

## ARTÍCULO ORIGINAL

ALTERACIONES DEL PESO CORPORAL EN LAS ENFERMEDADES  
POLIGLUTAMÍNICAS

Rodríguez Graña T<sup>1</sup>, Rodríguez Labrada R<sup>2</sup>, Santana Porbén S<sup>3</sup>, Serrá Rojas E<sup>1</sup>,  
Velázquez Pérez L.<sup>2</sup>

Universidad de Ciencias Médicas “Mariana Grajales”, Holguín, Cuba<sup>1</sup>, Centro de investigación y Rehabilitación de la Ataxias Hereditarias, Holguín, Cuba<sup>2</sup>, Hospital Juan Manuel Márquez, Habana, Cuba<sup>3</sup>.

## RESUMEN

**Introducción:** Las enfermedades poliglutamínicas constituyen un grupo de afecciones neurodegenerativas, causadas por la expansión de secuencias repetidas del triplete CAG, carecen de una terapia curativa efectiva. En los últimos años se demostró que el estado nutricional, de los pacientes con estas afecciones, pudiera estar asociado al rol de la proteína respectiva mutada en el estado metabólico celular. **Objetivos:** Analizar los hallazgos más recientes en torno a las alteraciones del peso corporal observadas en estas enfermedades y el estado nutricional, así como su asociación con las variables clínicas moleculares y con la evolución de la enfermedad. **Métodos:** Se realizó una búsqueda de investigaciones publicadas en las bases de datos EBSCO, HINARI, PubMed, y HighwirePress, a través del uso de palabras claves relevantes al tema. **Resultados:** Se incluyó una actualización de los estudios publicados que han analizado distintos aspectos de las alteraciones del peso y el estado nutricional en las afecciones poliglutamínicas. Se abordaron los factores asociados y la utilidad de la evaluación nutricional y el tratamiento dietético como parte integrante de la terapia de los pacientes con dichas entidades nosológicas. **Conclusiones:** Es crucial implementar y conducir estrategias orientadas a la mejoría del estado nutricional de los pacientes con enfermedades poliglutamínicas, entre ellas, la evaluación nutricional y la formulación de riesgo nutricional; y el uso de técnicas de Nutrición artificial y el apoyo nutricional a domicilio. No existen suficientes estudios en las Ataxias Espinocerebelosas que permitan trazar una estrategia terapéutica al respecto.

**PALABRAS CLAVE:** Enfermedades; poliglutamínicas; Estado nutricional; Riesgo nutricional; Intervención nutricional; Apoyo nutricional.

## BODY WEIGHT CHANGES IN THE POLYGLUTAMINE DISEASES

### ABSTRACT

**Introduction:** The polyglutamine diseases are a group of neurodegenerative disorders, caused by the expansion of repeated sequences of CAG, that lack of an effective curative therapy. In recent years have been proved that the nutritional status of patients with these conditions, could be associated with the respective role of the mutated protein in the cell metabolic state. **Goals:** Analyze the latest discoveries about the body weight changes observed in these diseases and the nutritional status findings as well as its association with the molecular clinical variables and the evolution of the disease. **Methods:** A search of published research on the bases of EBSCO, HINARI, PubMed, and HighwirePress data was performed through the use of keywords relevant to the topic. **Methods:** An update of published studies that have examined various aspects of weight changes and nutritional status in polyglutamine disorders were included. Associated factors, and the usefulness of nutritional assessment and dietary treatment as an integral part of therapy of patients with these disease entities were addressed. **Methods:** It is crucial to implement and conduct strategies that lead to improve the nutritional status of patients with polyglutamine diseases, including nutritional assessment and formulation of nutritional risk; also using techniques of artificial nutrition and nutritional support at home. There are not adequate studies in the Spinocerebellar ataxias that allow trace a therapeutic strategy in this regard.

**KEYWORDS:** Polyglutamine diseases / Nutritional status / Nutritional risk / Nutritional intervention / nutritional support.

### INTRODUCCIÓN

Las enfermedades poliglutamínicas constituyen un grupo heterogéneo de afecciones neurodegenerativas causadas por la expansión de una secuencia del trinucleótido citosina-adenina-guanina (CAG) en regiones codificadoras de genes específicos. Se conocen también como polyQ o afecciones debidas expansiones (*Fan HC. y col., 2014; Shao J. y col, 2007*). Existen otras afecciones neurodegenerativas como: la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson y la esclerosis lateral amiotrófica que comparten varias características patogénicas con las enfermedades poliglutamínicas entre las que se destaca la formación de agregados proteicos extra o intracelulares. Los agregados proteicos están constituidos esencialmente por proteínas mutantes con plegamiento inadecuado y aparecen en las poblaciones neuronales que resultan preferencialmente afectadas como derivación del proceso patológico (*Ross CA y col, 2004; Kumar V y col, 2016; Almaguer M LE y col, 2016*). En particular, son clasificadas como enfermedades poliglutamínicas: la enfermedad

de Huntington (EH), la Atrofia dentatorubro-Páldoluysiana (DRPLA, del inglés Dentatorubral-pallido luisian atrophy), la Atrofia Muscular Espinobulbar (SBMA, del inglés Spinal y bulbar muscular atrophy), las Ataxias Espinocerebelosas (SCAs, del inglés spinocerebellar ataxias) tipos 1, 2, 3, 6, 7 y 17. (TABLA 1) Todas se caracterizan por una pérdida neuronal progresiva con múltiples formas clínicas de presentación, la enfermedad aparece después de un umbral de repeticiones, existe una relación entre el tamaño de la expansión, la edad de inicio y la severidad de los síntomas, existe el fenómeno de anticipación genética y se acompañan de diferentes grados de discapacidad e invalidez que lleva a la postración con la consecuente aparición de complicaciones que ocasionan la muerte (*Fan HC. y col.,2014;Shao J.y col, 2007; Ross CA y col, 2004; Kumar V y col, 2016; Almaguer M LE y col, 2016*).

| Enfermedad                                 | Localización genómica | Proteína mutada                              | Manifestaciones Clínicas   |
|--|-----------------------|--|--|
| Huntington (EH)                            | 4p16.3                | Huntingtina. htt                             | Corea, trastornos psiquiátricos, impersistencia motora, distonía   |
| Atrofia muscular espinobulbar              | Xq11-q12              | Receptor de andrógenos (AR)                  | Debilidad muscular progresiva, atrofia y Fasciculaciones. Ginecomastia y la fertilidad reducida en los varones |
| Atrofia dentatorubro-Páldoluysiana (DPRLA) | 12p 13-31             | Atrofina 1                                   | Mioclonía, epilepsia, ataxia cerebelosa, coreoatetosis y demencia.   |
| SCA 1                                      | 6p22-p23              | Ataxina-1                                    | Síndrome cerebeloso, polineuropatía.   |
| SCA 2                                      | 12q23-24.1            | Ataxina-2                                    | Síndrome cerebeloso, enlentecimiento sacádico, polineuropatía sensitiva.                                       |
| SCA 3                                      | 14q24.3-q32           | Ataxina-3                                    | Síndrome cerebeloso, nistagmos, distonía.  |
| SCA 6                                      | 19p13                 | Subunidad $\alpha$ 1A de la proteína CACNA1A | Síndrome cerebeloso "puro"   |
| SCA 7                                      | 3p14.1                | Ataxina-7                                    | Síndrome cerebeloso, pérdida de visión.  |

---

|        |      |   |
|--------|------|---|
| SCA 17 | 6p27 | Proteína de Síndrome cerebeloso,<br>unión a caja demencia,epilepsia<br>TATA |
|--------|------|---|

---

### Tabla I: Características de las Enfermedades Poliglutamínicas.

Hasta la fecha se ha avanzado mucho en el conocimiento fisiopatológico y las bases moleculares de los mecanismos que conducen a la muerte neuronal en estas enfermedades y consecuentemente a las principales manifestaciones clínicas. Sin embargo, en años recientes han emergido referencias sobre los cambios que las enfermedades poliglutamínicas 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 neuromuscular. Esta revisión tiene como objetivo analizar los hallazgos más recientes en torno a las alteraciones del peso corporal observadas en estas enfermedades y el estado nutricional, así como su asociación con las variables clínicas moleculares y con la evolución de la enfermedad. En esta se sistematizan los hallazgos más recientes 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 ellas pueden modificar la supervivencia y la calidad de vida del enfermo.

### Alteraciones nutricionales en las afecciones poliglutamínicas

Las enfermedades poliglutamínicas cursan con pérdida de peso. Las causas exactas de este problema aún se desconocen. En los enfermos con EH la pérdida de peso se ha documentado con la disminución de los pliegues cutáneos adiposos y la reducción de las circunferencias corporales, indicando la afectación de la masa magra y de la grasa corporal; a pesar de presentar elevados ingresos dietéticos y actividad física disminuida (Sanberg PR y col., 1981; Farrer LA y col., 1985; Farrer LA y Yu PL., 1985; Myers RH y col., 1991; Djousse Ly col., 2002; Trejo A y col., 2004; Aziz NA y col., 2008). Autores como, Sanberg et al. encontraron en un estudio longitudinal que, a pesar de ingerir alimentos energéticamente densos, la reducción del peso corporal era característica de la EH.

Otro estudio completado con pacientes de EH y descendientes de primer grado (y por lo tanto en riesgo de padecer la enfermedad) concluyó que la disminución del peso corporal predominaba en ambos grupos; aunque era más pronunciada en los enfermos. De 19 variables antropométricas obtenidas, solo aquellas relacionadas con el tamaño del músculo esquelético (como el diámetro biacromial) y la grasa abdominal (como la circunferencia abdominal) se encontraban disminuidas de forma significativa (Farrer LA y col., 1985).

Varias publicaciones han sugerido que los defectos nutricionales observados en la EH podrían depender del estadio de la enfermedad, y que mientras más se prolongue la misma, peor será el deterioro nutricional del enfermo (*Myers RH y col., 1991; Djousse Ly col., 2002; Aziz NA y col., 2008*). Trejo obtuvo valores disminuidos del peso corporal, las circunferencias regionales y los pliegues cutáneos de los enfermos con EH. Por el contrario, los valores de las proteínas secretoras hepáticas, las variables hematológicas, la glicemia en ayunas y las fracciones lipídicas séricas se encontraban disminuidas sin ser significativo. No obstante, Orth et al. (*Orth M y col., 2015*) no encontró diferencias significativas en la masa libre de grasa entre pacientes y controles, pero sí, conteos disminuidos de linfocitos a la vez que aumentó el número de neutrófilos en la EH.

Trejo también reportó que las cantidades ingeridas de energía nutrimental eran mayores en los enfermos de EH. Igualmente, la disminución del peso corporal se asoció con las dificultades en la masticación y la deglución y la 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 de EH sostuvieron ingresos energéticos elevados a pesar de las dificultades en la masticación.

Sin embargo, Morales et al. (*Morales LM. y col., 1989*) no observaron ingresos energéticos aumentados ni en los enfermos de EH ni en los descendientes de primer grado, aun cuando la dieta fue hipocalórica, rica en proteína animal y baja en carbohidratos. Un 55% de los pacientes en estadios III y IV resultaron bajo de peso a pesar de tener una ingesta similar a los controles, lo que sugeriría un aumento del gasto de energía.

Las encuestas dietéticas (*Trejo A y col., 2004*) completadas en la EH han revelado el consumo prevalente de carbohidratos y glúcidos, sin variaciones en los consumos de grasas y proteínas. Resultados que coinciden con Farrer y Yu. Basándose en estudios nutricionales previos, Hayden (*Hayden MR y col., 1981*) especuló 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. Como se conoce, la longitud del CAG ha sido relacionada con la edad del debut de la EH y los síntomas neurológicos acompañantes (*Langbehn DR y col., 2004*). En el 2008, Aziz relacionó la pérdida de peso con la progresión de la enfermedad. Aquellos pacientes con altas repeticiones del CAG tienen predisposición a la disminución del peso corporal, lo que sugiere un seguimiento más cercano de la enfermedad. Por el contrario, el incremento de la actividad motora (como la corea distónica) no se asoció con la pérdida de peso ni la puntuación asignada mediante la escala UHDRS (*Huntington Study Group and col., 1996*) de evaluación funcional motora para la EH. Un elevado número de repeticiones del CAG en ratones

transgénicos R6/2 también se asocian con un bajo peso corporal a pesar de elevados ingresos energéticos (*Farrer LA, y Conneally PM., 1985; Van der Burg JM y col., 2008*).

Se han completado estudios de composición corporal en pacientes de EH en diferentes estadios de la enfermedad. La masa corporal libre de grasa (estimada mediante bioimpedancia) fue independiente del tiempo de evolución de la EH (*Orth M y col., 2015*), así como la tasa metabólica basal. La leptina: una adiponectina promotora del gasto energético y la movilización de los triglicéridos almacenados en el panículo adiposo, estaba aumentada en aquellos pacientes con peso disminuido para la talla. Los indicadores antropométricos de sensibilidad a la acción de la insulina, como las circunferencias de la cadera y la cintura, fueron también independientes de la masa corporal libre de grasa.

En los ratones transgénicos R6/2 el metabolismo de los ácidos grasos suele estar afectado, y se observa niveles plasmáticos disminuidos de la insulina junto con hiperglicemia (*Farrer LA, y Conneally PM., 1985; Van der Burg JM y col., 2008*).

El peso corporal podría ser un fuerte predictor de la progresión de la EH (*Myers RH y col., 1991; Djousse Ly col., 2002*). De la misma forma, Aziz y van der Burg demostraron que un IMC aumentado se asocia con un enlentecimiento del deterioro motor, cognitivo y funcional, independientemente de la extensión del CAG.

Otra investigación concluida en 2016 (*Cubo E y col., 2016*) corroboró lo afirmado en el estudio anteriormente citado, si bien no encontró asociaciones entre el peso corporal y el CAG. En esta serie de estudio, los valores bajos del IMC solo estuvieron presentes en el 13% de los enfermos. El IMC estuvo asociado con la depresión y el balance energético, aunque fue independiente de la calidad de vida y la severidad del deterioro cognitivo. La circunferencia de la cintura tampoco se asoció con el número de repeticiones de CAG.

Finalmente, este estudio sugirió que el incremento del ingreso dietético pudiera neutralizar el efecto de la mutación sobre el peso corporal. Estudios previos (*Nance MA y col., 1996; Pratley RE y col., 2000*) sugirieron que, los pacientes con EH podrían requerir entre 3,000 – 4,000 Kcal/día para lograr un incremento del peso corporal. El estudio referido (*Cubo E y col., 2016*) reportó que, con ingresos energéticos promedio de  $2,062 \pm 679$  Kcal/día la mayoría de los pacientes de EH estudiados pudo mantener el peso corporal y, por lo tanto, no se necesitaban suplementos nutricionales superpuestos sobre la dieta regular. Para neutralizar los efectos de la mutación sobre el peso corporal se debería incrementar la energía ingerida diariamente en por lo menos 300 Kcal. Otras intervenciones sinérgicas deberían hacerse, como cambios en los estilos de vida del enfermo.

El desarrollo de modelos animales de las Ataxias Espinocerebelosas causadas por expansiones del triplete CAG ha revelado hallazgos nutricionales interesantes (Kiehl TR y col., 2006; Lastres-Becker I y col., 2008; Carmo-Silva y col., 2016; Lastres-Becker I y col., 2016; Stubenvoll MD y col., 2016; Bar DZ y col., 2016; Auburger GW y col., 2017; Tomioka I y col., 2017). Los estudios nutricionales hechos en modelos animales se han acompañado en años recientes de varios reportes (todavía escasos en número) en seres humanos (Abdel-Aleem A y col., 2008; Saute JA y col., 2012; Teive H y col., 2015; Diallo A y col., 2017; Yang JS y col., 2018). La ataxia (SCA3) es la más frecuente a nivel mundial, seguida de la (SCA2). La SCA2 alcanza las mayores tasas de incidencia y prevalencia, sobre todo en Holguín, región que es considerada a nivel mundial la de mayor concentración de enfermos y descendientes con riesgo debido a un efecto fundacional de la mutación (Velázquez PL y col., 2009a).

La ataxina-2, proteína codificada por el gen de la SCA2, participa en la regulación de varios procesos celulares como la traducción, localización de los ARNm en gránulos de estrés, la homeostasia del calcio, la endocitosis y la reorganización del citoesqueleto (Carmo-Silva y col., 2016; Auburger GW y col., 2017). Otras evidencias sugieren que la ataxina-2 también está 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 (Lastres-Becker I y col., 2008; Lastres-Becker I y col., 2016; Auburger GW y col., 2017). Estudios de asociación genética en humanos han identificado una relación entre distintas variantes genéticas del gen ATXN2 con estados alterados del metabolismo de los glúcidos y los carbohidratos, y por extensión, riesgo aumentado de obesidad, hipertensión arterial y Diabetes Mellitus (Albuquerque D y col., 2015).

Los modelos animales también han provisto importantes evidencias en torno a la función de la ataxina 2 en el control del metabolismo. La disminución de la expresión de la proteína homóloga a la ataxina 2 en el gusano *C.elegans* conduce a la acumulación de grasa y al rápido crecimiento de los animales, características que no se revierten por la restricción dietética. Por el contrario, la sobreexpresión de esta proteína reduce el tamaño de los animales y la acumulación de grasa, simulando con ello los efectos de la restricción dietética (Stubenvoll MD y col., 2016; Bar DZ y col., 2016).

Se han desarrollado diversos modelos murinos de la SCA2. El modelo ATXN2-CAG 42 knock-in y BAC-SCA2 presenta un elevado número de repeticiones de CAG que conduce a la ganancia de una función tóxica de la proteína ATXN2, asociada a la disminución del peso corporal. Por el contrario, los ratones deficientes del gen *atxn2*, (obtenidos mediante tecnología *knock-out*, exhiben exceso de peso, aunque la causa de la obesidad es aun controversial (Carmo-Silva y col., 2016; Auburger GW y

col., 2017). Scoles (Scoles, DR y col., 2012) y Kiehl et al. (Kiehl TR y col., 2006) reportaron hiperfagia en ratones heterocigóticos como causa de esta obesidad, mientras que Lastres-Becker et al. (Lastres-Becker I y col.,2008) explican el exceso de peso debido a alteraciones del metabolismo lipídico y resistencia a insulina.

Abdel-Aleem y Kaki (Abdel-Aleem y Kaki, 2008) reportaron una familia egipcia aquejada de SCA2 cuyos integrantes presentaban hiperfagia para todo tipo de alimento junto con obesidad y aumento de la grasa subcutánea, pero sin alteraciones del perfil lipídico sérico. Fue solo en los estadios pre finales de la enfermedad en que estos enfermos manifestaron ingresos energéticos disminuidos y pérdida de peso. Se debe señalar que este fue el primer estudio familiar en humanos que investigó las asociaciones entre la ataxina-2 y la regulación genética del apetito. La depleción de la ataxina-2 en los ratones (Carmo-Silva y col., 2016; Auburger GW y col.,2017) activa la obesidad, las dislipidemias y la resistencia a la insulina: la tríada característica del Síndrome metabólico en los humanos. Sorprendentemente, no se encuentran reportes sobre la presencia del Síndrome metabólico en la SCA2.

El papel de la ataxina-2 en la regulación del metabolismo energético pudiera extenderse a la probable represión de la proteína diana de la rapamicina en mamíferos (mTOR) (Auburger GW y col.,2017). La vía dependiente de la mTOR es una red que regula una amplia gama de procesos involucrados en el crecimiento y la diferenciación celulares. La proteína mTOR constituye entonces un interruptor funcional entre los procesos catabólicos y anabólicos del metabolismo celular, razón por la cual se ha relacionado con varios desórdenes metabólicos que incluyen la obesidad y la insulinoresistencia (Heberle AM y col., 2015; Wang J y col., 2016; Perl A y col., 2015).

La desregulación de la ruta dependiente de la proteína mTOR es un elemento clave en la aparición y desarrollo de varias enfermedades en humanos. La abundancia de nutrientes activa la proteína mTOR, la que a su vez estimula los procesos anabólicos como la síntesis de proteínas y lípidos y el crecimiento celular. 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. La ataxina-2 pudiera ser entonces un represor de esta vía, lo que la convertiría en un posible blanco terapéutico de la obesidad y la disfunción metabólica (Jimenez Lopez D y col., 2014; Auburger GW y col., 2017).

Se ha observado en cultivos de fibroblastos de ratones y células neuronales humanas que el déficit energético induce fuertemente la traducción de la ATXN2 y la inhibición de la vía mTOR, reprimiendo así la biosíntesis proteica y el crecimiento celular (Lastres-Becker I y col.,2008;Lastres-Becker I y col., 2016)<sup>5</sup>. En las levaduras, la exposición al calor excesivo causa el secuestro de la proteína mTOR

en gránulos de estrés que se producen debido a una sobre expresión de la ataxina-2. Según De Mille (*De Mille D y col., 2015*) el secuestro del TOR1 ocurre por fosforilación de la ataxina-2 debido a la acción de la PAS en el dominio que contiene serina/treonina quinasa (PSK1), regulando así la vía de fosforilación por la quinasa del AMP SNF1 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 *tuberals* (TSC).

Los resultados de los modelos coinciden con los encontrados en células de mamíferos en los que las funciones de la ATXN2 y la ATXN2L son sustentadas por eventos de fosforilación (*Carmo-Silva y col., 2016*). Luego, la ATXN2 ocuparía un lugar central dentro de la cascada de fosforilación de control del estado trófico de la célula, particularmente en la traducción de ARNm, la señalización de lípidos, y la autofagia (*Carmo-Silva y col., 2016; Auburger GW y col., 2017*).

Las asociaciones entre el peso corporal y la progresión de la enfermedad también se han explorado en las otras ataxias poliglutamínicas. El IMC declinó a medida que progresaba la enfermedad. Asimismo, la pérdida de peso pudiera acelerar la progresión de la ataxia, en concordancia con lo encontrado en la EH (*Aziz NA y col., 2008; Van der Burg JM y col., 2017*).

Otros autores (*Teive H y col., 2015*) han realizados estudios para determinar si existe pérdida de la masa muscular esquelética a lo largo de la evolución clínica de la enfermedad. Teive et al. (*Teive H y col., 2015*) reportaron en su estudio el predominio de pacientes eutróficos o con exceso de peso. Asimismo, estos autores reportaron la preservación de la grasa corporal total, independientemente del sexo del enfermo. La masa muscular esquelética (*Teive H y col., 2015*) estaba disminuida en la serie de estudio, y es probable que el sexo influya en la pérdida de la masa muscular esquelética. Tomados en su conjunto, estos hallazgos apuntarían hacia la presencia en las SCAs del fenotipo de la obesidad sarcopénica, 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. Un estudio en monos, donde se desarrollaron 7 modelos en la SCA3, en ambos sexos, con expansiones diferentes, mostró disminuciones graduales en la ganancia de peso en los monos enfermos que en los salvajes y en los asintomáticos, aunque presentaran la expansión. Las diferencias fueron significativas en los enfermos no así en asintomáticos y controles (*Tomioka land col., 2017*). Otro estudio en pacientes con SCA3 demostró que la pérdida de peso no solo está presente en la enfermedad, sino que guarda cierta relación inversa, es decir, mayor longitud del CAG menor IMC (*Saute JA y col., 2012*), otro estudio (*YangJSand col., 2018*) relaciona el IMC como predictor de la progresión de la enfermedad.

En los pacientes aquejados de enfermedades poliglutamínicas, a pesar de la pérdida de peso, se ha observado predominio del exceso de peso y la obesidad. Como es conocido, ambas entidades se relacionan con numerosas alteraciones endocrinas y metabólicas. La obesidad se acompaña de modificaciones en los niveles plasmáticos de determinadas hormonas y en los cambios de sus patrones de secreción y/o aclaramiento. Algunas de las alteraciones encontradas en estos estudios pudieran ser secundarias a la obesidad, mientras que otras podrían desempeñar un papel en su patogenia.

Surgen nuevas interrogantes entonces ¿Es la obesidad desarrollada por estos pacientes la causa de sus alteraciones metabólicas? ¿Se relacionará el estado nutricional con la progresión clínica de la enfermedad, la edad de inicio o será la reserva energética del sujeto lo que permitirá un tiempo de progresión más lento?

Se necesita una mejor comprensión del funcionamiento celular de la ataxina-2 y su actuación en el metabolismo de lípidos y glúcidos, en especial en lo relacionado a la sensibilidad o resistencia a la insulina, para ello es necesario ampliar los estudios nutricionales en pacientes con SCA2.

## **CONCLUSIONES**

Las investigaciones realizadas en las enfermedades poliglutamínicas han demostrado que el estado nutricional está fuertemente vinculado a la progresión de la enfermedad, específicamente el peso corporal. Se mostró que pacientes con alto IMC tenían una evolución más lenta, lo que permitiría retrasar el curso clínico de la enfermedad, por lo que una dieta adecuada podría atenuar los efectos de la mutación. Además, se expuso que estos pacientes presentan disminución de la masa muscular con aumento del porcentaje de grasa lo que podría sugerir una Obesidad Sarcopénica.

Aún faltan muchos estudios por realizar que nos lleven a una mejor comprensión de este mecanismo y nos permitan encontrar estrategias que mejoren el estado nutricional de los pacientes, indicadores que monitoreen el riesgo nutricional y cubrir las necesidades energéticas que les permitan a estos pacientes mantener su peso corporal y lograr una evolución menos progresiva de la enfermedad.

La evaluación nutricional y el tratamiento dietético pueden ser parte del tratamiento integrador de las enfermedades poliglutamínicas que lleven a una asistencia médica mejor y completa. Por ello la importancia de profundizar en el estudio nutricional en estas enfermedades.

## **REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

- Abdel-Aleem, A. and Zaki, MS (2008) Spinocerebellar ataxia type 2 (SCA2) in an Egyptian family presenting With polyphagia and marked CAG expansion in infancy. *J Neurol* 255, 413-419.
- Albuquerque, D. et al. Current review of genetics of human obesity: from Molecular Mechanisms to an evolutionary perspective. *Mol Genet Genomics*; 2015; 290, 1191-1221.
- Almaguer Luis E, Almaguer Dennis, Cuello Danny, Aguilera Raúl. Autophagy in polyglutamine diseases: Roles and therapeutic implications. *Rev Mex Neuroci*, 2016,17,1, PAGINAS y SSN. Recuperado de: <http://www.medigraphic.com/pdfs/revmexneu/rmn-2016/rmn161h.pdf>
- Auburger, GW et al. Neurodegenerative Diseases Prevention of Efficient by Depletion of Starvation Response Factor Ataxin-2. *Trends in Neurosciences*; 2017; Vol. XX, No. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tins.2017.06.004>
- Aziz NA, JM van der Burg, Landwehrmeyer GB, et al. Weight loss in Huntington disease Increases With CAG repeat number higher. *Neurology*; 2008; 71; 1506-1513. DOI 10.1212 / 01.wnl.0000334276.09729.0e.
- Bar, DZ et al. Cell size and fat content of dietary-restricted *Caenorhabditis elegans* are regulated by ATX-2, an mTOR repressor. *Proc. Natl. Acad. Sci*; 2016; USA 113, E4620-e4629.
- Carmo-Silva, Sara et al. Unraveling the Role of ataxin-2 in Metabolism. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 2017; 28, 4: 309-318.
- Cubo, E., et al and the Spanish Members of the European Huntington's Disease Registry (2016), 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*, 3: 452–459. doi:10.1002/mdc3.12304.
- De Mille, D. et al. (2015) PAS kinase is activated by direct SNF1-dependent phosphorylation and mediates inhibition of TORC1 through the phosphorylation and activation of Pbp1. *Mol. Biol. Cell* 26, 569–582. Disponible en: [http://refhub.elsevier.com/S0166-2236\(17\)30116-9/sbref0225](http://refhub.elsevier.com/S0166-2236(17)30116-9/sbref0225).
- Diallo, A; Jacobi, H; Schmitz-Hübsch, T. et al. (2017) Body Mass Index Decline Is Related to Disease Progression Spinocerebellar Ataxia. *Movement Disorders Clinical Practice*; 4 (5) pp. 689-697. DOI: 10.1002 / mdc3.12522.

- Djousse L, Knowlton B, Cupples LA, Marder K, Shoulson I, and Myers RH. (2002) Weight loss in early stage of Huntington's disease. *Neurology*;59: 1325-1330.
- Fan HC., Ho L., Chi CS., et al. (2014) Polyglutamine (polyQ) Diseases: Genetics to Treatments. *Cell Transplantation*, Vol. 23, pp. 441-458.
- Farrer LA and Meaney FJ.(1985) An Anthropometric Assessment of Huntington's Disease Patients and Families. *American Journal of Physical Anthropology*; 67: 185-194.
- Farrer LA and Yu PL. (1985)Anthropometric discrimination AFFECTED Among at-risk and not-at-risk families in Individuals With Huntington disease. *Am. J. Med. Genet*; 21: 307-316.
- Farrer LA, and Conneally PM. (1985) A genetic model for age at onset in Huntington disease. *Am. J. Hum. Genet.* 37: 350-357.
- Hayden MR. (1981) Huntington's Chorea. New York, Springer Verlag.
- Heberle AM et al. (2015) Molecular Mechanisms of mTOR regulation by stress. *Mol Cell Oncol*: 2; e970489.
- Huntington Study Group.(1996) Unified Huntington's Disease Rating Scale: reliability and consistency. *Mov Disord*; 11 (2): 136-42.
- JimenezLopez D. and Guzman P. (2014) Insights into the evolution and domain structure of ataxin-2 proteins across eukaryotes. *BMC Res. Notes*; 7, 453.
- JM Van der Burg, Bacos K, Wood NI, et al. (2008) Increased metabolism in the R6 / 2 mouse model of Huntington's disease. *NeurobiolDis*; 29: 41-51.
- Kiehl, TR et al. (2006) Generation and characterization of SCA2 (ataxin-2) knockout mice. *Biochem Biophys Res Commun*; 339, 17-24.
- Kumar V, Sami N, Kashav T, Islam A, Ahmad F, Hassan MI. (2016) Protein aggregation and neurodegenerative diseases: From theory to therapy. *Eur J Med Chem*; 124: 1105-1120. doi: 10.1016 / j.ejmech.2016.07.054. Epub 2016 July 26. Review
- Langbehn DR, RR Brinkman, Falush D, et al. (2004) A new model for prediction of the age of onset and penetrance for Huntington's disease based on CAG length. *Clin Genet*;65: 267-77

- Lastres-Becker I. (2008) Insulin receptor and lipid metabolism pathology in ataxin-2 knock-out mice. *Hum Mol Genet*; 17, 1465-1481.
- Lastres-Becker I. (2016) Mammalian ataxin-2 trans-lation modulates Control at the pre-initiation complex via PI3K / mTOR and is induced by starvation. *Biochim Biophys Acta*1862: 1558-1569.
- M. Orth, Süßmuth SD MULLER VM. (2015) Fat-free mass and Its predictors in Huntington's disease. *J Neurol*; 262: 1533-1540. DOI 10.1007 / s00415-015-7753-0.
- Morales LM, J Esteves, Suarez H, et al. (1989) Nutritional evaluation of Huntington disease patients. *Am J Clin Nutr*; 50: 145.
- Myers RH, Sax DS, Koroshetz WJ, et al. (1991) Factors Associated With slow progression in Huntington's disease. *Archives of Neurology*;48: 800-804.
- Nance MA, Sanders G. (1996) Characteristics of the Individuals with Huntington disease in long-term care. *Mov Disord*; 11: 542-548.
- Perl, A. (2015) MTOR activation is a central biomarker and pathway to autoimmune disorders, cancer, obesity, and aging. *Ann NY AcadSci*; 1346, 33-44.
- Pratley RE, Salbe AD, Ravussin E, JN Caviness. (2000) Higher energy expenditure sedentary in Patients With Huntington's disease. *Annals of Neurology*; 47 (1): 64-70.
- Ross CA, MA Poirier. (2004) Protein aggregation and neurodegenerative disease. *Nat Med*;6, 10 Suppl. S10-7. Review.
- Sanberg PR, Fibiger HC, and Mark RF. (1981)Body weight and dietary factors in Huntington's disease Patients Compared With matched controls. *Medical Journal of Australia*; 1: 407-409.
- Saute JA,Silva AC,GN Souza. (2016) Body mass index is inversely correlated with the expanded CAG repeat length in SCA3/ MJD patients.*Cerebellum*; 11 (3): 771-4. doi: 10.1007 / s12311-011-0326-6.
- Scoles, DR et al. (2012) ETS1 Regulates the expression of ATXN2. *Hum. Mol. Genet.* 21, 5048-5065.

- Shao J., Diamond MI. (2007) Polyglutamine diseases: emerging concepts in pathogenesis and therapy. *Human Molecular Genetics*,16,2, 115-123, ISSN Recuperado de: <https://academic.oup.com/hmg/article/16/R2/R115/2357150>
- Stubenvoll, MD et al. (2016) ATX-2, the *C. elegans* ortholog of human Ataxin-2 Regulates microtubule dynamics and centrosome size; *PLoS Genet.* 12, e1006370.
- Teive H, C Leite, Macedo D. (2015) Anthropometric profile spinocerebellar ataxia of Patients With; Available in: <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2015.10.349>
- Teive H, C Leite, Macedo D. 2015 Anthropometric equations to muscle mass ASSESS spinocerebellar ataxia In Patients With; Available in: <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2015.10.350>
- Teive H, C Leite, Macedo D. (2015) Estimation of skeletal muscle mass spinocerebellar ataxia In Patients With; Available in: <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2015.10.351>
- Tomioka I, Ishibashi H, Minakawa E. (2017) Transgenic Monkey Model of the polyglutamine Recapitulating Progressive Diseases Neurological Symptoms. *Neuro* 28 March; 4 (2) *ENEURO*.0250-16.2017; DOI: 10.1523 / *ENEURO*.0250-16.2017.
- Trejo A, Tarrats RM, Alonso ME, Boll MC, Ochoa A, Velasquez L. (2004) Assessment of the nutrition status of patients with Huntington's disease. *Nutrition*; 20:192–196. doi: 10.1016/j.nut.2003.10.007.
- Van der Burg, J. M., Gardiner, S. L., Aziz, N. A. Et al. (2017), Body weight is a robust predictor of clinical progression in Huntington disease. *Ann Neurol.*, 82: 479–483. doi:10.1002/ana.25007.
- Velazquez PL, GS Cruz, Santos FN, Almaguer M LE, LR Rodriguez et al. (2009) Molecular epidemiology of spinocerebellar ataxias in Cuba: insights into SCA2 founder effect in Holguin. *Neurosci Lett*; 454 (2): 157-60.
- Wang, J. et al. (2016) Mitochondrial oxidative stress Between Bridges, ER stress and pancreatic beta cells in mTOR signaling. *Cell Signal*; 28, 1099-1104.
- Yang, JS. Chen, PP., Lin, MT. et al. (2018) Association Between Body Mass Index and Disease Severity Spinocerebellar Ataxia in Chinese Type 3 Patients. *Cerebellum*; February 23. doi: 10.1007 / s12311-018-0929-2. Available in: <https://doi.org/10.1007/s12311-018-0929-2>

**AUTOR PRINCIPAL**

**Dra. Tania Rodríguez Graña:** Universidad de Ciencias Médicas “Mariana Grajales”,  
Holguín, Cuba

[taniarg0709@gmail.com](mailto:taniarg0709@gmail.com)

**Recibido:** 12 de noviembre de 2018

**Aprobado:** 28 de diciembre de 2018