheimer's Association®

La Alzheimer's Association es una organización de salud internacional integrada por voluntarios dedicada a la atención médica, la investigación y el apoyo de la enfermedad de Alzheimer. Nuestra misión es liderar el camino para ponerle fin a la enfermedad de Alzheimer y a todas las demás demencias, acelerando la investigación global, impulsando la reducción de riesgos y la detección temprana, y optimizando el cuidados y apoyo de calidad. Nuestra visión es un mundo sin Alzheimer y todas las demás demencias®. Visite alz.org o llame al 800.272.3900.

###

- Chaoran Ma, M.D., Ph.D., et al. Bowel movement frequency, the gut microbiome, and cognitive function in women and men. (Funder: U.S. National Institutes of Health - R01AG077489 and K99/R00DK119412 to Dong D. Wang; UM1 CA186107 to the Nurses' Health Study; U01 CA176726 to the Nurses' Health Study II; U01 CA167552 to the Health Professionals Follow-Up Study)
- Yannick Joel Wadop Ngouongo, Ph.D., et al. Elevated Amyloid-β and Tau Levels in the Brain are Associated with a Reduced Abundance of Neuroprotective Gut Bacteria. (Funder: U.S. National

- Institutes of Health P30AG066546, P30AG059305, K01NS126489)
- Jazmyn A Muhammad, B.S., et al. Poor cognition is associated with increased abundance of Alistipes and decreased abundance of Clostridium genera in the gut. (Funder: U.S. National Institutes of Health P30AG066546, P30AG059305, K01NS126489)

*** AAIC 2023 news releases may contain updated data that does not match what is reported in the following abstracts.

Proposal ID: 73719

Bowel movement frequency, the gut microbiome, and cognitive function in women and men

Background: Bowel movement frequency and the gut microbiome may be associated with the risk of dementia.

Method: We examined the association between bowel movement frequency and cognitive function in 112,753 women and men from Nurses' Health Study (NHS), Nurses' Health Study II (NHSII), and Health Professionals Follow-Up Study (HPFS) and explored the role of the gut microbiome in explaining these associations in a sub-cohort of 515 NHSII and HPFS participants. We collected data on bowel movement frequency in 2012/13 and subjective cognitive function from 2014 to 2017 in all participants and objective cognitive function using a neuropsychological battery between 2014 and 2018 in 12,696 NHSII participants. We profiled the gut microbiome using shotgun metagenomics.

Result: Bowel movement frequency was associated with overall objective cognitive function and learning and working memory in an inverse J-shape dose-response manner (both $P_{non-linearity} < 0.05$). Compared to those with once daily bowel movements, participants with bowel movement frequency of every 3+ days had significantly worse cognition, equivalent to 3.0 (95% confidence interval (CI), 1.2, 4.7) years of additional aging. We observed similar J-shape dose-response relationships of bowel movement frequency with the odds of subjective cognitive decline and the likelihood of having more subjective cognitive complaints over time. Bowel movement frequencies of every 3+ days and \geq twice /day, compared to once daily bowel movement, were associated with odds ratios of subjective cognitive decline of 1.73 (95% CI, 1.60, 1.86) and 1.37 (95% CI, 1.33, 1.44), respectively. These relationships were generally consistent across three cohorts and subgroups. Bowel movement frequency and subjective cognition were significantly associated with the overall variation of the gut microbiome (both $P < 0.005$) and specific microbial species. Butyrate producers were depleted in those with less frequent bowel movements and worse cognitive function, while a higher abundance of dysbiosis-related, pro-inflammatory species was associated with bowel movement frequency of \geq twice/day and worse cognitive function.

Conclusion: Less frequent bowel movements were associated with worse cognitive function. The gut microbiome may be a mechanistic link underlying the association between intestinal motility patterns and cognitive function.

Presenting author:

Chaoran Ma, MD, PhD hpcma@channing.harvard.edu
University of Massachusetts Amherst, USA
Brigham and Women's Hospital and Harvard Medical School

Proposal ID: 74962

Elevated Amyloid- β and Tau Levels in the Brain are Associated with a Reduced Abundance of Neuroprotective Gut Bacteria

Background: Recent research suggests that differences in the gut microbiome composition may contribute to the pathogenesis of neurological disorders, including Alzheimer's disease (AD). Animal studies have shown that fecal microbiota transplantation reduces amyloid plaques in mouse AD models. However, whether the buildup of A β and tau deposits in the brain are associated with shifts in the human gut microbiota composition is understudied.

Method: We used stool specimens and neuropathological measures from 140 middle-aged individuals (Table 1: mean age 56, 54% Female) from the Framingham Heart Study (FHS) to assess the link between the gut microbiome composition and A β Positron Emission Tomography (A β -PET) in a global composite brain measure, and tau-PET deposits in the rhinal cortex and the inferior temporal cortex. We quantified gut microbiome composition using 16S rRNA sequencing. We performed multivariable association and differential abundance analyses, adjusting for age, sex, body mass index, and other confounders.

Result: Multivariable association results (Figure 1) indicated significant associations (adjusted p-value < 0.001) between both A β -PET and tau-PET levels with abundance of genera *Butyricoccus* and *Ruminococcus*. Moreover, differential abundance analysis (Figure 2) showed that these bacteria have lower than expected abundance in individuals with elevated A β -PET and tau-PET measures (A β -PET, *Ruminococcus*: OR = 0.89, [0.88, 0.91]; *Butyricoccus*: OR = 0.77, [0.72, 0.81]); (tau-PET in the rhinal cortex: *Ruminococcus*: OR = 0.82, [0.8, 0.83]; *Butyricoccus*: OR = 0.91 [0.88, 0.94]); (tau-PET in the inferotemporal cortex: *Ruminococcus*: OR = 0.79 [0.78, 0.81]; *Butyricoccus*: OR = 0.83 [0.81, 0.86]). Conversely, we observed an increased abundance of genera *Cytophaga* (tau-PET in the rhinal cortex, OR = 1.78, [1.15, 2.75]) and *Alistipes* (tau-PET in the rhinal cortex, OR = 1.19, [1.17, 1.22]) in individuals with high A β -PET and tau-PET levels. Finally, functional analysis showed that *Butyricoccus* and *Ruminococcus* are butyrate-producing bacteria harboring neuroprotective effects.

Conclusion: We showed that elevated measures of A β -PET and tau-PET in the rhinal and the inferior temporal cortex are associated with a reduced abundance of butyrate-producing *Butyricoccus* and *Ruminococcus* in the gut of middle-aged individuals from the FHS. As these bacteria harbor neuroprotective effects, further studies are needed to elucidate underlying mechanisms and assess their therapeutic potential.

Presenting author:

Yannick Joel Wadop Ngouongo, PhD wadopngouong@uthscsa.edu

Glenn Biggs Institute for Alzheimer's and Neurodegenerative Diseases, San Antonio, TX, USA

Figure1.png (34.9KB)

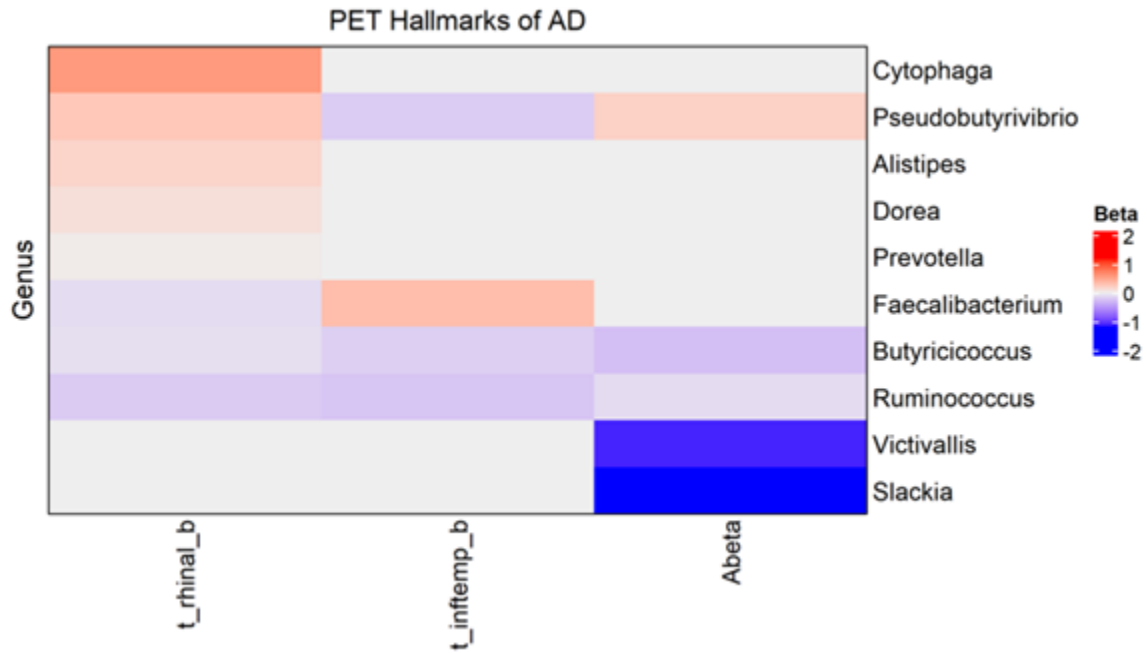


Figure2.png (53.0KB)

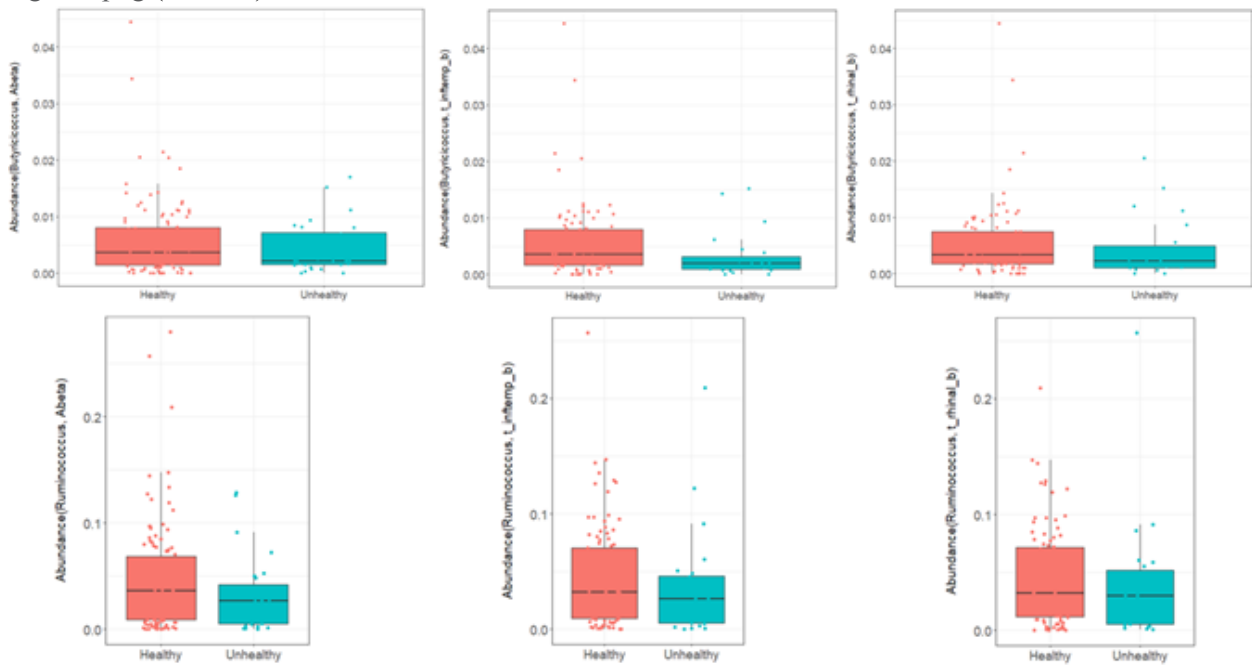


Table1.PNG (32.4KB)

Characteristic	N = 140
AGE	56 [32, 72]
BMI	28 [19, 44]
SEX, F	76 (54%)
CAM	
D_GE_S	37 (26%)
HR+	103 (74%)
Dt_ amy	72 [1, 197]
Aβ-PET	
Range	1.07 [0.87, 1.60]
Unhealthy (high burden)	28 (20%)
Healthy (low burden)	111 (80%)
tau-PET in the rhinal cortex	
Range	1.11 [0.77, 1.38]
Unhealthy (high burden)	23 (20%)
Healthy (low burden)	91 (80%)
tau-PET in the inferior temporal cortex	
Range	1.13 [0.89, 1.32]
Unhealthy (high burden)	24 (20%)
Healthy (low burden)	97 (80%)
Dt_ tau	61 [1, 191]

Table 1: study demographics. Participants were recruited from the third generation, the New Offspring Spouse, and the OMNI2 cohorts of the Framingham Heart Study during their third examination.

Proposal ID: 76520

Poor cognition is associated with increased abundance of Alistipes and decreased abundance of Clostridium genera in the gut

Background: Brain and gut health are intricately connected via the gut-microbiota-brain axis. Studies have shown that gut dysbiosis is associated with neurodegenerative diseases, including Alzheimer's disease. However, how cognitive changes affects the gut microbiome structure is currently understudied. We aimed to assess the association between the gut microbiome and global cognitive scores in the Framingham Heart Study (FHS).

Method: Our sample included 1,014 participants (mean age 52, 55% female) of the third generation FHS cohort with available stool samples, cognitive assessments, and no history of dementia or stroke (Table 1). We quantified the gut microbiome composition using 16S rRNA sequencing and performed multivariable association and differential abundance analyses, adjusting for age, sex, education, BMI, and other confounders. The global cognitive score (GCS) was built using neuropsychological assessments of four cognitive domains: Executive function (trails-making B); Processing speed (visual reproduction immediate and delayed); Language (similarity test); and Memory (logical memory immediate and delayed). Participants were additionally stratified by GCS with lower and higher scores indicating poor and normal cognition, respectively.

Result: Our results (Figure 1) showed that individuals with poor cognition have a decreased abundance of genera Clostridium (OR = 0.69, 95% CI [0.55, 0.86]) and Ruminococcus (0.93, [0.93, 0.94]). Meanwhile, the genus Alistipes, previously connected to anxiety, chronic fatigue syndrome, depression, and hypertension, was more abundant (1.06, [1.05, 1.06]) in the poor cognition group. Moreover, the genus Pseudobutyrvibrio, a butyrate-producing bacteria from the rumen, was also found to be highly abundant (1.12, [1.11, 1.14]) in the poor cognition compared to normal. Finally, there was no difference in alpha and beta diversity between cognitive groups (Figure 2).

Conclusion: Our study suggests that the abundance of several genera, including Pseudobutyrvibrio, Alistipes, Ruminococcus, and Clostridium is associated with cognition in middle-age. Clostridium was previously proposed as novel probiotics for human health, and increasing its abundance was viewed as an effective strategy to regulate and maintain the homeostasis of the gut microbiota. As all these bacteria have neuroprotective effects, manipulating their abundance through diet and pre/pro-biotics could be a research path for preserving global cognitive function in the future.

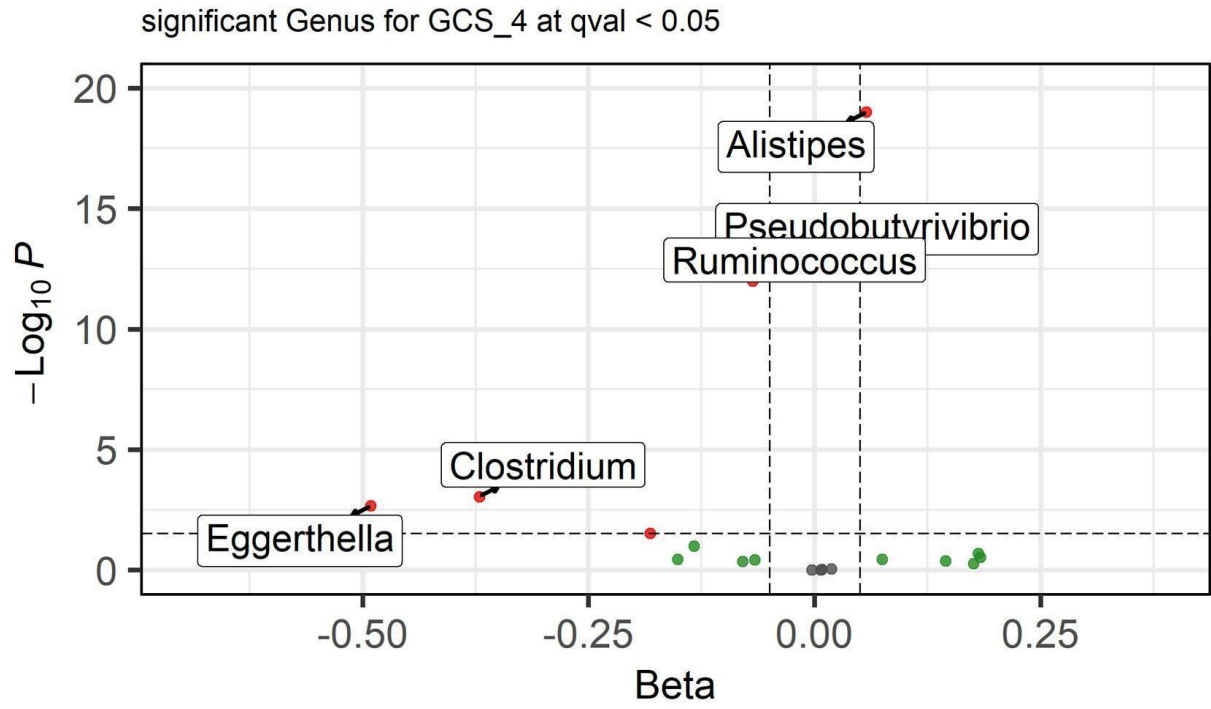
Presenting author:

Jazmyn A Muhammad, B.S sherraemuham@uthscsa.edu
Glenn Biggs Institute for Alzheimer's & Neurodegenerative Diseases, UT Health San Antonio, TX, USA

Tables and Figures:

Characteristics	Normal Cognition (N = 813)	Poor Cognition (N = 201)
Age (mean, min, max)	54.4 (32, 82)	59.5 (33, 89)
BMI	27.8 (15.5, 51.4)	28.2 (16.9, 51)
Sex, Female (n,%)	460 (56.8%)	104 (51.2%)
Education (n,%)		
Some college	183 (22.6%)	77 (38.7%)
College Graduate	571 (70.5%)	77 (38.7%)
High School degree	56 (6.9%)	45 (22.6%)
Time interval	141.2 (0.03, 456.7)	132.4 (0.03, 464.5)
GCS		
Range	0.8 (-0.092, 2.8)	-0.6 (-2.2, -0.098)

Picture3.jpg (170.7KB)



Picture1AAIC.png (134.9KB)

