

Centro de Estudio de las Ataxias. Holguín. Holguín

SOBRE LOS TRASTORNOS NUTRICIONALES EN LAS ATAXIAS ESPINOCEREBELOSAS, LA ENFERMEDAD DE HUNTINGTON Y OTRAS AFECCIONES POLIGLUTAMÍNICAS

Tania Rodríguez Graña¹, Luis Velázquez Pérez², Sergio Santana Porbén³.

RESUMEN

Las ataxias espinocerebelosas (SCA de sus siglas en inglés) comprenden varias afecciones neurodegenerativas que son hereditarias con carácter autosómico dominante. Las SCAs se destacan por la gran heterogeneidad clínica, morfológica, y neurofisiológica. Las SCAs más frecuentes son las que se integran dentro de las enfermedades poliglutamínicas (poliQ): entidades que son causadas por la expansión de un triplete de citosina-adenina-guanina (CAG) en regiones codificantes de genes especificados del genoma humano. La sobreexpresión del triplete CAG resulta en la aparición de proteínas estructuralmente defectuosas. El daño estructural se traslada a un plegamiento anormal, y con ello, la formación de agregados de proteínas dañadas. La deposición de estos agregados suele culminar en la muerte de la célula afectada. Los pacientes SCA suelen presentar pérdida involuntaria de la masa muscular esquelética (MME) asociada a la muerte neuronal propia de la ataxia, lo que afectaría la movilidad, el funcionalismo y la autonomía de los mismos. El daño muscular también puede sobrevenir debido a la acumulación tóxica de proteínas mutadas en el miocito. Sin embargo, es probable que la reducción de la MME pueda ocurrir como consecuencia de la inflamación sistémica, la resistencia aumentada a la acción periférica de la insulina, y la hiperatabolia. Estos cambios moleculares y metabólicos podrían afectar de forma independiente la evolución de la enfermedad atáxica y la respuesta al tratamiento. Se revisan los resultados de los modelos animales de estudio de las SCA, los reportes internacionales de casos, y la casuística acumulada por la autora para explorar tales hipótesis. Se explora también la presencia de estados de insulinoresistencia en las otras enfermedades poliglutamínicas. **Rodríguez Graña T, Velázquez Pérez L, Santana Porbén S. Sobre los trastornos nutricionales en las ataxias espinocerebelosas, la enfermedad de Huntington y otras afecciones poliglutamínicas. RCAN Rev Cubana Aliment Nutr 2019;29(1):191-214. RNPS: 2221. ISSN: 1561-2929.**

Palabras clave: *Ataxias espinocerebelosas / Enfermedades poliglutamínicas / Resistencia a la insulina / Pérdida involuntaria de peso / Inflamación.*

¹ Médico, Especialista de Primer grado en Medicina General Integral. Especialista de Primer Grado en Bioquímica. Profesora auxiliar. Investigadora auxiliar. ² Médico, Especialista de Primer Grado en Neurofisiología y de Segundo Grado en Neurología. Doctor en Ciencias. Director y fundador de la Red Panamericana de Ataxias Hereditarias. ³ Médico, Especialista de Segundo Grado en Bioquímica clínica. Máster en Nutrición en Salud Pública. Profesor asistente.

INTRODUCCIÓN

Las ataxias espinocerebelosas (SCA de sus siglas en inglés *Spinocerebellar Ataxias*) se reúnen con las enfermedades poliglutamínicas (poliQ):¹⁻² término que engloba afecciones tan fenotípicamente distantes entre sí como el mal de Alzheimer y la enfermedad de Parkinson, por un lado; y la esclerosis lateral amiotrófica, por el otro.³⁻⁴ Todas estas afecciones, sin embargo, son causadas por la expansión de una secuencia del trinucleótido CAG (Citosina-Adenina-Guanina) en las regiones codificantes de genes especificados del genoma humano.⁵⁻⁶ La resultante de esta expansión poliglutamínica es la aparición de proteínas mutadas, estructuralmente defectuosas, y que muestran un plegamiento tridimensional anormal.⁷⁻¹⁰ El plegamiento proteínico anormal conduce a la formación de agregados moleculares que se depositan preferentemente (aunque no exclusivamente) en el citoplasma de la neurona.¹¹⁻¹²

En las enfermedades poliQ ocurre muerte neuronal progresiva cuando el tejido nervioso es el sitio preferencial de deposición de los agregados moleculares de proteínas defectuosas, y con ello, la pérdida de funciones, validismo y autonomía, junto con la aparición y progresión de discapacidades físico-motoras que pueden llevar a la postración y el encamamiento.¹³⁻¹⁴ Sobrevienen entonces las escaras y la bronconeumonía, lo que eventualmente le cuesta la vida al enfermo. Aun así, los enfermos dentro de alguna de las categorías de las enfermedades poliQ pueden exhibir múltiples formas clínicas de presentación de la afección en cuestión (incluso con mínima repercusión sobre el estado general y la funcionalidad), y diferentes grados de discapacidad e invalidez.¹⁵⁻¹⁶

Durante muchos años se aceptó que el daño genómico era el evento determinante dentro de las enfermedades poliQ que inducía muerte neuronal, disfunción

neuromuscular, pérdida de funciones, postración y muerte. Sin embargo, recientemente han emergido referencias sobre los cambios que las enfermedades poliQ producen sobre el estado nutricional del paciente, y cómo los desórdenes nutricionales pudieran moldear, no solo la evolución y pronóstico de la enfermedad, sino también la respuesta al tratamiento medicamentoso y la rehabilitación físico-motora. Una revisión previa sistematizó los hallazgos corrientes en torno a las asociaciones que sostienen entre sí el daño genómico, las proteínas expresadas, el metabolismo energético, y el estado nutricional del sujeto; y cómo estas asociaciones pueden modificar la supervivencia y la calidad de vida del enfermo.¹⁷

La presente revisión complementa lo colocado en la antes citada, a la vez que expande algunos conceptos que solo fueron esbozados debido a las limitaciones de espacio impuestas por las exigencias editoriales. Además, la autora percibe que la colocación de esta revisión en las páginas de la RCAN Revista Cubana de Alimentación y Nutrición contribuirá a una mejor realización de la actuación nutricional en las SCA y las restantes enfermedades poliQ. En tal sentido, se hace notar la publicación en un suplemento de la RCAN de un protocolo de atención al enfermo de Parkinson.¹⁸

Una (breve) exposición de la etiología y la presentación clínica de las enfermedades poliglutamínicas

Las enfermedades poliglutamínicas constituyen un grupo heterogéneo de afecciones neurodegenerativas que son causadas por la expansión de una secuencia CAG en regiones codificadoras de genes específicos del genoma humano. Las enfermedades poliglutamínicas también se

conocen como poliQ*, enfermedades por expansión del triplete CAG, o enfermedades de conformación proteica. Como regla general, el modo de expansión del triplete CAG ocurre de forma gradual, pero la inestabilidad molecular y celular aumenta con el tamaño de la expansión.

de las enfermedades poliQ se encuentran la enfermedad de Huntington,¹⁹ la atrofia dentado-rubro-pálido-luisiana (DRPLA),²⁰ la atrofia muscular espino-bulbar (SBMA),²¹⁻²² y algunas de las ataxias espinocerebelosas (SCAs),²³⁻²⁴ sobre todo las que se corresponden con los tipos 1, 2, 3, 6, 7, y 17.

Tabla 1. Enfermedades poliglutamínicas. Localización del gen afectado, la proteína mutada resultante, y las manifestaciones clínicas de la enfermedad.

Enfermedad	Localización genómica	Proteína mutada	Manifestaciones clínicas
Enfermedad de Huntington (EH)	4p16.3	Huntingtina (htt)	Corea trastornos cognitivos desórdenes emocionales
Atrofia muscular espino-bulbar Sin.: Enfermedad de Kennedy	Xq11-q12	Receptor de andrógenos	Fasciculaciones Calambres musculares Ginecomastia Atrofia de los grupos musculares distales
Atrofia dentatorrubro-pálido-luisiana (DPRLA)	12p 13-31	Atrofina 1	<i>Mioclonus</i> Epilepsia Ataxia cerebelosa
SCA 1	6p23	Ataxina-1	Estas enfermedades comparten un cuadro clínico similar donde se destacan la ataxia de la marcha, disartria, disfagia, dismetría, alternaciones cognitivas, y la discapacidad físico-motora
SCA 2	12q24.1	Ataxina-2	
SCA 3	14q32.1	Ataxina-3	
SCA 6	19p13	Ataxina-6	
SCA 7	3p14-p21.1	Ataxina-7	
SCA 17	6p27	Proteína de unión a la caja TATA	

Las enfermedades poliQ comparten mecanismos degenerativos comunes. El mecanismo patogénico se ha atribuido a la expresión de un tracto de longitud variable de residuos de glutamina dentro de la secuencia primaria de las proteínas implicadas, lo que llevaría al mal plegamiento de las mismas y/o la formación de agregados proteicos. Aunque estos agregados proteicos tienen una expresión ubicua, sin embargo, solo son tóxicos para poblaciones neuronales específicas. Dentro

Todas estas afecciones se caracterizan por la pérdida neuronal progresiva (si bien con múltiples formas de presentación clínica y diferentes grados de discapacidad) que eventualmente conduce al paciente a la inmovilidad y la postración, momento en el que sobrevienen las complicaciones que le ocasionan finalmente la muerte.

En dependencia del gen afectado por la expansión del triplete CAG, así será la enfermedad resultante. Si la expansión afecta el gen *htt* codificante de la proteína huntingtina, entonces se presentará la enfermedad de Huntington. Si, por el

* La letra Q designa al aminoácido glutamina (Gln).

contrario, la expansión afecta al gen *atxn2*, entonces ocurre la ataxia cerebelosa tipo 2. La Tabla 1 muestra las enfermedades poliQ, la localización del daño genómico, la proteína afectada, y las características del cuadro clínico de las mismas.

Sobre las alteraciones nutricionales en las enfermedades poliglutamínicas

Las enfermedades poliQ cursan con pérdida de peso, pero las causas exactas de este fenómeno aún se desconocen.²⁵ En los enfermos aquejados de enfermedad de Huntington (EH) la pérdida de peso se ha trazado hasta la disminución de los pliegues cutáneos adiposos y la reducción de las circunferencias corporales, indicando con ello la afectación tanto de la masa magra como de la grasa corporal,²⁶ a pesar de la concurrencia de elevados ingresos dietéticos y actividad física disminuida.²⁷⁻²⁸ Coincidentemente, Sanberg *et al.* (1981) encontraron durante un estudio longitudinal que, a pesar de la ingestión de alimentos energéticamente densos, la reducción del peso corporal era una característica de la EH.²⁹ Estos autores fueron un poco más lejos para sugerir que la pérdida de peso era secundaria/estaba asociada con la degeneración del núcleo estriado.²⁹

Varias publicaciones han sugerido que los defectos nutricionales observados en la EH podrían depender del estadio de la enfermedad,³⁰⁻³¹ y que mientras más avanzada se encuentre ésta, peor será el deterioro nutricional del enfermo.³² Estudios completados en 1985 con pacientes EH y descendientes en primer grado de estos enfermos (y por lo tanto en riesgo incrementado de padecer la enfermedad) concluyó que la disminución del peso corporal predominaba en ambos subgrupos, aunque era más pronunciada en los enfermos.³³⁻³⁴ De las 19 variables antropométricas medidas, solo aquellas relacionadas con el tamaño del músculo

esquelético (como el diámetro biacromial) y la grasa abdominal (como la circunferencia abdominal) fueron las que se encontraban disminuidas.³³⁻³⁴ Trejo (2004) también demostró valores disminuidos del peso corporal, las circunferencias regionales y los pliegues cutáneos de los enfermos EH.³⁵ Por el contrario, las proteínas secretoras hepáticas, las variables hematológicas, la glicemia en ayunas y las fracciones lipídicas séricas se encontraban aparentemente constantes (o a lo sumo levemente disminuidas).³⁵ Por el contrario, Süßmuth *et al.* (2015) no encontraron cambios significativos en el tamaño de los compartimientos corporales de pacientes EH (en particular de la masa magra corporal), a la vez que variaciones mínimas del recuento hematológico.³⁶

Trejo (2004) también demostró que las cantidades ingeridas de energía nutrimental eran mayores en los enfermos EH.³⁵ Igualmente, y siempre de acuerdo con Trejo (2004),³⁵ la disminución del peso corporal se asoció con las dificultades en la masticación y la deglución, y la aparición de disfagia a los sólidos, si bien no se aclaró si dicha pérdida de peso era causada por los movimientos involuntarios, una absorción intestinal disminuida y/o la existencia de disfunciones metabólicas. De forma interesante, los pacientes EH sostuvieron ingresos energéticos elevados a pesar de las dificultades en la masticación.³⁵ Sin embargo, Morales *et al.* (1989) no observaron ingresos energéticos aumentados ni en los enfermos de EH ni en los descendientes de primer grado.³⁷ Es más: los ingresos energéticos incrementados no se trasladaron a una mayor frecuencia del exceso de peso entre los grupos objeto de comparación, lo que sugeriría un aumento del gasto de energía.³⁷ En este punto se ha de notar que en otras series de estudio pueden predominar los pacientes EH con un IMC preservado, o incluso con exceso de peso.^{31,38}

Las encuestas dietéticas completadas en la EH han revelado el consumo prevalente de carbohidratos y glúcidos, sin variaciones en las cantidades ingeridas de grasas y proteínas.³⁹ Basándose en estudios nutricionales previos, Gaba *et al.* (2005)⁴⁰ y Hayden (2012)⁴¹ especularon entonces que la pérdida de peso observada en la EH podría deberse a defectos bioquímicos subyacentes más allá del balance entre los ingresos dietéticos y el gasto energético.

La longitud del CAG ha sido relacionada con la edad del debut de la EH y los síntomas neurológicos acompañantes, pero no fue hasta el año 2008 en que Aziz relacionó la pérdida de peso con la progresión de la enfermedad.⁴² Aquellos pacientes con numerosas repeticiones del CAG tienen predisposición a la disminución del peso corporal, lo que permitiría su seguimiento más cercano.⁴² Por el contrario, el incremento de la actividad motora (como la corea distónica) no se asoció ni con la pérdida de peso ni con la puntuación asignada mediante la escala UHDRS de evaluación funcional motora desarrollada para la EH.⁴² Los modelos experimentales parecen confirmar estos hallazgos. Las numerosas repeticiones del CAG en ratones transgénicos R6/2 se asocian con un peso corporal disminuido a pesar de los elevados ingresos energéticos de los animales.⁴³⁻⁴⁴

Se han completado estudios de composición corporal en pacientes EH en diferentes estadios de la enfermedad.^{26,31,36} El tamaño de la masa corporal libre de grasa (estimada mediante diversos métodos) fue independiente del tiempo de evolución de la EH, así como de la tasa metabólica basal.^{26,31,36} La leptina: una adiponectina promotora del gasto energético y la movilización de los triglicéridos almacenados en el pániculo adiposo, estaba aumentada en aquellos pacientes con peso disminuido para la talla.⁴⁵ Los indicadores antropométricos de sensibilidad a la acción de la insulina, tales como las circunferencias

de la cadera y la cintura, fueron también independientes del tamaño de la masa corporal libre de grasa.³⁹ De forma similar, en los ratones transgénicos R6/2 el metabolismo de los ácidos grasos suele estar afectado, y se observan niveles plasmáticos disminuidos de la insulina junto con hiperglicemia.^{43-44,46-47}

El peso corporal podría ser un fuerte predictor de la progresión de la EH.⁴⁸ Lo contrario podría ser también cierto: el aumento del peso corporal podría asociarse con el retraso del deterioro motor, cognitivo y funcional, independientemente de la extensión del CAG.^{45,48} Otra investigación concluida en 2016 corroboró lo afirmado en el estudio anteriormente citado,⁴⁹ si bien no exploró las asociaciones entre el peso corporal y el número de repeticiones CAG. En esta serie de estudio, los valores disminuidos del IMC solo estuvieron presentes en el 6.7% de los enfermos.⁴⁹ El IMC sostuvo asociaciones con la depresión y el balance energético (entre otras variables), aunque fue independiente de la calidad de vida y las puntuaciones recibidas por el estado de las dimensiones motora y cognitiva.⁴⁹ La circunferencia de la cintura tampoco se asoció con el número de repeticiones de CAG.⁴⁹ Finalmente, este estudio sugirió que el incremento del ingreso dietético pudiera neutralizar el efecto de la mutación sobre el peso corporal.⁴⁹

De acuerdo con Nance y Sanders (1996),⁵⁰ los pacientes EH podrían requerir entre 3,000 – 4,000 Kcal al día para lograr un incremento del peso corporal. Para neutralizar los efectos de la mutación del CAG sobre el peso corporal se debería incrementar la energía ingerida diariamente en por lo menos 300 Kcal. El estudio referido previamente demostró que, con ingresos energéticos promedio de $2,062 \pm 679$ Kcal.día⁻¹, la mayoría de los pacientes EH estudiados pudo mantener el peso corporal y, por lo tanto, no se necesitaron suplementos nutricionales superpuestos

sobre la dieta regular.⁴⁹ Otras intervenciones sinérgicas deberían hacerse también en los enfermos EH, como cambios en los estilos de vida y de actividad física.

Las asociaciones entre el peso corporal y la progresión de la enfermedad también se han explorado en las ataxias poliQ. Las ataxias poliQ comprenden 6 entidades (de las que las SCA1, 2, 3, y 6 son las más prevalentes) comparten un cuadro clínico similar donde se destacan la ataxia de la marcha, la disartria, la disfagia, la dismetría, las alternaciones cognitivas, y la discapacidad físico-motora. La SCA3[†] es la más frecuente a nivel mundial, seguida de la SCA2. La SCA2 alcanza las mayores tasas de incidencia y prevalencia en la región oriental de Cuba, región que es también considerada a nivel mundial como la de mayor concentración de enfermos y descendientes en riesgo de esta forma de ataxia.⁵²⁻⁵⁴

De forma similar a lo descrito en la EH, las SCAs evolucionan con cambios importantes en el peso corporal y la composición corporal de los enfermos. La pérdida de peso y el IMC disminuido son características fenotípicas importantes en las SCAs, y estarían determinadas por el número de tripletes CAG.⁵⁵ Luego, a mayor número de tripletes CAG (y con ello, una mayor expansión de los tramos poliQ dentro de la proteína mutada), mayor la pérdida de peso y menor en consecuencia el IMC.⁵⁵ En esto punto, también lo contrario podría ser cierto: la pérdida involuntaria de peso podría agravar la discapacidad motora del enfermo, y acelerar la progresión de la ataxia hacia el estadio final de la misma.⁵⁵

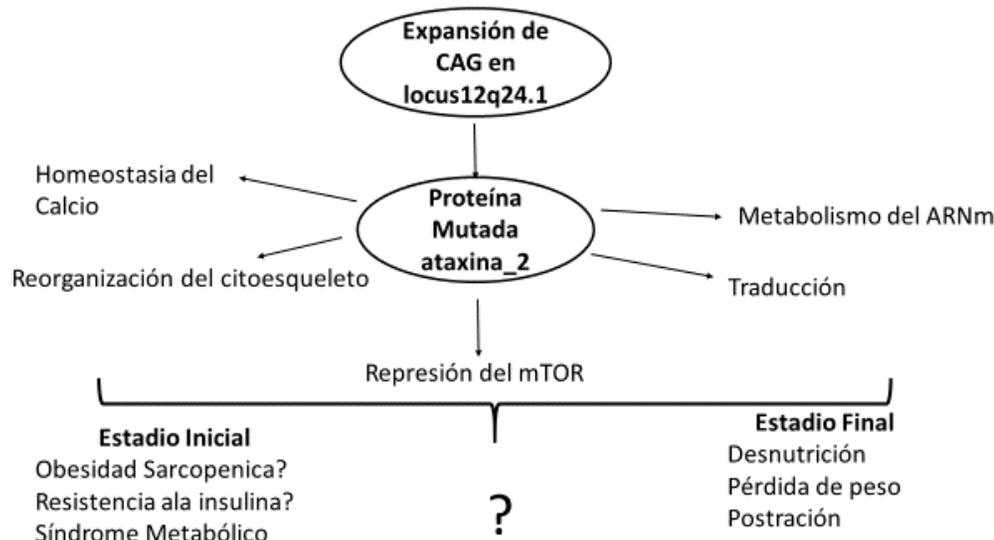
Un estudio de cohorte completado en el 2017 con 384 pacientes en los que reunieron 3 mediciones evolutivas del peso corporal también corroboró la pérdida

involuntaria de peso a medida que progresaba la ataxia.⁵⁶ La cuarta parte de los pacientes mostró un IMC disminuido.⁵⁶ Los pacientes con un IMC disminuido habían mostrado los puntajes SARA (empleados para medir la repercusión cerebelosa de la enfermedad) más elevados a la inclusión en la cohorte, y una mayor frecuencia de síntomas motores.⁵⁶ La pérdida involuntaria de peso observada en los pacientes se asoció con una progresión más rápida de la ataxia.⁵⁶

Otros autores han realizados estudios para establecer los determinantes corporales de la pérdida involuntaria de peso en las SCAs poliQ. Teive *et al.* (2015) cuantificaron el tamaño de la masa muscular esquelética de 76 pacientes de ambos sexos en diferentes estadios de las SCAs poliQ estudiadas.⁵⁷ Solo el 6.6% de los enfermos se presentó con un IMC disminuido para el sexo y la talla.⁵⁷ De hecho, el exceso de peso estaba presente en la mitad de la serie de estudio (*Obesidad*: $IMC \geq 30 \text{ Kg.m}^{-2}$: 10.5%).⁵⁷ Comparado con los sujetos que sirvieron como controles, la masa muscular esquelética estaba reducida en un 13%, diferencias según el sexo aparte.⁵⁷ En contraposición con estos hallazgos, el tamaño de la grasa corporal superó el percentil 75 del estándar propio de la población de pertenencia.⁵⁸ Tomados en su conjunto, estos resultados apuntarían hacia la presencia en las SCAs del fenotipo de la obesidad sarcopénica (OS),⁵⁸ y de esta manera, una fuerte predisposición a las alteraciones motoras, la aceleración del deterioro funcional, el riesgo de aparición de nuevas complicaciones, y la muerte eventualmente.

[†] También conocida como la ataxia de Machado-Joseph. Para más detalles sobre la SCA3: Consulte la referencia [51].

Figura 1. Evolución clínica, fenotípica y nutricional de la ataxia espinocerebelosa tipo 2. El modelo pudiera ser útil también para las otras enfermedades poliglutamínicas como la enfermedad de Huntington. Para más detalles: Consulte el texto del presente ensayo.



Fuente: Elaboración propia de los autores.

Sobre los cambios en la composición corporal inducidos por las enfermedades poliglutamínicas

De lo expuesto anteriormente se infiere que las enfermedades poliQ pueden afectar la composición corporal del sujeto, y causar cambios perceptibles en el tamaño de la grasa corporal y la masa muscular esquelética desde mucho antes que los síntomas clínicos propios de la entidad en cuestión se manifiesten. Es muy probable también que un mismo paciente muestre afectación de los dos compartimientos corporales congruente con el fenotipo OS, dado por un aumento del peso corporal y de la circunferencia abdominal secundarios a la deposición preferencial de la grasa ingerida con los alimentos y absorbida en los epiplones y el espesor de vísceras sólidas

como el hígado, junto con la reducción significativa de la masa muscular de las extremidades (sobre todo de las inferiores).⁵⁸⁻⁵⁹

La OS ha sido considerada durante muchos años como un síndrome geriátrico. El término se utilizó primeramente para definir (y diagnosticar) a las personas en las que concurría el exceso de grasa corporal (sobre todo abdominal) y una significativa pérdida de masa muscular en las extremidades. Sin embargo, la OS no sería privativa de los adultos mayores y los ancianos, y pudiera estar presente en los menores de 60 años. Un entorno marcado por las citoquinas proinflamatorias, el estrés oxidativo, la disfunción mitocondrial, y la insulinoresistencia pudiera conducir a la adiposidad abdominal y la pérdida de masa muscular. Estas características también se

han observado en los modelos transgénicos de las SCA2. Ello llevaría a la interrogante siguiente: ¿La OS aparece con las enfermedades poliQ debido a las alteraciones metabólicas propias de la misma, o estas alteraciones metabólicas se producen como consecuencia de la OS?

El efecto dual de las enfermedades poliQ podría ser anticipado de las múltiples funciones moleculares en las que las proteínas dañadas se encuentran involucradas.⁶⁰⁻⁶¹ Las proteínas *htt* y *atxn2* mutadas pueden promover la ganancia involuntaria de peso y la deposición del exceso de energía en forma de grasa en topografías como la circunferencia abdominal. Las proteínas *htt* y *atxn2* mutadas también pueden estimular el aumento del tamaño y peso de los órganos de la economía (con la excepción del encéfalo y los testículos). El exceso de peso, y la ulterior deposición abdominal de la grasa corporal, suelen conducir a la resistencia exaltada a la acción de la insulina y, con ello, la aparición del SM.

El exceso de peso y la obesidad observados en las fases iniciales de las enfermedades poliQ son seguidos por la pérdida (también involuntaria) de peso y la emaciación del paciente concurrente con la notable reducción de la masa muscular esquelética que se encuentra en los estadios finales. Se ha sugerido entonces que los pacientes aquejados de enfermedades poliQ cursarían inicialmente con un fenotipo dictado por el exceso de peso y la obesidad, la RI, y la aparición del SM, que cedería luego su lugar a la pérdida involuntaria y progresiva de peso, y la reducción del tamaño del tejido adiposo subcutáneo y el músculo esquelético; todo lo cual resultaría en desnutrición, postración, encamamiento y muerte. La Figura 1 reúne estos hallazgos dentro de un modelo de interpretación de los cambios que las enfermedades poliQ pueden producir en la composición corporal del enfermo.

Los cambios que ocurren en el músculo esquelético en las enfermedades poliQ pudieran ser independientes de los descritos en el encéfalo, y sugieren, además, que el músculo esquelético podría ser una diana primaria de tales enfermedades.⁶²⁻⁶³ Se han observado acúmulos de proteínas mutadas en el espesor del músculo esquelético en los pacientes poliQ, tantos más numerosos cuanto mayor es la expresión del triplete CAG y/o la duración de la enfermedad. El daño de la estructura del miocito se traslada a la afectación de la función muscular. En los pacientes poliQ pueden observarse disminución de la fuerza de la contracción muscular aún con un tamaño aparentemente conservado del músculo. La aparición de fatiga temprana en sujetos que habían mostrado previamente adaptación a regímenes intensivos de acondicionamiento físico podría llamar la atención sobre la presencia de la enfermedad en descendientes de primer grado.

El daño muscular provocado por la acumulación de proteínas mutadas afectaría también la integridad y funcionalidad de la mitocondria, y con ello, la síntesis de ATP.⁶⁴⁻⁶⁵ Se ha descrito en sujetos poliQ el aumento de las cifras séricas de ácido láctico tras ciclos de ejercicio físico de duración e intensidad variables, señalando con ello una grave disrupción del metabolismo oxidativo mitocondrial. También se ha reportado una actividad disminuida de la citocromo c oxidasa: una enzima importante en la cadena mitocondrial de transporte de electrones y la síntesis de ATP. De todo lo anterior es inmediato que la expresión de un número crítico de triples CAG y/o la acumulación de tal número durante un tiempo especificado conducirán por igual a la muerte del miocito, y con ello, la pérdida irreparable de la masa muscular esquelética: evento que precipita en última instancia la evolución del paciente hacia la discapacidad, el encamamiento, la postración y la muerte.

La relación entre la adiposidad central y el SM pasa por la acción de las adiponectinas: productos endocrinos especializados del tejido adiposo. Este tejido (en particular la grasa visceral) emite señales humorales como los ácidos grasos libres y el TNF- α que trastornan la acción de la insulina. La adiponectina: hormona específica del tejido adiposo, tiene funciones anti diabéticas, antiateroscleróticas y antiinflamatorias. El exceso de adiposidad disminuye la síntesis de adiponectina, lo que puede alterar la sensibilidad a la insulina; mientras dispara y sostiene la producción de leptina. La producción exaltada de leptina contribuye independientemente al aumento del tamaño del tejido adiposo, en particular, aquellas topografías caracterizadas por promover la resistencia a la insulina (RI).

El patrón de secreción de las adiponectinas se ha examinado en la EH. Es llamativo que la producción sérica de leptina se incrementa a medida que aumenta el número de repeticiones del triplete CAG.⁴⁵ Por el contrario, Wang *et al.* (2014)⁶⁶ encontraron que los niveles sanguíneos circulantes de leptina estaban disminuidos en los enfermos EH. Asimismo, mientras que la leptina sérica se incrementó con valores mayores del IMC en los sujetos no enfermos que sirvieron como controles, en los enfermos EH las concentraciones sanguíneas de leptina fueron independientes del IMC.⁶⁶ De forma interesante, los valores séricos de la adiponectina estaban preservados en los enfermos EH, pero disminuían a medida que el IMC se hacía menor.⁶⁶

Proteínas disfuncionales y daños metabólicos

Se han reconocido en años recientes las múltiples funciones biológicas que desempeñan las proteínas *htt* y *atxn2*. La proteína *htt* exhibe propiedades anti-apoptóticas *in vitro* e *in vivo* en el encéfalo, por lo que desempeña un importante papel

en el mantenimiento de la integridad de los tejidos neuronales.⁶⁷ La proteína *htt* también protege de la apoptosis a otros tejidos no neuronales. Además, la proteína *htt* protege *in vivo* a las neuronas del daño por excitotoxicidad. La proteína *htt* estimula la transcripción del gen del factor neurotrófico derivado del encéfalo (BDNF), y con ello, la expresión de la proteína en los tejidos donde desarrolla sus acciones biológicas. Junto con estas funciones, la proteína *htt* regula el tráfico axonal, el transporte de vesículas y la transmisión sináptica, lo que la hace imprescindible para el funcionamiento normal del encéfalo. La proteína *htt* mutada provoca reducción de la transcripción y la expresión del gen BDNF, disminución del transporte de la mitocondria y el producto BDNF, y alteraciones de la transmisión sináptica, entre otras muchas disfunciones.⁶⁷

La proteína *htt* también podría influir en el tamaño y peso de los órganos de la economía a través del eje sostenido por la hormona del crecimiento y el factor de crecimiento parecido a la insulina.⁶⁸⁻⁶⁹ La GH (del inglés *Growth Hormone*) es una hormona hipofisaria producida en respuesta a factores hipotalámicos de control (como la GHRH: hormona liberadora de la hormona del crecimiento) que promueve y regula los procesos de crecimiento y desarrollo somáticos, a la vez que sostiene los procesos anabólicos y de síntesis y utilización de la energía metabólica. En tal sentido, la GH estimula el crecimiento de la masa muscular esquelética del sujeto dentro de un complejo proceso en el que también participan las hormonas sexuales.⁷⁰ De forma interesante, un estudio citado más arriba encontró niveles séricos disminuidos de la GH en pacientes EH.⁶⁶

Por su parte, el IGF-1 es un factor de crecimiento sintetizado primariamente en el hígado en respuesta a la GH, y actúa de forma autocrina y/o paracrina para amplificar las acciones biológicas de la GH y otros factores promotores del crecimiento

tisular.⁷¹ Los estudios completados con ratones transgénicos demostraron que la proteína *htt* estimula la expresión tisular del IGF-1, y el incremento de los niveles séricos del factor; efecto que se trasladó a un mayor peso corporal del animal. Luego, una proteína *htt* mutada podría promover la ganancia involuntaria de peso a la vez que contribuye a la depleción del tejido muscular del sujeto. El efecto observado de la proteína *htt* mutada sería independiente del número de replicaciones del triplete CAG.⁷²

Diferentes modelos animales han provisto una multiplicidad de acciones biológicas de la proteína *atxn2*. La proteína *atxn2*: la proteína mutada que se expresa en la SCA2, participa en la regulación de varios procesos celulares como la traducción y posterior utilización y disposición del ARNm, la homeostasia del calcio, y la reorganización del citoesqueleto.⁷³⁻⁷⁵ La ataxina-2 también estaría involucrada en el metabolismo energético y el mantenimiento del peso corporal del sujeto, la distribución topográfica de la grasa corporal, la aparición de la obesidad, y el desarrollo de resistencia a la acción periférica de la insulina.⁷⁶⁻⁷⁸

En el gusano *Caenorhabditis elegans* una baja expresión del gen homólogo de la *atxn2* conduce a la acumulación de grasa y aceleración del crecimiento.⁷⁹ La restricción dietética no revierte este fenotipo.⁷⁹ Por otro lado, la sobreexpresión de la proteína *atxn2* disminuye la longitud del gusano y la acumulación de grasa, simulando con ello los efectos de la restricción dietética.⁷⁹

Se han desarrollado 2 modelos murinos diferentes de la SCA2.⁸⁰ El modelo BAC-SCA2 (obtenido mediante tecnologías BAC por *Bacterial Artificial Chromosomes*) presenta largas longitudes del CAG, y con ello, una supuesta ganancia de función de la proteína *atxn2*, estas dos propiedades asociadas a la disminución del peso corporal.⁸¹ Por el contrario, los ratones ATXN2-KO (obtenidos mediante tecnología *knock-out*) en los que está ausente el gen de

atxn2, exhiben exceso de peso, si bien la causa de la obesidad encontrada es aún controversial.⁸² Scoles *et al.* (2012)⁸³ y Kiehl *et al.* (2006)⁸² reportaron hiperfagia en los ratones heterocigóticos, en contradicción con las observaciones de Lastres-Becker *et al.* (2008).⁷⁷ Para estos últimos autores, la ganancia excesiva de peso ocurriría debido a alteraciones del metabolismo lipídico y la resistencia a la acción de la insulina.⁷⁷

En tal sentido, se debe destacar la comunicación de Abdel-Aleem y Kaki (2008) sobre la hiperfagia encontrada en los integrantes de una familia egipcia aquejada de SCA2, y en los que concurrían, además, obesidad infantil.⁸⁴ Los ingresos dietéticos desmesurados no habían repercutido sobre el perfil lipídico sérico, que era indistinguible de los propios de sujetos sanos.⁸⁴ Este reporte sirvió también para explorar las asociaciones entre la proteína *atxn2* y la regulación genética del apetito.⁸⁴ Las personas examinadas en la familia-caso se destacaron por el elevado número de repeticiones CAG. Fue solo en los estadios prefinales de la enfermedad en los que se manifestó la caída en los ingresos energéticos y la consecuente pérdida (involuntaria) de peso.⁸⁴

El papel de la ataxina-2 en la regulación del metabolismo energético pudiera extenderse a la probable represión de la proteína quinasa mTOR diana de la rapamicina en los mamíferos. La vía dependiente de la mTOR es una red que regula una amplia gama de procesos involucrados en el crecimiento y la diferenciación celulares en respuesta a estados alternantes de abundancia *vs.* precariedad de alimentos. La proteína mTOR constituye entonces un interruptor funcional entre los procesos catabólicos y anabólicos del metabolismo celular,⁸⁵⁻⁸⁶ razón por la cual la molécula se ha relacionado con varios desórdenes metabólicos que incluyen la obesidad y la RI.

La desregulación de la ruta dependiente de la proteína mTOR es un elemento clave en la aparición y desarrollo de varias enfermedades en humanos.⁸⁷⁻⁸⁸ La abundancia de nutrientes activa la proteína mTOR, la que, una vez activada, estimula a su vez procesos anabólicos como la síntesis de proteínas y lípidos y el crecimiento celular.⁸⁹ Por el contrario, cuando existe escasez de nutrientes, la proteína mTOR reprime los procesos anabólicos, a la vez que activa procesos catabólicos (como la autofagia) para la producción de energía y nutrientes requeridos para la supervivencia de la célula.⁹⁰⁻⁹² La depleción de la proteína *atxn2* en ratones activa la obesidad, y con ella, la aparición de dislipidemias y RI: la tríada característica del Síndrome metabólico (SM) en los humanos.⁷⁷ La proteína *atxn2* pudiera ser entonces un represor de la vía mTOR, lo que la convertiría en un posible blanco terapéutico de la obesidad y la disfunción metabólica.⁶¹ Es entonces llamativo que no se encuentren reportes sobre la presencia del SM en los pacientes SCA2.⁶¹

Los defectos metabólicos asociados a la proteína *atxn2* mutada también se han observado en modelos *in vitro*. En los cultivos de fibroblastos de ratones y células neuronales humanas la carestía energética induce fuertemente la traducción del gen *atxn2* y la inhibición de la vía mTOR, reprimiendo así la biosíntesis proteica y el crecimiento celular.⁹¹ En las levaduras, la exposición al calor excesivo causa el secuestro de la proteína mTOR en gránulos de estrés que se producen debido a la sobreexpresión de la proteína *atxn2*.⁹³ Según De Mille *et al.* (2015),⁹⁴ el secuestro del TOR1 ocurre por fosforilación de la proteína *atxn2* debido a la acción de la PAS en el dominio que contiene serina/treonina quinasa (PSK1), regulando así la vía de fosforilación dependiente de la quinasa SNF1 del AMP en respuesta a los bajos ingresos energéticos. En el gusano *C.*

elegans, la *atxn2* también suprime la señal del mTOR, pero a través de la asociación con el componente del complejo *tuberalis*.⁹⁵ Luego, y en base a todo lo expuesto previamente, la proteína *atxn2* ocuparía un lugar central dentro de la cascada de fosforilación de control del estado trófico de la célula, particularmente en la traducción del ARNm, la señalización de lípidos, y la ingestión de alimentos y el catabolismo proteico.

Sobre la resistencia a la insulina en las enfermedades poliglutamínicas

De las propias funciones biológicas de las proteínas *htt* y *atxn2* descritas arriba, se desprende que los pacientes aquejados de las enfermedades poliQ deben mostrar estados alterados de la respuesta periférica a la acción de la insulina, y ser propensos a desarrollar RI. La RI sería provocada por 3 contribuyentes importantes: los defectos tanto del receptor como de la cascada post-receptor, la ganancia involuntaria de peso y la acumulación preferencial de la grasa corporal en la circunferencia abdominal, y la reducción en el número de transportadores GLUT4 como consecuente de la pérdida involuntaria de la masa muscular esquelética.

En los ratones ATXN2-KO (en los que la proteína *atxn2* no se expresa) ocurre una expresión reducida del receptor a la insulina tanto en el cerebelo como el hígado: el órgano determinante de la homeostasis de la glucosa.⁸² En estos ratones se encuentran valores séricos aumentados de la insulina: evento molecular propio de la RI.⁸² La RI se asocia con exceso de peso, obesidad abdominal y esteatosis hepática.⁸² La RI también se ha reportado en un modelo murino de la EH. En los ratones R6/2 (que expresan un número elevado de expansiones del triplete CAG) se han reportado niveles sanguíneos disminuidos de insulina concurrentes con estados hiperglicémicos.⁹⁶

Los reportes sobre los estados de la utilización periférica de la glucosa son contradictorios en los enfermos poliQ. Rescatando una comunicación con valor histórico, Joffé *et al.* (1970) encontraron hiperglicemia en ayunas y valores elevados de insulina sérica en pacientes afectados por la ataxia de Frederich: una ataxia hereditaria no-poli Q causada por la expansión del triplete CAA, y expresión disminuida concomitante de la proteína *frataxina*.⁹⁷ Un estudio clínico citado previamente no encontró diferencias significativas en los enfermos EH (respecto de los sujetos controles) en cuanto a las concentraciones séricas de insulina y la glicemina en condiciones basales.⁶⁶ Otro estudio corroboró estos resultados en enfermos EH antes de la conducción de un test de tolerancia oral a la glucosa (TTOG).⁹⁸⁻⁹⁹ Sin embargo, los enfermos EH suelen expresar una menor sensibilidad periférica a la acción de la insulina y una capacidad disminuida de secreción de la hormona, junto con una curva aplanada de respuesta de la glucosa sanguínea tras la carga de Dextrosa.⁹⁸⁻⁹⁹ La sensibilidad a la acción de la insulina podría depender del número de expansiones CAG.⁹⁸ No parece ser, sin embargo, que los enfermos EH se encuentren en riesgo incrementado de padecer Diabetes mellitus (DM) solo por el hecho de la ocurrencia de las expansiones del triplete CAG.^{98,100}

La respuesta periférica a la acción de la insulina ha sido estudiada también en pacientes SCA1.¹⁰¹ Tras la carga oral con Dextrosa, los pacientes SCA1 mostraron disrupciones de la secreción pancreática de insulina y de la sensibilidad periférica a la acción de la hormona, junto con aumento de la resistencia a la misma.¹⁰¹

La aparición del exceso de peso, y la progresión hacia la obesidad, en las enfermedades poliQ, se asociaría (inexorablemente) con RI. En este caso, la RI sobrevendría porque las cantidades de insulina producidas normalmente por el

páncreas endocrino serían insuficientes para incrementar la internalización y utilización de la glucosa por los tejidos periféricos, especialmente el hígado, el músculo esquelético y el tejido adiposo.¹⁰²⁻¹⁰³

En los estadios iniciales de la RI, la tolerancia a la glucosa estaría conservada gracias a la función compensadora de las células β del páncreas endocrino. Según progresa la RI, los islotes de Langerhaans se tornan incapaces de sostener la hiperinsulinemia compensatoria, lo que conduce a la declinación de la secreción de la insulina, y con ello, primero, a la hiperglicemia postprandial (la manifestación de la denominada sensibilidad periférica a la acción de la insulina) y posteriormente a la hiperglicemia en ayunas. La hiperglicemia en ayunas se amplificará con el aumento de la producción hepática de glucosa, por un lado; y la lipogénesis incrementada en el tejido adiposo, y el flujo estimulado de ácidos grasos hacia el hígado, por el otro. La liberación de los ácidos grasos a la circulación general también trastornaría la captación de glucosa por el músculo esquelético.

La RI (tanto hepática como periférica) afectaría eventualmente la cascada post-eventos del receptor de la insulina. Ante una menor internalización periférica de glucosa, se produciría una hiperinsulinemia compensatoria del páncreas endocrino, pero a costa de la reducción de la expresión del receptor de insulina en la membrana celular del paciente obeso. También la distribución del tejido adiposo afecta la acción de la insulina. La obesidad de la parte superior del cuerpo (léase también androide) y la grasa visceral en particular, se relacionan más con la intolerancia a la glucosa y otros rasgos de la RI que la obesidad ginecoide.

Siendo como es la RI un estado alterado de la utilización periférica de los glúcidos, es llamativo que en los sujetos insulinoresistentes aparezcan dislipidemias. La dislipidemia de los sujetos con RI es en

gran parte debida a la acumulación plasmática de lipoproteínas ricas en triglicéridos de origen hepático e intestinal. Esta acumulación es a la vez secundaria a la hiperproducción hepática de lipoproteínas VLDL de tipo 1 (de gran tamaño y ricas en triglicéridos) y un defecto de la depuración de las lipoproteínas ricas en triglicéridos, eventos éstos que pueden ser atribuidos a la disminución de la actividad de la lipoproteína lipasa, la anomalía de la composición apoproteica de las lipoproteínas, el aumento del *pool* circulante de las lipoproteínas ricas en triglicéridos como resultado de la competencia entre estas lipoproteínas hepáticas e intestinales que utilizan la misma vía de depuración saturable de la lipasa lipoproteica; y los defectos de la captación hepática.

El daño muscular podría ser otro contribuyente a la RI en las enfermedades poliQ. De hecho, la RI sería el denominador metabólico común de las enfermedades poliQ, desencadenado inicialmente por el exceso de peso y la obesidad abdominal, y perpetuado después por el daño muscular. El daño mitocondrial inducido por las proteínas mutadas que se acumulan en cantidades tóxicas en el miocito se trasladaría a la muerte celular, y con ello, la reducción del número de proteínas GLUT4 facilitadoras de la internalización de la glucosa. Se ha de recordar que el músculo esquelético, junto con el hígado, es el órgano regulador de la homeostasis de la glucosa y los demás glúcidos, y que capta ávidamente la glucosa circulante en el torrente sanguíneo durante el postpandrio para almacenarla en forma de glucógeno. A la apoptosis muscular inducida por la sobreexpresión del triplete CAG también contribuirían la inflamación y el estrés oxidativo desencadenadas por el metabolismo anaerobio y la disfunción mitocondrial.^{64,104-105}

La imposibilidad del miocito para usar la glucosa como el sustrato energético preferencial conllevaría a la activación de la

gluconeogénesis hepática, y con ello, la movilización de aminoácidos glucogénicos como la alanina y la glutamina desde los grupos musculares de las extremidades. El catabolismo proteico resultante provocaría una depleción ulterior de la ya reducida masa muscular esquelética, ensombreciendo el pronóstico del enfermo poliQ. Es solo llamativo entonces que no abunden los trabajos sobre el comportamiento de la gluconeogénesis hepática y la excreción urinaria de nitrógeno ureico en los enfermos poliQ.¹⁰⁶ Adicionalmente, todos estos eventos podrían reunirse para sostener y agravar la RI ya presente en el enfermo.¹⁰⁷

Relevancia de los trastornos metabólicos y nutricionales descritos para el tratamiento y la contención de las enfermedades poliglutamínicas

De la lectura de lo expuesto en las secciones precedentes emergen varios hechos. Dentro del contexto de una enfermedad autosómica dominante caracterizada por la expansión ininterrumpida e incontrolable del triplete CAG, se ponen en marcha eventos moleculares que confluyen en la muerte de subpoblaciones determinantes para la vida como las neuronas y los miocitos. La muerte sobreviene no solo por la acumulación tóxica de los productos de la transcripción de los genes dañados, sino también (y es lo relevante para el músculo esquelético) debido a la proteólisis, la inflamación, y el estrés pro-oxidante.

Es muy probable que todos estos eventos moleculares puedan adscribirse a la resistencia a la insulina desencadenada primeramente por una ganancia involuntaria de peso y la deposición preferencial de la grasa corporal en la circunferencia abdominal, y la reducción del tamaño del músculo esquelético secundaria a la apoptosis y la disminución del número de transportadores GLUT4, después. Es solo

llamativo que la RI asociada/secundaria a las enfermedades poliQ no haya sido tratada más extensivamente en la literatura especializada, dado el papel que tendría en la evolución y progresión de las entidades comprendidas en esta categoría.

La RI podría paliarse terapéuticamente mediante terapias génicas para disminuir el número de expansiones CAG,¹⁰⁸⁻¹¹⁰ o forzando el aclaramiento de las proteínas mutadas mediante la autofagia inducida farmacológicamente.¹¹¹⁻¹¹⁴ La autofagia sería promovida mediante la activación de la vía mTOR gracias a fármacos emuladores de la acción de la rapamicina: potente inhibidor de la misma. La autofagia (y con ello el aclaramiento de las proteínas mutadas) también sería estimulada mediante vías independientes de la proteína quinasa mTOR,¹¹⁵⁻¹¹⁶ algunas de ellas reguladas precisamente por la hormona insulina.¹¹⁷

La RI podría paliarse también si se favorece un ambiente antioxidante mediante el aclaramiento de las especies reactivas de oxígeno (EROs) y/o la neutralización de las mismas con compuestos tales como el ácido ascórbico (el principio activo de la vitamina C) y los tocoferoles. De hecho, tal recomendación ha sido hecha para la intervención nutricional en la enfermedad de Parkinson.^{18,118} Sin embargo, parece ser que el efecto de los antioxidantes como promotores de la autofagia (y por extensión, como reguladores de la sensibilidad periférica a la acción de la insulina) es dosis-dependiente, y que dosis supra-farmacológicas de tales antioxidantes podrían incluso ser contraproducentes.¹¹⁹ Es más: se requiere de una concentración crítica de EROs para el aclaramiento efectivo de las proteínas dañadas mediante la autofagia.

La dismetabolía oxidativa resultante del daño mitocondrial podría contenerse mediante dietas cetogénicas que promoverían un menor consumo de glúcidos y carbohidratos concurrentemente con un ingreso superior de grasas (manipulando de

esta manera la relación Carbohidratos: Grasas), a los fines de producir un estado de cetosis controlada.¹²⁰ Igualmente, los trastornos mitocondriales podrían ser tratados con dosis supramáximas de L-carnitina y coenzima Q (CoQ).¹²¹ La inflamación sistémica que podría existir en las enfermedades poliQ sería tratada con antiinflamatorios naturales como los ácidos grasos $\omega 3$.¹²² En este aspecto, el uso de un derivado obtenido sintéticamente a partir del ácido eicosapentaenoico (EPA) ha servido para mejorar los síntomas motores y aminorar la atrofia cortical observado(a)s en pacientes EH.¹²³ De más está decir que las intervenciones nutricionales no alterarían el destino último de las enfermedades poliQ, en vista del determinismo genético de las mismas, pero ciertamente podrían retrasar la depleción muscular y los trastornos motores, y aportar calidad de vida y autonomía al paciente.

Por su parte, la rehabilitación neuromuscular contribuirá a enlentecer el deterioro del músculo esquelético, además de favorecer el validismo y la autonomía del paciente.¹²⁴⁻¹²⁶ Asimismo, la rehabilitación neuromuscular tendría como beneficio adicional la mejoría de los estados de RI, y por esta vía, del metabolismo oxidativo; y la redistribución de la grasa corporal aminorando el impacto negativo de las topografías vinculadas con la RI. Futuras investigaciones deberán evaluar entonces la implementación de las intervenciones propuestas, junto con el impacto de las mismas en dominios selectos del estado de salud y nutricional de los enfermos poliQ.

La existencia de estados de RI en las enfermedades poliQ plantearía la posibilidad del uso de drogas mejoradoras de la sensibilidad de los tejidos periféricos a la acción de la insulina. Las biguanidas han sido empleadas con este propósito en varias entidades que recorren desde la obesidad hasta la Diabetes mellitus. La inclusión de las biguanidas en el tratamiento de las

enfermedades poliQ podría resultar en un mejor aprovechamiento tisular de la glucosa como sustrato energético, y una síntesis más efectiva de la energía molecular. Hasta el momento, no se tienen reportes sobre el uso de biguanidas (y por extensión, otros mejoradores de la respuesta periférica a la insulina) en el tratamiento de las enfermedades poliQ.

De forma interesante, se tiene dos trabajos de naturaleza diferente sobre el efecto de las biguanidas en la EH.¹²⁷⁻¹²⁸ Aprovechando las facilidades brindadas por la cohorte Enroll-HD: un estudio observacional global sobre la EH, se examinó el impacto terapéutico sobre la función cognitiva de la metformina prescrita en enfermos EH afectados de Diabetes tipo 2.¹²⁷ Se comprobó que el uso de metformina se asociaba con mejoría de los déficits cognitivos que padecían los enfermos.¹²⁷ La mejoría del déficit cognitivo implicaría una mejor neuroprotección.¹²⁷

El segundo trabajo examinó el impacto de la metformina sobre la tasa de acumulación de la proteína *htt* mutada en el encéfalo de ratas modificadas genéticamente para que expresen la EH.¹²⁸ De acuerdo con este modelo, las biguanidas fueron capaces de reducir la carga tóxica de la proteína *htt* mutada en el encéfalo de las ratas cuando la enfermedad se ha manifestado solamente a través de cambios electroencefalográficos, si bien el animal muestra ya trastornos de la conducta.¹²⁸ En ambos trabajos el uso de las biguanidas se justificó ante el papel inhibitorio que las mismas ejercen sobre la vía dependiente de la proteína quinasa mTOR antes que por la mejoría en la sensibilidad a la acción de la insulina.¹²⁷⁻¹²⁸

CONCLUSIONES

El estado nutricional está fuertemente vinculado a la progresión de las enfermedades poliQ. El peso corporal es un indicador importante de la evolución del

enfermo. El aumento en el peso corporal puede determinar una evolución clínico-motora más lenta, lo que permitiría retrasar el curso clínico de la enfermedad y la aparición de las complicaciones. Por otro lado, la pérdida de peso podría reflejar la sobreexpresión de los tripletes CAG, primero, y el impacto de los eventos moleculares desatados por las proteínas mutadas, después. La evaluación nutricional y el tratamiento dietético deben ser parte integral del tratamiento de las enfermedades poliQ. Existen beneficios potenciales del uso de nutrientes selectos en la paliación de eventos como la inflamación, el estrés oxidativo, la dismetabolía oxidativa, y la RI. No obstante, aún se requiere una mejor comprensión de las funciones biológicas alteradas debido al daño proteico, y cómo determinan la evolución del enfermo y la respuesta terapéutica.

SUMMARY

Spinocerebellar ataxias (SCA) comprise several neurodegenerative disorders inherited in a dominant autosomal feature. SCAs are distinguished by a great clinical, morphological and neurophysiological heterogeneity. The most frequent ataxias are those integrated within the polyglutamine diseases (poliQ): entities caused by the expansion of a cytosine-adenine-guanine (CAG) triplet in coding regions of specified genes of the human genome. Overexpression of the CAG triplet results in the appearance of structurally defective proteins. Structural damage translates to an abnormal folding, and thus, formation of aggregates of damaged proteins. Deposition of these aggregates usually ends with the death of the affected cell. SCA patients usually present with involuntary loss of skeletal muscle mass (SMM) associated with neuronal death due to ataxia itself, affecting their mobility, functioning and autonomy. Muscle damage might also be brought about by toxic accumulation of mutant proteins in the myocyte. However, it is likely that reduction of SMM might occur as consequence of systemic inflammation, augmented resistance to

peripheral action of insulin, and hypercatabolia. These molecular and metabolic changes might affect the evolution of the ataxic and response to treatment in an independent manner. Results of animal models developed for the study of SCA, international cases reports, and cases accumulated by the authors are reviewed in order to explore this hypothesis. Presence of states of insulin resistance in the other polyglutamine diseases is also explored. Rodríguez Graña T, Velázquez Pérez L, Santana Porbén S. On the nutritional disorders in spinocerebellar ataxias, Huntington's disease and other polyglutamine diseases. RCAN Rev Cubana Aliment Nutr 2019;29(1):191-214. RNPS: 2221. ISSN: 1561-2929.

Subject headings: *Spinocerebellar ataxias / Polyglutamine diseases / Insulin resistance / Involuntary weight loss / Inflammation.*

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Paulson HL, Shakkottai VG, Clark HB, Orr HT. Polyglutamine spinocerebellar ataxias- From genes to potential treatments. *Nat Rev Neurosci* 2017;18: 613-26. Disponible en: <http://doi:10.1038/nrn.2017.92>. Fecha de última visita: 14 de Marzo del 2018.
2. Underwood BR, Rubinsztein DC. Spinocerebellar ataxias caused by polyglutamine expansions: A review of therapeutic strategies. *The Cerebellum* 2008;7:215-21.
3. Fan HC, Ho L, Chi CS, Chen SJ, Peng GS, Chan TM; *et al.* Polyglutamine (polyQ) diseases: Genetics to treatments. *Cell Transplant* 2014;23:441-58.
4. Shao J, Diamond MI. Polyglutamine diseases: Emerging concepts in pathogenesis and therapy. *Human Mol Genet* 2007;16(R2):R115-R123.
5. Margolis RL, Ross CA. Expansion explosion: New clues to the pathogenesis of repeat expansion neurodegenerative diseases. *Trends Mol Med* 2001;7: 479-482.
6. Everett CM, Wood NW. Trinucleotide repeats and neurodegenerative disease. *Brain* 2004;127:2385-405.
7. Williams AJ, Paulson HL. Polyglutamine neurodegeneration: Protein misfolding revisited. *Trends Neurosci* 2008;31: 521-8.
8. Taylor JP, Hardy J, Fischbeck KH. Toxic proteins in neurodegenerative disease. *Science* 2002;296(5575):1991-5.
9. Zoghbi HY, Orr HT. Polyglutamine diseases: Protein cleavage and aggregation. *Curr Op Neurobiol* 1999;9: 566-70.
10. Perutz MF. Glutamine repeats and neurodegenerative diseases: Molecular aspects. *Trends Biochem Sci* 1999;24: 58-63.
11. Kumar V, Sami N, Kashav T, Islam A, Ahmad F, Hassan MI. Protein aggregation and neurodegenerative diseases: From theory to therapy [Review]. *Eur J Med Chem* 2016;124: 1105-20. Disponible en: <http://doi:10.1016/j.ejmech.2016.07.054>. Fecha de última visita: 26 Julio del 2018.
12. Ross CA, MA Poirier. Protein aggregation and neurodegenerative disease [Review]. *Nat Med* 2004;10 (Suppl):S10-S17.
13. Paulson HL, Bonini NM, Roth KA. Polyglutamine disease and neuronal cell death. *Proc Nat Acad Sci* 2000;97: 12957-8.
14. Paulson HL. Toward an understanding of polyglutamine neurodegeneration. *Brain Pathol* 2000;10:293-9.
15. Schöls L, Bauer P, Schmidt T, Schulte T, Riess O. Autosomal dominant cerebellar ataxias: Clinical features, genetics, and pathogenesis. *The Lancet Neurol* 2004;3: 291-304.
16. Schöls L, Amoiridis G, Büttner T, Przuntek H, Epplen JT, Riess O. Autosomal dominant cerebellar ataxia: Phenotypic differences in genetically

- defined subtypes? *Ann Neurol* 1997;42: 924-32.
17. Rodríguez Graña T, Rodríguez Labrada R, Santana Porbén S, Serrá Rojas E, Velázquez Pérez L. Alteraciones del peso corporal en las enfermedades poliglutámicas. *Anales Acad Ciencias Cuba* 2018;11(2):0-0. Disponible en: <https://www.revistaccuba.cu/index.php/revacc>. Fecha de última visita: 16 de Diciembre del 2018.
 18. Marcos Plasencia LM, Padrón Sánchez A. Propuesta de protocolo de intervención alimentaria, nutrimental y metabólica como parte de la atención integral al paciente con Enfermedad de Parkinson. En: *La nutrición en las enfermedades neurológicas [Resúmenes de las ponencias presentadas en un curso nacional celebrado en ocasión del V Congreso Nacional de Nutrición Clínica y Metabolismo. Instituto de Neurología y Neurocirugía. La Habana. Noviembre 9, 2009]. RCAN Rev Cubana Aliment Nutr* 2009;19(2 Supl):S49-S71.
 19. Roos RAC. Huntington's disease: A clinical review. *Orphanet J Rare Dis* 2010;5:40-40. Disponible en: <http://doi:10.1186/1750-1172-5-40>. Fecha de última visita: 16 de Julio del 2018.
 20. Yamada M. Dentatorubral-pallidoluysian atrophy (DRPLA): The 50th Anniversary of Japanese Society of Neuropathology. *Neuropathology* 2010;30(5):453-7. Disponible en: <http://doi:10.1111/j.1440-1789.2010.01120.x>. Fecha de última visita: 17 de Julio del 2018.
 21. Grunseich C, Rinaldi C, Fischbeck KH. Spinal and bulbar muscular atrophy: Pathogenesis and clinical management. *Oral Dis* 2014;20:6-9.
 22. Sobue G. X-linked recessive bulbospinal neuronopathy (SBMA). *Nagoya J Med Sci* 1995;58:95-106.
 23. Manto MU. The wide spectrum of spinocerebellar ataxias (SCAs). *The Cerebellum [London]* 2005;4:2-6.
 24. Schöls L, Bauer P, Schmidt T, Schulte T, Riess O. Autosomal dominant cerebellar ataxias: Clinical features, genetics, and pathogenesis. *The Lancet Neurol* 2004; 3:291-304.
 25. Aziz N, van der Marck M, Pijl H, Olde Rikkert M, Bloem B, Roos R. Weight loss in neurodegenerative disorders. *J Neurol* 2008;255:1872-80.
 26. de Miranda RC, Di Lorenzo N, Andreoli A, Romano L, De Santis GL, Gualtieri P, De Lorenzo A. Body composition and bone mineral density in Huntington's disease. *Nutrition* 2019;59:145-9.
 27. Marder K, Zhao H, Eberly S, Tanner CM, Oakes D, Shoulson I. Dietary intake in adults at risk for Huntington disease: Analysis of PHAROS research participants. *Neurology* 2009;73:385-92.
 28. Pratley RE, Salbe AD, Ravussin E, Caviness JN. Higher sedentary energy expenditure in patients with Huntington's disease. *Ann Neurol* 2000;47:64-70.
 29. Sanberg PR, Fibiger HC, Mark RF. Body weight and dietary factors in Huntington's disease patients compared with matched controls. *Med J Austral* 1981;1:407-9.
 30. Djousse L, Knowlton B, Cupples LA, Marder K, Shoulson I, Myers RH. Weight loss in early stage of Huntington's disease. *Neurology* 2002; 59:1325-30.
 31. Cubo E, Rivadeneyra J, Gil-Polo C, Armesto D, Mateos A, Mariscal-Pérez N. Body composition analysis as an indirect marker of skeletal muscle mass in Huntington's disease. *J Neurol Sci* 2015; 358:335-8.
 32. Robbins AO, Ho AK, Barker RA. Weight changes in Huntington's disease. *Eur J Neurol* 2006;13(8):e7-e7. Disponible en:

- <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1468-1331.2006.01319.x>. Fecha de última visita: 16 de Agosto del 2018.
33. Farrer LA, Meaney FJ. An anthropometric assessment of Huntington's disease patients and families. *Am J Phys Anthropol* 1985; 67: 185-94.
 34. Farrer LA, Yu PI, Opitz JM, Reynolds JF. Anthropometric discrimination among affected, at-risk, and not-at-risk individuals in families with Huntington disease. *Am J Med Genet* 1985;21: 307-16.
 35. Trejo A, Tarrats RM, Alonso ME, Boll MC, Ochoa A, Velasquez L. Assessment of the nutrition status of patients with Huntington's disease. *Nutrition* 2004;20:192-6. Disponible en: <http://doi:10.1016/j.nut.2003.10.007>. Fecha de última visita: 18 de Julio del 2018.
 36. Süßmuth SD, Müller VM, Geitner C, Landwehrmeyer GB, Iff S, Gemperli A, Orth M. Fat-free mass and its predictors in Huntington's disease. *J Neurol* 2015; 262:1533-40.
 37. Morales LM, Estevez J, Suarez H, Villalobos R, Chacin de Bonilla L, Bonilla E. Nutritional evaluation of Huntington disease patients. *Am J Clin Nutr* 1989;50:145-50.
 38. Hamilton JM, Wolfson T, Peavy GM, Jacobson MW, Corey-Bloom J. Rate and correlates of weight change in Huntington's disease. *J Neurol Neurosurg Psych* 2004;75:209-12.
 39. Cubo E, Rivadeneyra J, Armesto D, Mariscal N, Martinez A, Camara RJ. Relationship between nutritional status and the severity of Huntington's disease. A Spanish multicenter dietary intake study. *J Huntington's Dis* 2015;4:75-85.
 40. Gaba AM, Zhang K, Marder K, Moskowitz CB, Werner P, Boozer CN. Energy balance in early-stage Huntington disease. *Am J Clin Nutr* 2005;81:1335-41.
 41. Hayden MR. Huntington's chorea. Springer Science & Business Media. New York: 2012.
 42. Aziz NA, van Der Burg JMM, Landwehrmeyer GB, Brundin P, Stijnen T, Roos RAC; for the EHDI Study Group. Weight loss in Huntington disease increases with higher CAG repeat number. *Neurology* 2008;71: 1506-13.
 43. van der Burg JM, Bacos K, Wood NI, Lindqvist A, Wierup N, Woodman B; *et al.* Increased metabolism in the R6/2 mouse model of Huntington's disease. *Neurobiol Dis* 2008;29:41-51.
 44. Fain JN, Del Mar NA, Meade CA, Reiner A, Goldowitz D. Abnormalities in the functioning of adipocytes from R6/2 mice that are transgenic for the Huntington's disease mutation. *Human Mol Genet* 2001;10:145-52.
 45. Aziz AN, Pijl H, Frölich M, Maurits van der Graaf AW, Roelfsema F, Roos RA. Leptin secretion rate increases with higher CAG repeat number in Huntington's disease patients. *Clin Endocrinol* 2010;73:206-11.
 46. Josefsen K, Nielsen MD, Jørgensen KH, Bock T, Nørremølle A, Sørensen SA; *et al.* Impaired glucose tolerance in the R6/1 transgenic mouse model of Huntington's disease. *J Neuroendocrinol* 2008;20:165-72.
 47. Phan J, Hickey MA, Zhang P, Chesselet MF, Reue K. Adipose tissue dysfunction tracks disease progression in two Huntington's disease mouse models. *Human Mol Genet* 2009;18:1006-16.
 48. van Der Burg JM, Gardiner SL, Ludolph AC, Landwehrmeyer GB, Roos RA, Aziz NA. Body weight is a robust predictor of clinical progression in Huntington disease. *Ann Neurol* 2017; 82:479-83. Disponible en:

- <http://doi:10.1002/ana.25007>. Fecha de última visita: 17 de Mayo del 2018.
49. Cubo E, Rivadeneyra J, Mariscal N, Martínez A, Armesto D, Camara RJ; for the Spanish Members of the European Huntington's Disease Registry. Factors associated with low body mass index in Huntington's disease: A Spanish Multicenter Study of the European Huntington's Disease Registry. *Mov Disord Clin Pract* 2016;3:452-459. Disponible en: <http://doi:10.1002/mdc3.12304>. Fecha de última visita: 17 de Mayo del 2018.
 50. Nance MA, Sanders G. Characteristics of the Individuals with Huntington disease in long-term care. *Mov Disord* 1996;11:542-8.
 51. Machado-Joseph disease/spinocerebellar ataxia type 3. Paulson H. *Handb Clin Neurol* 2012;103:437-49.
 52. Velázquez-Pérez L, Rodríguez-Labrada R, García-Rodríguez JC, Almaguer-Mederos LE, Cruz-Mariño T, Laffita-Mesa JM. A comprehensive review of spinocerebellar ataxia type 2 in Cuba. *The Cerebellum [London]* 2011;10:184-98.
 53. Velázquez-Pérez L, Santos FN, Garcia R, Paneque HM, Hechavarria PR. Epidemiology of Cuban hereditary ataxia. *Rev Neurología* 2001;32:606-11.
 54. Laffita-Mesa JM, Velázquez-Pérez LC, Falcón NS, Cruz-Marino T, Zaldívar YG, Mojena YV; *et al.* Unexpanded and intermediate CAG polymorphisms at the SCA2 locus (ATXN2) in the Cuban population: Evidence about the origin of expanded SCA2 alleles. *Eur J Human Genet* 2012;20:41-9.
 55. Saute JAM, da Silva ACF, Souza GN, Russo AD, Donis KC, Vedolin L; *et al.* Body mass index is inversely correlated with the expanded CAG repeat length in SCA3/MJD patients. *The Cerebellum [London]* 2012;11:771-4.
 56. Diallo A, Jacobi H, Schmitz-Hübsch T, Cook A, Labrum R, Durr A; *et al.* Body Mass Index decline is related to disease progression in spinocerebellar ataxia. *Mov Disord Clin Pract* 2017;4(5):689-97. Disponible en: <http://doi:10.1002/mdc3.12522>. Fecha de última visita: 16 de Marzo del 2018.
 57. Teive H, Leite C, Macedo D, Schieferdecker ME, Vilela R, Moro A. Estimation of skeletal muscle mass in patients with spinocerebellar ataxia. *Parkinson Relat Disord* 2016;22:e150:e150. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2015.10.351>. Fecha de última visita: 16 de Marzo del 2018.
 58. Teive H, Leite C, Macedo D, Schieferdecker ME, Vilela R, Moro A. Anthropometric profile of patients with spinocerebellar ataxia. *Parkinson Relat Disord* 2016;22:e149-e150. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2015.10.349>. Fecha de última visita: 18 de Marzo del 2018.
 59. Leite CDMA, Schieferdecker MEM, Frehner C, Munhoz RP, Ashizawa T, Teive HA. Body composition in spinocerebellar ataxia type 3 and 10 patients: Comparative study with control group. *Nutr Neurosci* 2018;2018:1-6. Disponible en: <http://doi:10.1080/1028415X.2018.1469282>. Fecha de última visita: 19 de Marzo del 2019.
 60. van Raamsdonk JM, Gibson WT, Pearson J, Murphy Z, Lu G, Leavitt BR, Hayden MR. Body weight is modulated by levels of full-length huntingtin. *Hum Mol Genet* 2006;15:1513-23.
 61. Carmo-Silva S, Nobrega C, de Almeida LP, Cavadas C. Unraveling the role of ataxin-2 in metabolism. *Trends Endocrinol Metab* 2017;28:309-18.

62. Huang S, Yang S, Guo J, Yan S, Gaertig MA, Li S; *et al.* Large polyglutamine repeats cause muscle degeneration in SCA17 mice. *Cell Rep* 2015;13:196-208.
63. Zielonka D, Piotrowska I, Marcinkowski JT. Skeletal muscle pathology in Huntington's disease. *Front Physiol* 2014;5:380-380. Disponible en: <http://doi:10.3389/fphys.2014.00380>. Fecha de última visita: 17 de Abril del 2019.
64. Cedarbaum JM, Blass JP. Mitochondrial dysfunction and spinocerebellar degenerations. *Neurochem Pathol* 1986; 4:43-63.
65. Emerit J, Edeas M, Bricaire F. Neurodegenerative diseases and oxidative stress. *Biomed Pharmacother* 2004;58:39-46.
66. Wang R, Ross CA, Cai H, Cong WN, Daimon CM, Carlson OD; *et al.* Metabolic and hormonal signatures in pre-manifest and manifest Huntington's disease patients. *Front Physiol* 2014;5: 231-231. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphys.2014.00231>. Fecha de última visita: 18 de Abril del 2018.
67. Cattaneo E, Zuccato C, Tartari M. Normal huntingtin function: An alternative approach to Huntington's disease. *Nature Rev Neurosci* 2005;6: 919-30. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/nrn1806> Fecha de última visita: 19 de abril del 2018.
68. Berryman DE, Christiansen JS, Johannsson G, Thorner MO & Kopchick JJ. Role of the GH/IGF-1 axis in lifespan and healthspan: Lessons from animal models. *Growth Horm IGF Res* 2008;18: 455-71.
69. Møller N, Jørgensen JOL. Effects of growth hormone on glucose, lipid, and protein metabolism in human subjects. *Endocrine Rev* 2009;30:152-77.
70. Pouladi MA, Xie Y, Skotte NH, Ehrnhoefer DE, Graham RK, Kim JE; *et al.* Full-length huntingtin levels modulate body weight by influencing insulin-like growth factor 1 expression. *Hum Mol Genet* 2010;19:1528-38. <http://doi:10.1093/hmg/ddq026>. Fecha de última visita: 17 de Mayo del 2018.
71. Baker J, Liu JP, Robertson EJ & Efstratiadis A. Role of insulin-like growth factors in embryonic and postnatal growth. *Cell* 1993;75:73-82.
72. van Raamsdonk JM, Gibson WT, Pearson J, Murphy Z, Lu G, Leavitt BR, Hayden MR. Body weight is modulated by levels of full-length huntingtin. *Hum Mol Genet* 2006;15:1513-23. Fecha de última visita: 28 de Marzo del 2018.
73. Orr HT. Cell biology of spinocerebellar ataxia. *J Cell Biol* 2012;197:167-77.
74. Kasumu A, Bezprozvanny I. Deranged calcium signaling in Purkinje cells and pathogenesis in spinocerebellar ataxia 2 (SCA2) and other ataxias. *The Cerebellum [London]* 2012;11:630-9.
75. Stubenvoll MD, Medley JC, Irwin M, Song MH. ATX-2, the *C. elegans* ortholog of human ataxin-2, regulates centrosome size and microtubule dynamics. *PLoS Genetics* 2016;12(9): e1006370-e1006370. Disponible en: <https://journals.plos.org/plosgenetics/article?id=10.1371/journal.pgen.1006519>. Fecha de última visita: 18 de Junio del 2018.
76. Ostrowski L, Hall A, Mekhail K. Ataxin-2: from RNA control to human health and disease. *Genes* 2017;8:157-157. Disponible en: <http://doi:10.3390/genes8060157>. Fecha de última visita: 19 de Junio del 2018.
77. Lastres-Becker I, Brodesser S, Lütjohann D, Azizov M, Buchmann J, Hintermann E; *et al.* Insulin receptor and lipid

- metabolism pathology in ataxin-2 knock-out mice. *Human Mol Genet* 2008;17:1465-81.
78. Figueroa KP, Farooqi S, Harrup K, Frank J, O'Rahilly S, Pulst SM. Genetic variance in the spinocerebellar ataxia type 2 (ATXN2) gene in children with severe early onset obesity. *PLoS One* 2009;4(12):e8280-e8280. Disponible en: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0008280>. Fecha de última visita: 20 de Junio del 2018.
 79. Bar DZ, Charar C, Dorfman J, Yadid T, Tafforeau L, Lafontaine DL, Gruenbaum Y. Cell size and fat content of dietary-restricted *Caenorhabditis elegans* are regulated by ATX-2, an mTOR repressor. *Proc Nat Acad Sci USA* 2016;113:E4620-E4629.
 80. Alves-Cruzeiro JM, Mendonça L, Pereira de Almeida L, Nóbrega C. Motor dysfunctions and neuropathology in mouse models of spinocerebellar ataxia type 2: A comprehensive review. *Front Neurosci* 2016;10:572-572. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnins.2016.00572>. Fecha de última visita: 19 de Junio del 2018.
 81. Dansithong W, Paul S, Figueroa KP, Rinehart MD, Wiest S, Pflieger LT; *et al.* Ataxin-2 regulates RGS8 translation in a new BAC-SCA2 transgenic mouse model. *PLoS Genet* 2015;11(4):e1005182-e1005182. Disponible en: <https://journals.plos.org/plosgenetics/article?id=10.1371/journal.pgen.1005182>. Fecha de última visita: 19 de Junio del 2019.
 82. Kiehl TR, Nechiporuk A, Figueroa KP, Keating MT, Huynh DP; *et al.* Generation and characterization of Sca2 (ataxin-2) knockout mice. *Biochem Biophys Res Commun* 2006;339:17-24.
 83. Scoles DR, Pflieger LT, Thai KK, Hansen ST, Dansithong W, Pulst SM. ETS1 regulates the expression of ATXN2. *Human Mol Genet* 2012;21:5048-65.
 84. Abdel-Aleem A, Zaki MS. Spinocerebellar ataxia type 2 (SCA2) in an Egyptian family presenting with polyphagia and marked CAG expansion in infancy. *J Neurol* 2008;255:413-9.
 85. Sarbassov DD, Ali SM, Sabatini DM. Growing roles for the mTOR pathway. *Curr Opin Cell Biol* 2005;17:596-603.
 86. Wullschleger S, Loewith R, Hall MN. TOR signaling in growth and metabolism. *Cell* 2006;124:471-84.
 87. Perl A. mTOR activation is a central biomarker and pathway to autoimmune disorders, cancer, obesity, and aging. *Ann NY Acad Sci* 2015;1346:33-44.
 88. Inoki K, Corradetti MN, Guan KL. Dysregulation of the TSC-mTOR pathway in human disease. *Nature Genet* 2005;37:19-24.
 89. Efeyan A, Comb WC, Sabatini DM. Nutrient-sensing mechanisms and pathways. *Nature* 2015;517:302-10.
 90. Sengupta S, Peterson TR, Sabatini DM. Regulation of the mTOR complex 1 pathway by nutrients, growth factors, and stress. *Mol Cell* 2010;40:310-22.
 91. Lastres-Becker I, Nonis D, Eich F, Klinkenberg M, Gorospe M, Kötter P; *et al.* Mammalian ataxin-2 modulates translation control at the pre-initiation complex via PI3K/mTOR and is induced by starvation. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis* 2016;1862:1558-69.
 92. Fittschen M, Lastres-Becker I, Halbach MV, Damrath E, Gispert S, Azizov M; *et al.* Genetic ablation of ataxin-2 increases several global translation factors in their transcript abundance but decreases translation rate. *Neurogenetics* 2015;16:181-92.
 93. Swisher KD, Parker R. Localization to, and effects of Pbp1, Pbp4, Lsm12, Dhh1, and Pab1 on stress granules in *Saccharomyces cerevisiae*. *PloS One* 2010;5(4):e10006-e10006. Disponible

- en:
<https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0010006>. Fecha de última visita: 15 de Mayo del 2018.
94. DeMille D, Badal BD, Evans JB, Mathis AD, Anderson JF, Grose JH. PAS kinase is activated by direct SNF1-dependent phosphorylation and mediates inhibition of TORC1 through the phosphorylation and activation of Pbp1. *Mol Biol Cell* 2015;26:569-82.
95. Ciosk R, DePalma M, Priess JR. ATX-2, the *C. elegans* ortholog of ataxin 2, functions in translational regulation in the germline. *Development* 2004;131:4831-41.
96. Andreassen OA, Dedeoglu A, Stanojevic V, Hughes DB, Browne SE, Leech CA; *et al.* Huntington's disease of the endocrine pancreas: Insulin deficiency and Diabetes mellitus due to impaired insulin gene expression. *Neurobiol Dis* 2002;11:410-44. Disponible en: <http://doi:10.1006/nbdi.2002.0562>. Fecha de última visita: 19 de Mayo del 2018.
97. Joffe BI, Segal I, Keller P. Insulin levels in hereditary ataxias. *N Engl J Med* 1970;283(25):1410-1.
98. Russo CV, Salvatore E, Saccà F, Tucci T, Rinaldi C, Sorrentino P, Massarelli M, Rossi F, Savastano S, Di Maio L, Filla A, Colao A, De Michele G. Insulin sensitivity and early-phase insulin secretion in normoglycemic Huntington's disease patients. *J Huntingtons Dis* 2013; 2:501-7. Disponible en: <http://doi:10.3233/JHD-130078>. Fecha de última visita: 17 de Junio del 2018.
99. Lalić NM, Marić J, Svetel M, Jotić A, Stefanova E, Lalić K, Dragasević N, Milicić T, Lukić L, Kostić VS. Glucose homeostasis in Huntington disease: Abnormalities in insulin sensitivity and early-phase insulin secretion. *Arch Neurol* 2008;65:476-80. Disponible en: <http://doi:10.1001/archneur.65.4.476>. Fecha de última visita: 17 de Junio del 2018.
100. Boesgaard TW, Nielsen TT, Josefsen K, Hansen T, Jørgensen T, Pedersen O; *et al.* Huntington's disease does not appear to increase the risk of diabetes mellitus. *J Neuroendocrinol* 2009;21:770-6.
101. Lalić NM, Dragasević N, Stefanova E, Jotić A, Lalić K, Milicić T; *et al.* Impaired insulin sensitivity and secretion in normoglycemic patients with spinocerebellar ataxia type 1. *Mov Disord* 2010;25(12):1976-80. Disponible en: <http://doi:10.1002/mds.23176>. Fecha de última visita: 20 de Junio del 2018.
102. Muoio DM, Newgard CB. Mechanisms of disease: Molecular and metabolic mechanisms of insulin resistance and beta-cell failure in type 2 diabetes. *Nature Rev Mol Cell Biol* 2008;9:193-205.
103. Schinner S, Scherbaum WA, Bornstein SR, Barthel A. Molecular mechanisms of insulin resistance. *Diabetic Medicine* 2005;22:674-82.
104. Zisman A, Peroni OD, Abel ED, Michael MD, Mauvais-Jarvis F, Lowell BB; *et al.* Targeted disruption of the glucose transporter 4 selectively in muscle causes insulin resistance and glucose intolerance. *Nature Med* 2000;6:924-8.
105. Garvey WT, Maianu L, Zhu JH, Brechtel-Hook G, Wallace P, Baron AD. Evidence for defects in the trafficking and translocation of GLUT4 glucose transporters in skeletal muscle as a cause of human insulin resistance. *J Clin Invest* 1998;101:2377-86.
106. Mähler A, Steiniger J, Endres M, Paul F, Boschmann M, Doss S. Increased catabolic state in spinocerebellar ataxia type 1 patients. *The Cerebellum [London]* 2014;13:440-6.

107. Kim JA, Wei Y, Sowers JR. Role of mitochondrial dysfunction in insulin resistance. *Circ Res* 2008;102:401-14.
108. Scholefield J, Wood MJ. Therapeutic gene silencing strategies for polyglutamine disorders. *Trends Genet* 2010;26:29-38.
109. Aiba Y, Hu J, Liu J, Xiang Q, Martinez C, Corey DR. Allele-selective inhibition of expression of huntingtin and ataxin-3 by RNA duplexes containing unlocked nucleic acid substitutions. *Biochemistry* 2013;52:9329-38.
110. Moore LR, Rajpal G, Dillingham IT, Qutob M, Blumenstein KG, Gattis D; *et al.* Evaluation of antisense oligonucleotides targeting ATXN3 in SCA3 mouse models. *Mol Ther Nucleic Acids* 2017;7:200-10.
111. Eisele YS, Monteiro C, Fearn C, Encalada SE, Wiseman RL, Powers ET, Kelly JW. Targeting protein aggregation for the treatment of degenerative diseases. *Nature Rev Drug Discov* 2015;14:759-80.
112. Renna M, Jimenez-Sanchez M, Sarkar S, Rubinsztein DC. Chemical inducers of autophagy that enhance the clearance of mutant proteins in neurodegenerative diseases. *J Biol Chem* 2010;285:11061-7.
113. Almaguer LE, Almaguer D, Cuello D, Aguilera R. Autophagy in polyglutamine diseases: Roles and therapeutic implications. *Rev Mex Neuroci* 2016;17:76-90. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/revmexneu/rmn-2016/rmn161h.pdf>. Fecha de última visita: 11 de Julio del 2018.
114. Auburger G, Sen NE, Meierhofer D, Başak AN, Gitler AD. Efficient prevention of neurodegenerative diseases by depletion of starvation response factor Ataxin-2. *Trends Neurosci* 2017;40(8):507-16. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tins.2017.06.004>. Fecha de última visita: 11 de Julio del 2018.
115. Sarkar S, Floto RA, Berger Z, Imarisio S, Cordenier A, Pasco M; *et al.* Lithium induces autophagy by inhibiting inositol monophosphatase. *J Cell Biol* 2005;170:1101-11.
116. Sarkar S. Regulation of autophagy by mTOR-dependent and mTOR-independent pathways: Autophagy dysfunction in neurodegenerative diseases and therapeutic application of autophagy enhancers. *Biochem Soc Transact* 2013;41:1103-30.
117. Yamamoto A, Cremona ML, Rothman JE. Autophagy-mediated clearance of huntingtin aggregates triggered by the insulin-signaling pathway. *J Cell Biol* 2006;172:719-31.
118. Wolfrath SC, Borenstein AR, Schwartz S, Hauser RA, Sullivan KL, Zesiewicz TA. Use of nutritional supplements in Parkinson's disease patients. *Mov Disord* 2006;21:1098-101. <http://doi:10.1002/mds.20902>. Fecha de última visita: 12 de Julio del 2018.
119. Underwood BR, Imarisio S, Fleming A, Rose C, Krishna G, Heard P; *et al.* Antioxidants can inhibit basal autophagy and enhance neurodegeneration in models of polyglutamine disease. *Human Mol Genet* 2010;19:3413-29.
120. Duan W, Ross CA. Potential therapeutic targets for neurodegenerative diseases: Lessons learned from calorie restriction. *Curr Drug Targets* 2010;11:1281-92.
121. Ilg W, Bastian AJ, Boesch S, Burciu RG, Celnik P, Claaßen J; *et al.* Consensus paper: Management of degenerative cerebellar disorders. *The Cerebellum* [London] 2014;13:248-68.
122. Lee MJ, Park SH, Han JH, Hong YK, Hwang S, Lee S; *et al.* The effects of hempseed meal intake and linoleic acid on *Drosophila* models of neurodegenerative diseases and

- hypercholesterolemia. *Mol Cells* 2011; 31:337-42.
123. Puri BK, Bydder GM, Manku MS, Clarke A, Waldman AD, Beckmann CF. Reduction in cerebral atrophy associated with ethyl-eicosapentaenoic acid treatment in patients with Huntington's disease. *J Int Med Res* 2008;36:896-905.
124. Marsden J, Harris C. Cerebellar ataxia: Pathophysiology and rehabilitation. *Clin Rehabil* 2011;25: 195-216.
125. Miyai I, Ito M, Hattori N, Mihara M, Hatakenaka M, Yagura H; *et al.* Cerebellar ataxia rehabilitation trial in degenerative cerebellar diseases. *Neurorehabil Neural Repair* 2012;26: 515-22.
126. Díaz JCR, Pérez CLV, Cruz GS, Mederos LA, Gotay DA, Fernández JCG; *et al.* Evaluación de la restauración neurológica en pacientes con ataxia SCA2 cubana. *Plasticidad Restauración Neurológica* 2008;7(1-2):13-8. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/plasti>
- [idad/prn-2008/prn081_2c.pdf](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0179283). Fecha de última visita: 14 de Julio del 2018.
127. Hervás D, Fornés-Ferrer V, Gómez-Escribano AP, Sequedo MD, Peiró C, Millán JM, Vázquez-Manrique RP. Metformin intake associates with better cognitive function in patients with Huntington's disease. *PLoS One* 2017; 12(6):e0179283- e0179283. Disponible en: <http://doi:10.1371/journal.pone.0179283>. Fecha de última visita: 15 de Julio del 2018.
128. Arnoux I, Willam M, Griesche N, Krummeich J, Watari H, Offermann N; *et al.* Metformin reverses early cortical network dysfunction and behavior changes in Huntington's disease. *eLife* 2018;7:e38744-e38744. Disponible en: <http://doi:10.7554/eLife.38744>. Fecha de última visita: 4 de Septiembre del 2018.