



**TRABAJO DE FIN DE GRADO
GRADO EN FARMACIA**

**Nuevas perspectivas terapéuticas en la enfermedad de
Alzheimer: protección frente a la neurotoxicidad del aluminio**

Autor: Raquel Castadot Cobo

Tutor: M. José González Muñoz

Curso: 2015/2016

AUTORIZACIÓN E INFORME PARA LA DEFENSA PÚBLICA DEL TRABAJO DE FIN DE GRADO

(Segunda Página de Memoria del Trabajo Fin de Grado)

D/D^a María José González Muñoz
Profesor del Departamento de Ciencias Biomédicas. Unidad Docente de
Toxicología,
como tutor del Trabajo de Fin de Grado en Farmacia de
D/D^a Raquel Castadot Cobo

Titulado: Nuevas perspectivas terapéuticas en la enfermedad de Alzheimer:
protección frente a la neurotoxicidad del aluminio

INFORMA: Que ha sido realizado y redactado por el/la mencionado/a alumno/a
bajo mi dirección y con esta fecha autorizo a su presentación y defensa pública

Alcalá de Henares ...7 de ...Julio..... de 2016



Fdo.: María José González Muñoz

Índice

Listado de abreviaturas	2
Resumen	3
Palabras clave	3
Abstract	3
Key words	3
Introducción	4
<i>Enfermedad de Alzheimer</i>	4
<i>Aluminio</i>	7
<i>Silicio</i>	10
<i>Cerveza</i>	10
Objetivos	11
Materiales y métodos	11
Resultados y discusión	12
<i>Mecanismos de neurotoxicidad del aluminio</i>	12
<i>Estudios epidemiológicos del aluminio y la EA</i>	15
<i>Silicio y Aluminio</i>	17
<i>Cerveza y su influencia en la enfermedad de Alzheimer</i>	19
Conclusiones	21
Bibliografía	22

Listado de abreviaturas

Aβ	β -amiloide
Al	Aluminio
APP	Proteína precursora de amiloide
CAT	Catalasa
DFOA	Deferoxiamina
EA	Enfermedad de Alzheimer
TNFα	Factor de necrosis tumoral alfa
GPx	Glutación peroxidasa
GSH	Glutación
GST	Glutación S-transferasa
MDA	Malondialdehído
MEC	Mini-Examen Cognoscitivo
ROS	Especies reactivas de oxígeno
Si	Silicio
SOD	Superóxido dismutasa
TBARS	Sustancias reactivas al ácido tiobarbitúrico
TDI	Tolerable daily intake
TWI	Tolerable weekly intake

Resumen

La enfermedad de Alzheimer (EA) es una enfermedad neurodegenerativa que constituye una de las principales fuentes de morbilidad y mortalidad en ancianos. Uno de los factores influyentes en el desarrollo de esta enfermedad es la exposición al aluminio (Al), el cual aumenta el depósito de placas β -amiloides, la actividad acetilcolinesterasa y el estrés oxidativo, mecanismos que han sido probados en modelos *in vivo*. Además, estos resultados se han visto respaldados por los observados en estudios epidemiológicos. El efecto neurotóxico del Al se ve disminuido tras el consumo de silicio (Si) en su forma biodisponible, el ácido o-silícico, ya que este disminuye la carga corporal del Al. Asimismo, el Si ha demostrado en estudios *in vivo* ser capaz de prevenir el efecto del Al en los tres mecanismos patológicos implicados en la EA. La cerveza es una de las principales fuentes de Si en la dieta, y del mismo modo ha demostrado este efecto protector frente a la neurotoxicidad del Al. Por lo tanto, el consumo de cerveza se podría considerar una medida profiláctica para disminuir el desarrollo de la EA.

Palabras clave: enfermedad de Alzheimer, aluminio, silicio, neurotoxicidad, cerveza

Abstract

Alzheimer's disease (AD) is a neurodegenerative disease and a leading source of mobility and mortality in the elderly. One of the factors implicated in the development of the disease is Aluminium (Al) exposure, which increases β -amyloid deposition, acetylcholinesterase activity and oxidative stress, mechanisms that have been proved in *in vivo* models. Also, these results have been supported with the ones observed in epidemiological studies. The neurotoxic effect of Al has been shown to decrease after the intake of silicon (Si) on its bioavailable form, orthosilicic acid, since it decreases the body burden of Al. Likewise, Si has proved in *in vivo* studies its capability to prevent the effect of Al in the three mechanisms implicated on the AD development. Beer is one of the main sources of Si in the diet, and has also proved the protective effect on aluminium neurotoxicity. Thus, moderate intake of beer may be considered as a prophylactic action to decrease AD's development.

Key words: Alzheimer's disease, aluminium, silicon, neurotoxicity, beer

Introducción

Enfermedad de Alzheimer

Las enfermedades neurodegenerativas son desordenes cognitivos que se producen al aumentar los procesos de muerte neuronal, ya que estos generan cambios en la conducta del individuo. La enfermedad de Alzheimer (EA) es una de estas patologías neurodegenerativas, que se caracteriza por la pérdida de memoria y de otras capacidades mentales, y se desarrolla en distintas fases (Tabla 1).

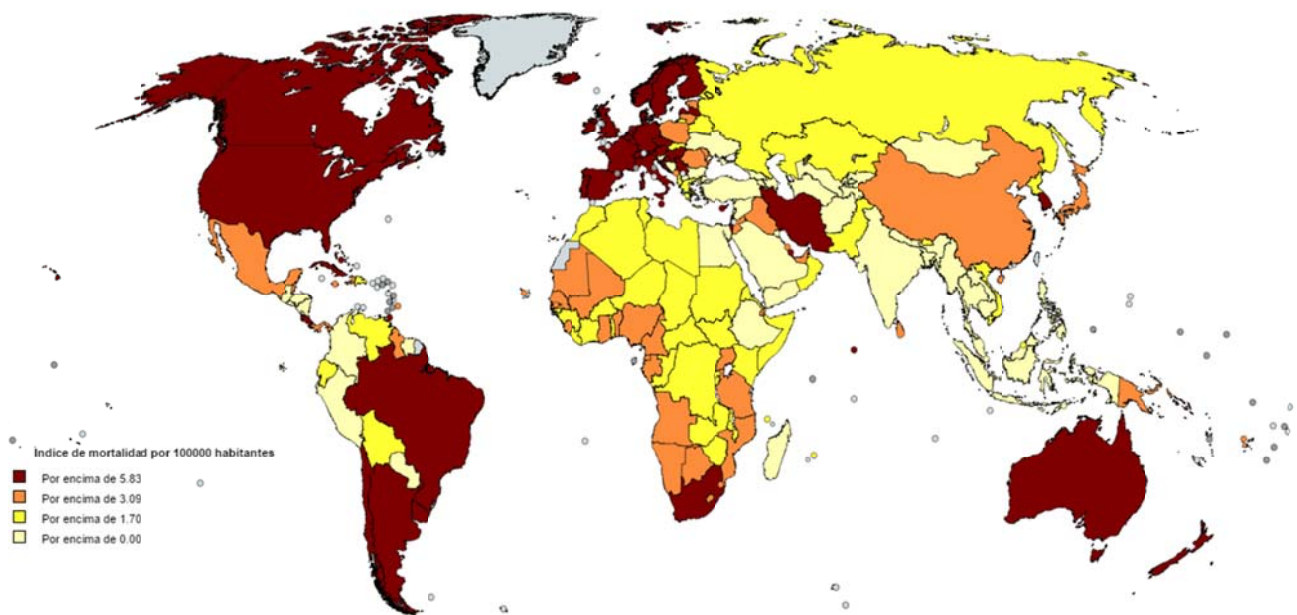
Tabla 1. Fases de la EA.

Fases	Etapa temprana	Etapa intermedia	Etapa tardía
Duración	2-5 años	2-10 años	Fase terminal
MEC*	14-19	5-14	<5
Características	Alteración de la memoria y del lenguaje	Incapacidad de realizar actividades de la vida diaria sin supervisión	Agnosia extrema
	Pérdida de capacidad de la concentración	Dificultad para comunicarse	Incapacidad de comunicarse
	Desorientación espacio-temporal	Desorientación espacial	Pérdida de espacio-temporal
		Dificultad para la coordinación	Incapacidad de coordinación
	Cambios de personalidad	Alteraciones en el comportamiento	Apatía

*El MEC (Mini-Examen Cognoscitivo) es un test utilizado para diagnosticar y seguir la evolución de los distintos tipos de enfermedades neurodegenerativas. Se considera que existe deterioro cognitivo cuando la puntuación es menor de 23 puntos.

La EA constituye una de las principales fuentes de morbilidad y mortalidad en ancianos (Fig. 1). La prevalencia de esta enfermedad se dobla cada 5 años una vez pasados los 60, incrementándose del 1% en personas entre 60-64 años hasta el 40% en mayores de 85 años. Se estima que, globalmente, 47 millones de personas viven con demencia y para 2050 se espera que aumente hasta más de 130 millones a nivel mundial (Keene y col., 2015).

Fig. 1. Distribución mundial de muertes causadas por Enfermedad de



EA/Demencia. Datos de la OMS, 2014. Obtenidos a partir de <http://www.worldlifeexpectancy.com/cause-of-death/EAs-dementia/by-country/>

Actualmente hay tres hipótesis para explicar la EA, siendo la “hipótesis amiloide” la más aceptada. En ella, se considera que el inicio de la enfermedad se produce por la acumulación o depósito del péptido β -amiloide ($A\beta$) y, por tanto, la prevención de la formación de este péptido $A\beta$ sería la estrategia a seguir para el tratamiento o prevención de la EA. Este péptido $A\beta$ se produce mediante la escisión proteolítica de su proteína precursora APP (proteína precursora de amiloide), por la acción de dos enzimas, la β y la γ -secretasas (Keene y col., 2015).

La hipótesis más estudiada y probada es la llamada “hipótesis colinérgica”, que se basa en la correlación entre el déficit colinérgico (disminución del neurotransmisor acetilcolina) y la pérdida de las capacidades cognitivas de los enfermos. De hecho, los únicos tratamientos farmacológicos que se administran actualmente para la mejora cognitiva de los pacientes son fármacos colinérgicos (Di Giovanni y col., 2008) como precursores de acetilcolina, agonistas nicotínicos, liberadores de neurotransmisores, agonistas muscarínicos M1 o antagonistas muscarínicos M2 e inhibidores de acetilcolinesterasa como tacrina (Cognex[®]), donepezilo (Aricept[®]) o rivastigmina (Exelon[®]).

La tercera y última hipótesis propuesta para explicar la patogénesis de la EA es la “hipótesis de los radicales libres”. El cerebro es particularmente vulnerable a la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) ya que metaboliza aproximadamente el 20% del oxígeno total del cuerpo pero posee una limitada capacidad antioxidante (Floyd, 1999). El daño producido por el exceso de las especies radicales está asociado a los procesos de envejecimiento y a la EA. Estos ROS producen la oxidación de lípidos, proteínas y ADN, lo que da lugar a muerte neuronal.

En este sentido, se ha demostrado un incremento en los marcadores de peroxidación lipídica en los pacientes con EA, y en ratones transgénicos en los que se estudia la enfermedad, observándose que la peroxidación lipídica precede a la formación de placas β -amiloides (Jiménez-Jiménez y col., 2006). En condiciones normales las especies radicalicas son controladas por una cascada de mecanismos de antioxidación, que incluye la intervención tanto de enzimas antioxidantes como de agentes antioxidantes no-enzimáticos. En los pacientes con EA se ha encontrado que la actividad de enzimas antioxidantes como la superóxido dismutasa (SOD), la catalasa (CAT) y la glutatión peroxidasa (GPx) se encuentran significativamente disminuidas en diferentes áreas del cerebro incluyendo cortezas frontal y temporal (Venkateshappa y col., 2012).

Como se ha mencionado anteriormente, la patogénesis de la EA no está aún clara pero, en todas las formas de la enfermedad, se observan distintos cambios neuropatológicos, incluyendo placas β -amiloides, depósitos extracelulares de péptidos β -amiloides (por sobreproducción o descenso de su aclaramiento) y ovillos neurofibrilares (por la hiperfosforilación y agregación de la proteína tau). Del mismo modo, existen mutaciones genéticas que están relacionadas con el desarrollo de la EA como los alelos de la apoproteína E (APOE-E4), la APP, la presenilina-1 y la presenilina-2 (Keene y col., 2015).

Además, se ha observado que la prevalencia de la EA varía según el sexo, la etnia y la región geográfica, y que los factores medioambientales juegan un papel muy importante en el desarrollo de esta enfermedad. Dentro de estos factores ambientales se incluye la exposición al aluminio (Al).

Aluminio

El Al es un metal que se encuentra de forma natural en el suelo, siendo el tercer elemento más abundante en la atmósfera. No es un elemento esencial para el ser humano y, por el contrario, puede dar lugar a efectos tóxicos. Es soluble en forma de hidróxidos ($Al(OH)_3$) a pHs ácidos. Las fuentes de agua de todo el mundo se están volviendo más ácidas debido a la lluvia ácida, y esto da pie a que el Al se solubilice en el agua potable. Además, el Al se utiliza como coagulante en el tratamiento del agua potable para reducir el número de pequeñas partículas al formar puentes con estas y facilitar su eliminación por filtración, y mejorar su color.

La Organización Mundial de la Salud estableció en 1998 la recomendación de que el Al presente en el agua potable no debe ser mayor de 0.2 mg/litro (Gala-Gorchev, 1998).

Además, el Al puede encontrarse en los alimentos de forma natural (crecimiento en suelos con alto contenido en Al que es absorbido por las raíces), en los aditivos alimentarios que contengan este metal y en utensilios de cocina hechos de Al que lo ceden a los alimentos.

También existe una exposición iatrogénica al Al, tanto por la ingesta de antiácidos, aspirinas y antidiarreicos como por la administración de vacunas con adyuvantes que contienen Al.

La EFSA (European Food Safety Authority) estableció en 2008 una TWI (tolerable weekly intake) del Al, es decir, la cantidad máxima recomendada de Al que puede ingerirse a lo largo de una semana, ya que consideró que, debido a su efecto acumulativo, no se podía establecer una TDI (tolerable daily intake). Basándose en diversos estudios y en los consumos de las poblaciones de distintos países de la Unión Europea decidieron que esta TWI sea de 1 mg/kg/semana, siendo mayor en algunos países europeos ya que este valor varía de 0.2 a 2.3 mg/kg/semana según el país (Aguilar y col., 2008).

Una de las principales rutas de absorción es la intestinal y, a pesar que ésta es escasa, algunos componentes de los alimentos la incrementan al unirse al Al. Ciertas enfermedades también favorecen esta absorción (Nayak 2002). Respecto a su biodisponibilidad, es mayor cuando se encuentra en el agua que en los alimentos (Aguilar y col., 2008). Una vez absorbido, se acumula en cerebro, su órgano diana, principalmente en la materia gris, huesos, riñones, músculo y corazón (Nayak, 2002).

El Al acumulado en depósitos se libera de éstos lentamente, eliminándose a través de los riñones en un 95%. Esta lenta liberación, cuando existe una constante exposición a Al, puede dar lugar a un aumento de los niveles de Al en cerebro, sangre y hueso (Nayak, 2002).

La toxicidad del Al, y más concretamente la neurotoxicidad, es conocida y está bien establecida, aunque no se conoce su mecanismo exacto. En el estudio llevado a cabo por Riihimäki y col. (2000), se comprobó que valores de Al de 4-6 $\mu\text{mol/L}$ en orina y 0.25-0.35 $\mu\text{mol/L}$ en plasma dan lugar a efectos adversos (Nayak, 2002).

El Al presenta distintos efectos en el sistema nervioso central (Fig. 2).

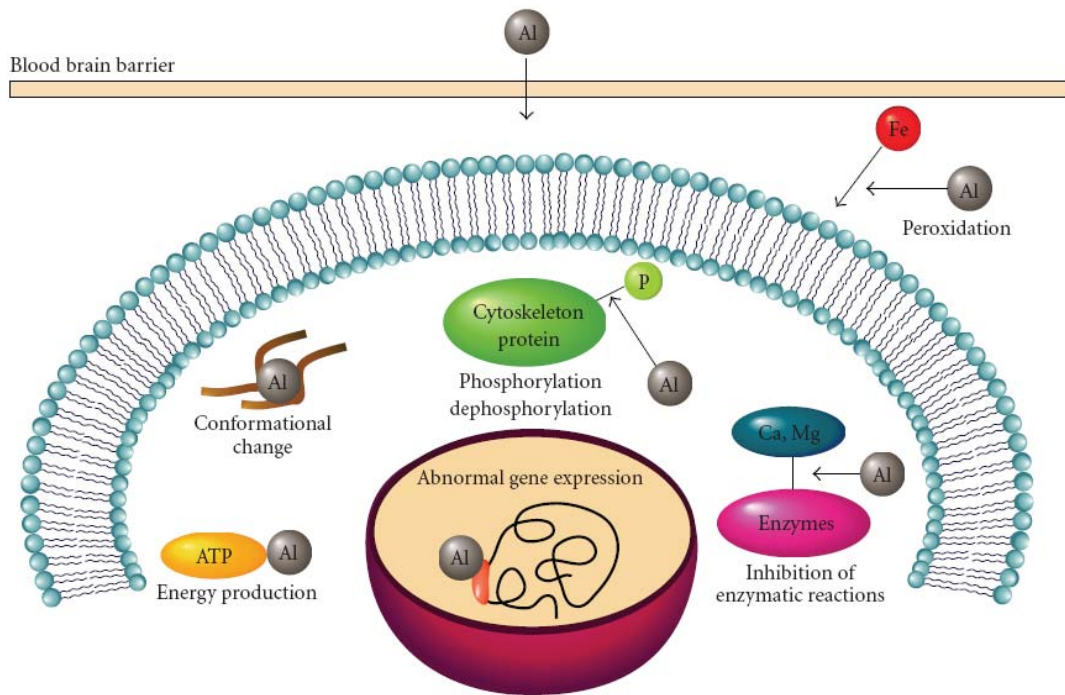


Fig. 2. Efectos del Al en el sistema nervioso central (Kawahara y Kato-Negishi, 2011).

Se han propuesto diversos mecanismos de neurotoxicidad para el Al (Exley, 2014), como la formación de radicales libres, que da lugar a peroxidación lipídica, alteración del metabolismo de la glucosa, efectos en la transducción de señales y modificación de proteínas y alteraciones de la fosforilación de los neurofilamentos.

Diversos estudios epidemiológicos, neuropatológicos y bioquímicos han confirmado la posible relación entre la neurotoxicidad del Al y la EA (Nayak, 2002). De ahí que una forma de prevenir la enfermedad podría ser la disminución de la carga corporal de Al.

Así, se han empleado distintos agentes quelantes para su utilización como terapia en EA. La deferoxamina (DFOA) ha sido uno de los más probados, y debido a su afinidad por Al se consideraba beneficioso. Pero esta DFOA es cara, necesita administración parenteral y tiene ciertos efectos adversos de gran importancia como la toxicidad ocular, auditiva y audiovisual, entre otros. Por estos motivos se comenzó a buscar otro agente quelante, siendo el silicio (Si) uno de los mejores candidatos (Domingo, 2006).

Silicio

El Si es el segundo elemento más abundante en la corteza terrestre. Es un elemento necesario para el crecimiento y el desarrollo del ser humano, pudiendo estar involucrado en diferentes funciones fisiológicas como el mantenimiento de la integridad estructural de las uñas, el cabello y la piel, la síntesis global de colágeno, la mineralización y salud ósea, la reducción de la acumulación de metales en la EA, la salud del sistema inmune y la reducción del riesgo de aterosclerosis. Aunque la investigación emergente es prometedora, se necesitan más investigaciones para corroborar todas estas hipótesis.

La forma biodisponible de este metal es el ácido silícico, comprobándose que es capaz de contrarrestar el efecto tóxico del Al al formar hidroxialuminosilicatos (Jurkić y col., 2013).

La principal fuente de Si es la ingesta de los alimentos ricos en ácido silícico: granos enteros, avena, cebada, salvado de arroz y salvado de trigo y, por tanto, sus derivados, pan, arroz, cereales y cerveza.

Cerveza

Esta bebida es de las más consumidas en todo el mundo. Es rica en nutrientes, tales como hidratos de carbono, aminoácidos, minerales, vitaminas y otros compuestos tales como polifenoles. Estos compuestos presentes en la cerveza muestran diferentes actividades biológicas *in vitro*, tales como actividad antioxidante, anticancerígena, antiinflamatoria, estrogénica y antiviral.

Uno de los compuestos menos estudiados presentes en la cerveza es el Si. Se estima que la biodisponibilidad del Si ingerido a partir de la cerveza es bastante alta y, por lo tanto, la cerveza es una de las fuentes principales de este elemento en la dieta. Esto se debe a que el Si se encuentra principalmente en la cáscara de los cereales, la cual no suele ser consumida en este tipo de alimentos, con excepción de la cerveza puesto que ésta cáscara es utilizada en el proceso de maceración de la malta (Sripanyakorn y col., 2004).

Objetivos

Investigar sobre los mecanismos por los cuales el Al ejerce sus efectos neurotóxicos, consultando los trabajos más novedosos realizados al respecto.

Proponer posibles métodos no invasivos para reducir la incidencia de la EA basados en la ingesta de compuestos de Si.

Materiales y métodos

Se ha realizado una búsqueda de documentación bibliográfica basada en artículos científicos, páginas web y documentos en relación con el objeto de esta revisión bibliográfica. Se han seleccionado los documentos procurando que la información utilizada para cada uno de los aspectos del mismo fuera la más reciente posible, que las fuentes fuesen fiables y que los artículos o trabajos fuesen originales.

Se ha realizado una búsqueda bibliográfica en los buscadores PubMed, Scopus, Medes, Web of Science (ISI) y Buscatox.

La combinación de palabras clave y operadores booleanos empleados han sido: "(Alzheimer's disease OR Alzheimer OR dementia) AND (aluminium OR aluminum OR Al) AND (silic* OR Si)".

Además, se ha establecido una alerta para el conocimiento de nuevos artículos publicados en relación con el objeto de esta investigación. También se ha buscado entre la bibliografía de los artículos encontrados.

Una vez revisada la documentación encontrada, se ha extraído y contrastado la información obtenida y esto ha permitido la presentación de los resultados y las conclusiones de este estudio.

Resultados y discusión

Mecanismos de neurotoxicidad del aluminio

El Al es capaz de unirse a distintas moléculas biológicas y de desplazar otros cationes de su sitio de unión, como calcio (Ca) y magnesio (Mg). Por ello, es capaz de interactuar con un gran número de rutas metabólicas (Bihagi y col., 2009).

Los mecanismos responsables de la neurotoxicidad del Al han sido investigados, especialmente aquellos relacionados con el desarrollo de la EA. Uno de estos mecanismos neurotóxicos es la interacción del Al con la cascada amiloide, implicada en el desarrollo de la EA. Esto fue demostrado por Walton y Wang (2009), en un estudio realizado en ratas Wistar a las que se les administraba Al dos veces a la semana por vía oral y se les obligaba a realizar el laberinto T-maze semanalmente. Al grupo control se le administró 0.4 mg/kg/día de Al, al grupo de dosis media 0.5 mg/kg/día y al grupo de dosis alta 1.7 mg/kg/día entre su alimento y el agua de bebida. Se observó que los animales que recibieron una mayor cantidad de Al tenían una mayor dificultad para realizar el laberinto T-maze, mostrando un deterioro cognitivo. Además, se observó una mayor expresión del gen APP, lo que da lugar a un mayor depósito de A β en el cerebro. El estudio inmunoreactivo del APP demostró diferencias en el cerebro del grupo expuesto a dosis elevadas de Al y el grupo control y que el depósito de A β era significativamente mayor en el grupo de ratas con problemas cognitivos que en el grupo cuyas habilidades estaban intactas (Fig. 3). Por tanto, el Al puede desencadenar la cascada amiloide dando lugar a la formación de placas amiloides, implicadas en el desarrollo de la EA.

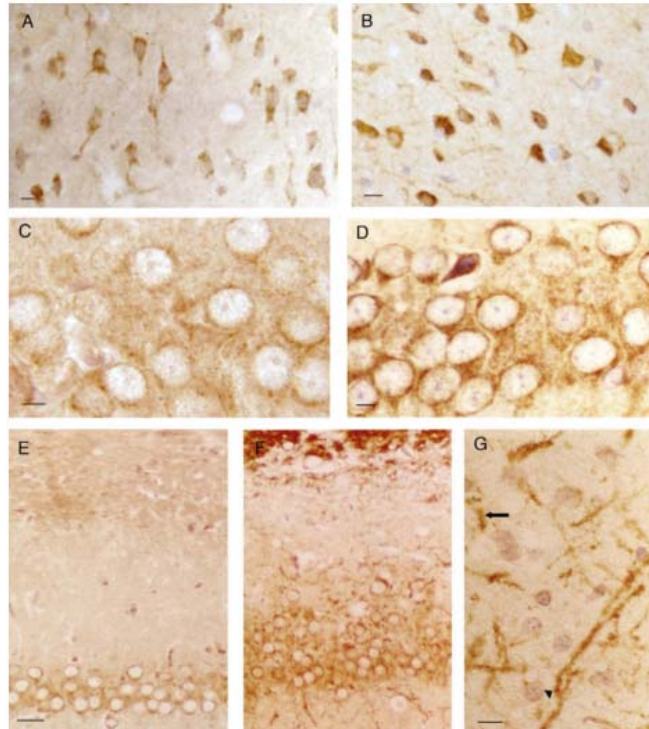


Fig. 3. Inmunoreactividad de la APP en el cerebro de ratas expuestas a dosis elevadas de Al por vía oral: (A) en neuronas corticales de una rata sin problemas cognitivos del grupo control, (B) en neuronas corticales de una rata del grupo con problemas cognitivos, (C) en neuronas del hipocampo de una rata sin problemas cognitivos del grupo control, (D) en neuronas del hipocampo de una rata del grupo con problemas cognitivos, (E) hipocampo de una rata sin problemas cognitivos del grupo control, (F) hipocampo de una rata del grupo con problemas cognitivos, (G) región cortical de una rata del grupo con problemas cognitivos. Escala: (A, B) = 10 μm ; (C, D, G) = 5 μm ; (F, G) = 20 μm .

Por otra parte, diversos estudios han demostrado que el Al interactúa con el sistema colinérgico, alterando el funcionamiento de este sistema e intensificando su inflamación. Se ha demostrado que el Al produce un aumento de la actividad acetilcolinesterasa atribuible a modificaciones de las membranas lipídicas (Kaizer y col., 2008) o a la interacción alostérica entre este catión y el sitio aniónico periférico de la enzima lo que, junto con el aumento de la peroxidación lipídica, afecta a la integridad y funcionalidad del sistema colinérgico, dando lugar a una disminución de la función colinérgica en el cerebro, factor responsable del déficit de memoria observado en la EA (Harsha y Anilakumar, 2013).

Kaizer y col. (2008) observaron que el Al, en ratas Wistar, causaba un aumento de la actividad acetilcolinesterasa en comparación con un grupo control, y además afectaba a los eritrocitos, por lo que estos se podrán usar en un futuro como marcador del estado del sistema colinérgico.

Los resultados obtenidos por Bihagi y col. (2009) fueron similares en su estudio sobre ratas Wistar tratadas con Al y extracto acuoso de cúrcuma. En el grupo tratado únicamente con Al se observó un aumento de la actividad acetilcolinesterasa y una inhibición de la actividad Na^+/K^+ ATPasa. En cambio, la administración concomitante de cúrcuma prevenía el aumento de la actividad acetilcolinesterasa y el descenso de la actividad enzimática Na^+/K^+ ATPasa.

Finalmente, el mecanismo más estudiado como efecto neurotóxico del Al en la EA es el daño celular producido a través de la generación de radicales libres y estrés oxidativo. Los estudios al respecto han señalado una acción bifásica de este metal: por una parte el Al se comporta como un pro-oxidante en presencia de radicales libres generados por el hierro y, por otra parte, es capaz de inhibir las enzimas antioxidantes. Por tanto, el Al promueve la formación de ROS, aumentando la peroxidación de lípidos y proteínas, además de disminuir la actividad de enzimas antioxidantes (Exley, 2014). El incremento de ROS se ha atribuido a la fuga de electrones, a un aumento de la actividad mitocondrial y a un incremento de la actividad de la cadena electrónica.

Este mecanismo también se demostró en el estudio llevado a cabo por Bihagi y col. (2009). La administración de Al produjo un aumento de marcadores de estrés oxidativo, como la proteína carbonilada, y una disminución de antioxidantes naturales, como GPx, GST (glutación S-transferasa) y GSH (glutación), aunque la actividad del antioxidante SOD se veía aumentada. Estas alteraciones eran revertidas por la administración de cúrcuma.

Resultados similares fueron obtenidos por Jurkić y col. (2013) quienes trataron grupos de ratas con AlCl_3 , safrol y miel, refiriendo los resultados a un grupo control. Los animales que recibieron Al mostraron una disminución en la actividad de enzimas antioxidantes como SOD, CAT y GSH, y un aumento de la peroxidación lipídica (marcada por el aumento de TBARS o sustancias reactivas al ácido tiobarbitúrico). En cambio, en los grupos tratados con safrol y

miel (con propiedades antioxidantes conocidas) el descenso de la actividad de enzimas antioxidantes así como el aumento de TBARS fue menor.

Este mecanismo de estrés oxidativo, así como la interacción del Al en la cascada amiloide, fue estudiado por Praticò y col. (2002) en un modelo animal (ratones transgénicos) de amiloidosis similar a la EA, observándose que la exposición crónica al Al a través de la dieta aumenta los niveles de placas β -amiloides y la precipitación de estas placas por aumento del estrés oxidativo. Esto no ocurría si se le añadía un antioxidante como la vitamina E. Por tanto, este modelo fue capaz de corroborar la influencia del Al tanto en la hipótesis amiloide como en la hipótesis del estrés oxidativo.

Estos mecanismos de neurotoxicidad del Al corroboran la posibilidad de que este metal sea un factor determinante en el desarrollo de la EA, hecho que ha sido también demostrado por diversos estudios epidemiológicos.

Estudios epidemiológicos del aluminio y la EA

Existen una gran cantidad de estudios epidemiológicos que relacionan la ingesta de Al, principalmente a través del agua de consumo, con el desarrollo de la EA. El Al puede llegar al agua por dos vías, bien por disolución del Al presente en el suelo de forma natural debido a precipitaciones ácidas o bien por tratamiento del agua en el que se utiliza el Al como coagulante.

Uno de los primeros estudios llevados a cabo en relación a la neurotoxicidad del Al fue el realizado por Altmann y col. (1999), tras el incidente de Camelford (Reino Unido) en 1988. En este suceso, más de 20000 personas se vieron expuestas a altos niveles de Al por contaminación del agua potable con este metal. Se observaron síntomas neuronales en los afectados como pérdida de memoria a corto plazo y falta de concentración.

En el estudio llevado a cabo por Gauthier y col. (2000) se observó una asociación estadísticamente significativa entre la exposición a Al en el agua y el desarrollo de la EA, tras ajustar los valores de cada individuo según su educación y sus características genéticas. Este estudio también concluyó que

los complejos de Al con ácidos orgánicos, especialmente Al citrato, son mejor absorbidos por el tracto gastrointestinal y cruzan con mayor rapidez la barrera hematoencefálica.

Uno de los estudios más significativos en este campo es el llevado a cabo por Rondeau y col. (2009), quienes realizaron el estudio de cohorte PAQUID (3777 sujetos en el suroeste de Francia) durante 15 años. Se constató que el riesgo de padecer EA era mayor en los sujetos que vivían en zonas con una cantidad de Al en el agua por encima de 0.1 mg/l que quienes consumían agua con un nivel de Al inferior a 0.1 mg/l.

En el meta-análisis llevado a cabo por Wang y col. (2016) se incluyeron 8 estudios realizados entre 1996 y 2009. Este estudio evidenció la existencia de una relación estadísticamente significativa entre la exposición crónica al Al y el riesgo de padecer la EA (OR=1.71, 95%IC: 1.35-2.18).

Aun así, no todos los estudios epidemiológicos constatan el hecho de la relación entre la exposición al Al y el desarrollo de la EA.

Gillete-Guyonnet y col. (2005) llevaron a cabo un estudio similar al estudio PAQUID, utilizando la cohorte EPIDOS (7598 mujeres mayores de 75 años residentes en distintas ciudades de Francia), utilizando como sujetos a las mujeres residentes en Toulouse (n=1462) y realizando el seguimiento durante 7 años. En este estudio no se encontró una relación entre el consumo de Al y el desarrollo de EA, aunque los sujetos estuvieron expuestos a dosis menores de 0.1 mg/l de Al, por lo que se puede considerar que no ingirieron una dosis suficiente para ser tóxica.

Por tanto, el resultado de la mayor parte de los estudios epidemiológicos, establece una asociación estadísticamente significativa entre la exposición crónica al Al y el riesgo de padecer la EA. Esta relación puede ser de vital importancia, ya que daría lugar a la hipótesis de que si se logra reducir la carga corporal de Al se reduciría el riesgo de sufrir esta patología. Dicha carga puede verse modificada por la ingesta de otras sustancias inorgánicas como el Si, que mediante quelación reducen los depósitos de Al.

Silicio y Aluminio

El Al y el Si coexisten en sangre, siendo normalmente menor la cantidad de Al que la de Si. Se encuentran en forma de $\text{Al}(\text{OH})_4^-$ y $\text{Si}(\text{OH})_4$, respectivamente, y se combinan en condiciones básicas (pH 7,4) para formar los aluminosilicatos.

Autores como Rondeau y col. (2009) en su estudio PAQUID han demostrado que existe una relación inversa entre la concentración de Si en el agua potable y la EA, resultado similar al obtenido en el estudio EPIDOS (Gillete-Guyonnet y col., 2005).

El efecto del ácido o-silícico, la forma biodisponible del Si, contenido en el agua de bebida y su interacción con el Al ha sido objeto de distintos estudios. Así, Exley y col. (2006) han demostrado que la administración simultánea de ácido silícico y Al reduce la absorción del Al e incrementa su eliminación corporal. En un estudio clínico controlado en humanos, se ha observado que la administración de agua mineral rica en ácido silícico produce un aumento de la excreción urinaria de oligoelementos como el hierro. Además, estos autores constataron que el consumo habitual de un agua mineral rica en Si, durante un periodo de 3 meses redujo significativamente la cantidad corporal de Al.

Resultados similares fueron obtenidos por Davenward y col. (2013), quienes concluyen que las aguas minerales ricas en Si pueden ser utilizadas como un método no invasivo para reducir la carga corporal de Al, tanto en pacientes de EA como en personas sanas, facilitando la eliminación de Al a través de la orina sin ningún efecto concomitante. También mostraron mejoras clínicamente relevantes del rendimiento cognitivo en al menos 3 de cada 15 personas con EA. Esto implica el posible uso de este ácido o-silícico como terapia no invasiva a largo plazo para la reducción de Al en pacientes con EA.

El mecanismo a través del cual se produce la reducción de la biodisponibilidad de Al implica la interacción entre las especies de Al y ácido o-silícico dando lugar a la formación de hidroxialuminosilicatos altamente insolubles e ins absorbibles (Jurkić y col., 2013), siendo posiblemente esta interacción dependiente de la dosis de Si (González Muñoz y col., 2008).

Este no es el único modo por el cual el Si combate el efecto neurotóxico del Al, sino que es capaz de interactuar con los mecanismos de neurotoxicidad mencionados anteriormente, influyendo por tanto en el desarrollo de la EA.

El efecto del Si en la cascada amiloide es el mecanismo menos estudiado. Un estudio publicado este mismo año demostró que el consumo de Si, en forma de cerveza, disminuye significativamente el depósito de A β (Kok y col., 2016).

Además, como se ha mencionado anteriormente, el consumo de Si disminuye la carga corporal de Al, y al hacerlo permite al magnesio pasar la barrera hematoencefálica y regular la actividad acetilcolinesterasa (Glick y McMillan, 2016).

El mecanismo más estudiado en este sentido es la influencia del Si en la hipótesis del estrés oxidativo. Se ha demostrado que el Si es capaz de bloquear las acciones prooxidantes y proinflamatorias inducidas por el Al además de reducir sus niveles en el cerebro. Esto se probó en el estudio llevado a cabo por González Muñoz y col. (2008), en ratones, dividiéndolos en cuatro grupos: grupo control, grupo Al, grupo Al + ácido silícico y grupo Al + cerveza. Se pudo observar que los niveles de Al en cerebro de los ratones que habían sido intoxicados con Al eran significativamente superiores a los controles. Cuando se administraba Si y/o cerveza, estos niveles cerebrales de Al disminuyeron significativamente, siendo mayor esta disminución en el grupo de ácido silícico que en el grupo cerveza. El nivel de TBARS (medido como el producto final de peroxidación lipídica MDA o malondialdehído), así como el de GPx, se veían incrementados en el grupo Al, mientras que este incremento fue menor en los grupos ácido silícico y cerveza. Además, la actividad de las enzimas antioxidantes CAT y SOD estaban disminuidas en el grupo Al, retornando a niveles normales cuando se administraba ácido silícico y cerveza. El efecto proinflamatorio producido por el Al se constató por el incremento de la expresión de TNF α (factor de necrosis tumoral alfa); este efecto fue también revertido por el Si y la cerveza.

Cerveza y su influencia en la enfermedad de Alzheimer

Como se ha mencionado anteriormente, la cerveza es una de las principales fuentes de Si en la dieta. El proceso de elaboración de la cerveza incluye la maceración de la malta, y es en este punto, donde el Si contenido en su cáscara pasa al mosto (Sripanyakorn y col., 2004). Además, la forma química en la que se encuentra este elemento en la cerveza es el ácido o-silícico, la forma biodisponible.

Además de los estudios mencionados anteriormente en los que se utilizó la cerveza como fuente de Si para demostrar su interacción con el Al y, por tanto, su posible efecto protector en la EA, se han realizado otros estudios que no hacen sino corroborar esta teoría.

Así, Bellia y col. (1996), realizaron un estudio en voluntarios sanos dividiéndolos en tres grupos según la fuente de ácido silícico que recibían: cerveza con alcohol, agua con alcohol en cantidad similar al presente en la cerveza sin ningún aporte extra de Si y agua con ácido silícico y alcohol en cantidades similares a los presentes en la cerveza. En el grupo que recibía cerveza como fuente de ácido silícico se observó un aumento significativo en la excreción urinaria de Al y Si, similar al observado en el grupo que recibía agua con ácido silícico y alcohol. En el grupo en el que no había una fuente de Si no se observó ningún cambio en la excreción de Al y Si (Fig. 4.). Por tanto, se demostró que el Si y el Al son excretados de forma conjunta, y el Si es capaz de disminuir la carga corporal de Al.

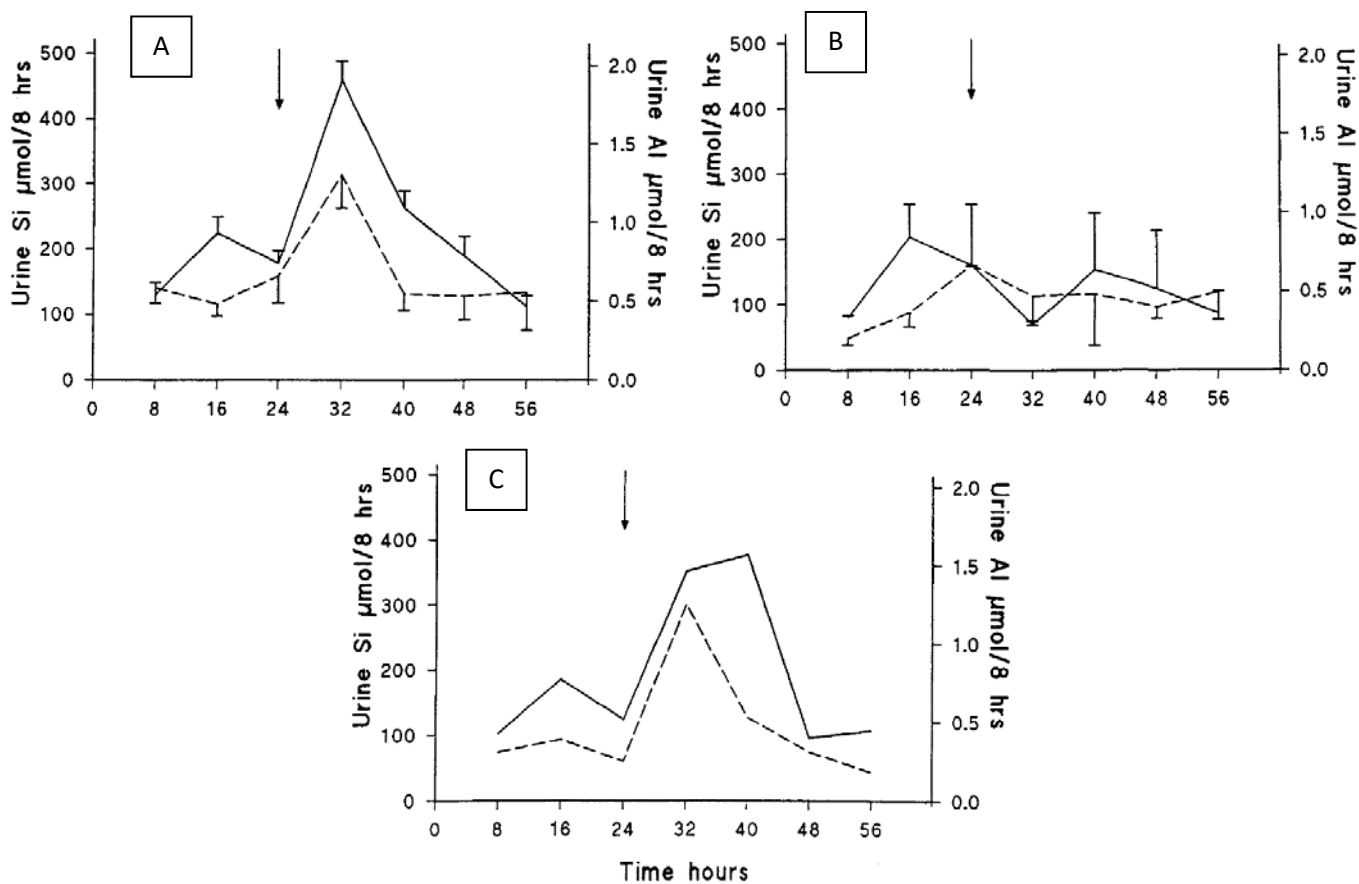


Fig. 4. Excreción urinaria de Al y de Si en voluntarios sanos que habían recibido: (A) cerveza con alcohol como fuente de ácido silícico (B) agua con alcohol en cantidad similar al presente en la cerveza (C) agua con ácido silícico y alcohol en cantidades similares a las presentes en la cerveza.

González Muñoz y col. (2008) han demostrado que la ingesta de cerveza con alcohol a dosis moderadamente elevadas interfiere en las cinéticas de absorción y excreción del Al, debido a su contenido en Si en forma de ácido silícico, disminuyendo su biodisponibilidad al formar hidroxialuminosilicatos a pH fisiológico. En un estudio realizado en ratones, se observó que la suplementación de Si, bien con ácido silícico o bien con cerveza, aumentaba la concentración de Al en heces, lo que indicaría una menor absorción gastrointestinal. Del mismo modo, observaron que el Al se excretaba a nivel urinario en mayor proporción en los ratones suplementados con una mayor cantidad de Si que en aquellos que recibían una menor cantidad, debido a un impedimento de reabsorción del Al a nivel renal dosis-dependiente.

Conclusiones

El Al presenta una demostrada neurotoxicidad, cuyos mecanismos de actuación se corresponden con aquellos relacionados con la patogénesis de la EA: (1) interviene en el depósito del péptido β -amiloide, aumentando su acumulación y, por tanto, la formación de placas β -amiloides; (2) interfiere con el sistema colinérgico produciendo un aumento de la actividad acetilcolinesterasa y, por ello, dando lugar al deterioro cognitivo que se observa en los pacientes con EA debido a la disminución de la acetilcolina; y (3) aumenta el estrés oxidativo por incremento de los radicales libres e inhibición de las enzimas antioxidantes presentes en el organismo. Por tanto, está implicado en el desarrollo de esta patología.

Una ingesta crónica de Al a niveles por encima de los recomendados es un factor de riesgo en el desarrollo de la EA, como ha sido probado en diversos estudios epidemiológicos.

El Si interacciona con el Al reduciendo su carga corporal y produciendo un bloqueo de la acción neurotóxica del Al ya que (1) disminuye el depósito de péptido β -amiloide; (2) reduce la actividad de la acetilcolinesterasa y (3) palia el estrés oxidativo gracias al aumento de los niveles de enzimas antioxidantes.

La interacción del Si ingerido a través de la cerveza posee unos efectos similares que la administración de ácido silícico.

Por todo ello, se debería continuar el estudio respecto a la influencia de la cerveza en la EA y el posible empleo de esta bebida, especialmente en su versión sin alcohol, a dosis moderadas como posible medida preventiva en el desarrollo de esta patología.

Bibliografía

Aguilar F, Autrup H, Barlow S, Castle L, Crebelli R, Dekant W, et al. Safety of aluminium from dietary intake Scientific Opinion of the Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids and Food Contact Materials (AFC). EFSA J. 2008;754(Adopted on 22 May 2008):1-34.

Altmann P, Cunningham J, Dhanesha U, Ballard M, Thompson J, Marsh F. Disturbance of cerebral function in people exposed to drinking water contaminated with aluminium sulphate: retrospective study of the Camelford water incident. BMJ. 1999;319(7213):807-11.

Bellia JP, Birchall JD, Roberts NB. The role of silicic acid in the renal excretion of aluminium. Ann Clin Lab Sci. 1996;26(3):227-33.

Bihaqi SW, Sharma M, Singh AP, Tiwari M. Neuroprotective role of *Convolvulus pluricaulis* on aluminium induced neurotoxicity in rat brain. J Ethnopharmacol. 2009;124(3):409-15.

Davenward S, Bentham P, Wright J, Crome P, Job D, Polwart A, et al. Silicon-rich mineral water as a non-invasive test of the «aluminum hypothesis» in Alzheimer's disease. J Alzheimers Dis. 2013;33(2):423-30.

Domingo JL. Aluminum and other metals in Alzheimer's disease: A review of potential therapy with chelating agents. J Alzheimer's Dis. 2006;10(2-3):331-41.

Exley C. What is the risk of aluminium as a neurotoxin? Expert Rev Neurother. 2014;14(6):589-91.

Exley C, Korchazhkina O, Job D, Strekopytov S. Non-invasive therapy to reduce the body burden of aluminium in Alzheimer's disease. 2006;10:17-24.

Floyd R. Antioxidants, oxidative stress, and degenerative neurological disorders. Proc SocExp Biol Med. 1999;222:236-45.

Gala-Gorchev H. Aluminium in Drinking-water: Background document for development of WHO Guidelines for Drinking-water Quality. World Heal Organ. 1998;WHO/SDE/WS:2.

Gauthier E, Fortier I, Courchesne F, Pepin P, Mortimer J, Gauvreau D. Aluminum forms in drinking water and risk of Alzheimer's disease. *Environ Res.* 2000;84(3):234-46.

Gillete-Guyonnet S, Andrieu S, Nourhashemi F, De La Guéronnière V, Grandjean H, Vellas B. Cognitive impairment and composition of drinking water in women: Findings of the EPIDOS study. *Am J Clin Nutr.* 2005;81(4):897-902.

Di Giovanni S, Borloz A, Urbain A, Marston A, Hostettmann K, Carrupt PA, et al. In vitro screening assays to identify natural or synthetic acetylcholinesterase inhibitors: Thin layer chromatography versus microplate methods. *Eur J Pharm Sci.* 2008;33(2):109-19.

Glick JL, McMillan PA. A multipronged, nutritional-based strategy for managing Alzheimer's disease. *Med Hypotheses.* 2016;91:98-102.

González Muñoz M, Meseguer I, Sánchez-Reus M, Schultz A, Olivero R, Benedí J, et al. Beer consumption reduces cerebral oxidation caused by aluminium toxicity by normalizing gene expression of tumor necrotic factor alpha and several antioxidant enzymes. *Food Chem Toxicol.* 2008;46:1111-8.

Harsha SN, Anilakumar KR. Protection against aluminium neurotoxicity: A repertoire of lettuce antioxidants. *Biomed Aging Pathol.* 2013;3(4):179-84.

Jiménez-Jiménez FJ, Alonso-Navarro H, Ayuso-Peralta L, Jabbour-Wadiah T. Estrés oxidativo y enfermedad de Alzheimer. *Rev Neurol.* 2006;42(7):419-27.

Jurkić LM, Capanec I, Pavelić SK, Pavelić K. Biological and therapeutic effects of ortho-silicic acid and some ortho-silicic acid-releasing compounds: New perspectives for therapy. *Nutr Metab (Lond).* 2013;10(1):2.

Kaizer RR, Corrêa MC, Gris LRS, Da Rosa CS, Bohrer D, Morsch VM, et al. Effect of long-term exposure to aluminum on the acetylcholinesterase activity in the central nervous system and erythrocytes. *Neurochem Res.* 2008;33(11):2294-301.

Kawahara M, Kato-Negishi M. Link between Aluminum and the Pathogenesis of Alzheimer's Disease: The Integration of the Aluminum and Amyloid Cascade Hypotheses. *Int J Alzheimers Dis.* 2011;2011.

Keene C, Montine TJ, Kuller LH. Epidemiology, pathology, and pathogenesis of Alzheimer disease [Internet]. UpToDate. 2015 [citado 8 de febrero de 2016]. Disponible en: <http://www.uptodate.com/>

Kok EH, Karppinen TT, Luoto T, Alafuzoff I, Karhunen PJ. Beer Drinking Associates with Lower Burden of Amyloid Beta Aggregation in the Brain: Helsinki Sudden Death Series. *Alcohol Clin Exp Res.* 2016;

Nayak P. Aluminum: impacts and disease. *Environ Res.* 2002;89(2):101-15.

Praticò D, Uryu K, Sung S, Tang S, Trojanowski JQ, Lee VMY. Aluminum modulates brain amyloidosis through oxidative stress in APP transgenic mice. *FASEB J.* 2002;16(9):1138-40.

Riihimäki V, Hänninen H, Akila R, Kovala T, Kuosma E, Paakkulainen H, et al. Body burden of aluminum in relation to central nervous system function among metal inert-gas welders. *Scand J Work Environ Heal.* 2000;26(2):118-30.

Rondeau V, Jacqmin-Gadda H, Commenges D, Helmer C, Dartigues J-F. Aluminum and silica in drinking water and the risk of Alzheimer's disease or cognitive decline: findings from 15-year follow-up of the PAQUID cohort. *Am J Epidemiol.* 2009;169(4):489-96.

Sripanyakorn S, Jugdaohsingh R, Elliott H, Walker C, Mehta P, Shoukru S, et al. The silicon content of beer and its bioavailability in healthy volunteers. *Br J Nutr.* 2004;91(3):403-9.

Venkateshappa C, Harish G, Mahadevan A, Srinivas Bharath MM, Shankar SK. Elevated oxidative stress and decreased antioxidant function in the human hippocampus and frontal cortex with increasing age: Implications for neurodegeneration in Alzheimer's disease. *Neurochem Res.* 2012;37(8):1601-14.

Walton JR, Wang MX. APP expression, distribution and accumulation are altered by aluminum in a rodent model for Alzheimer's disease. *J Inorg Biochem.* 2009;103(11):1548-54.

Wang Z, Wei X, Yang J, Suo J, Chen J, Liu X, et al. Chronic exposure to aluminum and risk of Alzheimer's disease: A meta-analysis. *Neurosci Lett.* 2016;610:200-6.