

MLS - HEALTH & NUTRITION RESEARCH

<https://www.mlsjournals.com/MLS-Health-Nutrition>



Health & Nutrition
Research

Ruiz, C. T (2022). Impacto del consumo de aminoácidos de cadena ramificada (bcaa) en la diabetes mellitus tipo 2. *MLS Health & Nutrition Research*, 1(2), 123-139

IMPACTO DEL CONSUMO DE AMINOÁCIDOS DE CADENA RAMIFICADA (BCAA) EN LA DIABETES MELLITUS TIPO 2

Carlota Tejido Ruiz Ogarrio

Universidad Europea del Atlántico

carlotatejido2000@gmail.com <https://orcid.org/0000-0002-8785-1267>

Resumen: Niveles circulantes elevados de aminoácidos de cadena ramificada (BCAA) han sido descritos como un fuerte factor predictor de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2). El principal objetivo es evaluar si una dieta rica en estos aminoácidos supone un riesgo para el desarrollo de DM2. Material y métodos: Esta revisión bibliográfica se ha sustentado en artículos científicos seleccionados de diferentes bases de datos. Un total de 23 artículos fueron estudiados en profundidad. Resultados y discusión: Una mayor ingesta de BCAA ha presentado una asociación positiva con la DM2, principalmente si esta proviene de alimentos de origen animal. Asimismo, su restricción selectiva mejora la fisiopatología de la DM2 sin comprometer la ingesta de otros nutrientes esenciales. Al contrario, la suplementación con BCAA no presenta repercusiones negativas para la salud. Conclusión: La ingesta de BCAA si parece estar asociada a un mayor riesgo de padecer DM2; pero esta asociación no puede estudiarse de forma aislada, sino que debe considerarse parte de una interacción compleja de componentes dietéticos, en la cual, la calidad nutricional de los alimentos adquiere un importante papel.

Palabras clave: Diabetes Mellitus tipo 2, resistencia a la insulina, aminoácidos de cadena ramificada, BCAA, ingesta dietética, suplementación.

IMPACT OF BRANCHED-CHAIN AMINO ACID (BCAA) INTAKE ON TYPE 2 DIABETES MELLITUS

Abstract: Elevated circulating levels of branched-chain amino acids (BCAA) have been described as a strong predictor of type 2 diabetes mellitus (DM2). Therefore, the main objective is to evaluate whether a diet rich in these amino acids poses a risk for the development of DM2. Material and methods: This bibliographic review was based on scientific articles selected from different databases. A total of 23 articles were studied in depth. Results and discussion: Higher intake of BCAA has shown a positive association with DM2, especially if it comes from foods of animal origin; similarly, its selective restriction improves the pathophysiology of DM2, without compromising the intake of other essential nutrients. In contrast, BCAA supplementation protocols do not have negative health implications. Conclusion: BCAA intake does appear to be associated with an increased risk of DM2; however, this association cannot be studied in isolation; rather, it should be considered part of a complex interaction of dietary components, in which the nutritional food quality acquires an essential role.

Key words: Type 2 Diabetes Mellitus, insulin resistance, branched chain amino acids, BCAA, dietary intake, supplementation.

Introducción

La Diabetes Mellitus (DM) hace referencia al conjunto de enfermedades metabólicas caracterizadas por alteraciones en la secreción o acción de la insulina, induciendo uno de los signos más característicos de la enfermedad, la hiperglucemia. La DM se puede clasificar en cuatro categorías generales: diabetes mellitus tipo 1 (DM1), diabetes mellitus tipo 2 (DM2), diabetes gestacional (DG) y diabetes secundaria a otras comorbilidades (1).

Dentro de los diferentes tipos de DM, según confirman diversas sociedades (2–4), la DM2 es la más común de todas representado aproximadamente el 90-95% del total de casos de diabetes. La fisiopatología de esta enfermedad se caracteriza por la presencia de resistencia a la insulina (RI) y una secreción deficiente de la misma. En este caso, los síntomas suelen comenzar lentamente y a menor intensidad que en otros tipos de diabetes, consecuentemente, el diagnóstico tiende a diagnosticarse de forma tardía, una vez que ya han surgido complicaciones; todo ello hace que el diagnóstico precoz suponga un gran desafío clínico (5–7).

Actualmente las técnicas diagnósticas utilizadas se basan en la realización de un análisis de la glucemia en ayunas, una prueba de tolerancia a la glucosa o un análisis de la hemoglobina glicosilada (HbA1c) (1,6,8), estas técnicas son útiles para identificar la enfermedad una vez que ya se hayan producido cambios fisiopatológicos en la homeostasis de la glucemia; y, por lo tanto, resultaría interesante detectar nuevos marcadores que sirvan como indicadores tempranos de la enfermedad. Por ello, en los últimos años se ha intensificado la investigación biomédica basada en la metabolómica para descubrir nuevos biomarcadores que faciliten el diagnóstico temprano de la DM2; entre los estudiados, destacan los aminoácidos de cadena ramificada (BCAA) (9–11).

Los BCAA (valina, leucina e isoleucina) son un tipo de aminoácidos esenciales (EAA) de gran relevancia a nivel metabólico, los cuales participan en procesos desde la síntesis proteica hasta la secreción de insulina (12). Hoy por hoy, se han dedicado numerosas investigaciones (9–11) a estudiar el papel de estos aminoácidos en el organismo. Entre los hallazgos encontrados, se destacan los niveles circulantes elevados de BCAA como un fuerte factor predictor de numerosas enfermedades, entre ellas la DM2. Existe cierta incertidumbre sobre el origen de este aumento y, por lo tanto, surge la hipótesis de si su aporte dietético podría presentar algún tipo de influencia, teniendo en cuenta que la única fuente de estos aminoácidos es a través de la alimentación. La evidencia actual referente al vínculo entre los BCAA dietéticos y sus niveles circulantes parece no estar clara (13–15).

El objetivo de la presente revisión bibliográfica es evaluar si una dieta rica en aminoácidos de cadena ramificada (BCAA) supone un riesgo para el desarrollo de Diabetes Mellitus Tipo 2; a su vez, también se pretende identificar si una restricción dietética de BCAA podría tener un efecto preventivo en el desarrollo de DM2.

Método

Se realizó una búsqueda bibliográfica de artículos científicos a través de diferentes bases de datos; durante el periodo comprendido entre enero y abril de 2022. Quedaron excluidos aquellos estudios realizados en niños, embarazadas, los reportes de casos y resúmenes o cartas al editor; dando prioridad a aquellos ensayos realizados en humanos, artículos de revisión y metaanálisis.

La base de datos que principalmente ha sustentado esta investigación ha sido PubMed; Cochrane Library y Google académico se utilizaron de manera complementaria. Se aplicó una estrategia de búsqueda por palabras clave, facilitando la identificación de las investigaciones; entre las que se destacan “Type 2 Diabetes Mellitus”, “insulin resistance”, “branched chain amino acids”, “BCAA”, “dietary intake” y “supplementation”.

Resultados

Tratamiento dietético-nutricional de la DM2

La terapia nutricional es un componente básico en el abordaje de la DM2; a pesar de ello, actualmente no existe un consenso claro sobre la proporción óptima de macronutrientes (hidratos de carbono, proteínas y grasas) que han de mantener las personas con DM2 con el fin de optimizar el control glucémico; es por ello que numerosos investigadores se han involucrado en la tarea de dilucidar qué tipo de patrón dietético puede ser el más apropiado para la DM2 (6,16,17).

En un metaanálisis, realizado por Papamichou D. *et. al.* (18), compararon la efectividad a medio-largo plazo de diferentes patrones dietéticos para el manejo de la DM2. Los autores concluyen que los patrones dietéticos más efectivos para mejorar el

control glucémico y los factores de riesgo cardiovasculares, teniendo en cuenta la adherencia, son la dieta vegetariana y la mediterránea. Estos resultados también se confirman en otro metaanálisis, Schwingshackl L. *et. al.* (19), el cual establece que el patrón alimentario basado en una dieta mediterránea resulta el más efectivo para controlar la fisiopatología de la DM2.

En otra revisión, realizada por Lewgood J. *et. al.* (20), concluyen que la dieta mediterránea es idónea para la mejora de la salud metabólica y el adecuado manejo de la DM2 y que la alimentación basada en vegetales (dieta vegetariana o vegana) se muestra prometedora en la prevención de la enfermedad. Por otro lado, también proponen estrategias nutricionales que pueden resultar útiles a corto plazo, como el déficit calórico y las dietas bajas en hidratos de carbono, aunque se requieren más investigaciones para confirmar sus efectos en DM2 (Figura 1).

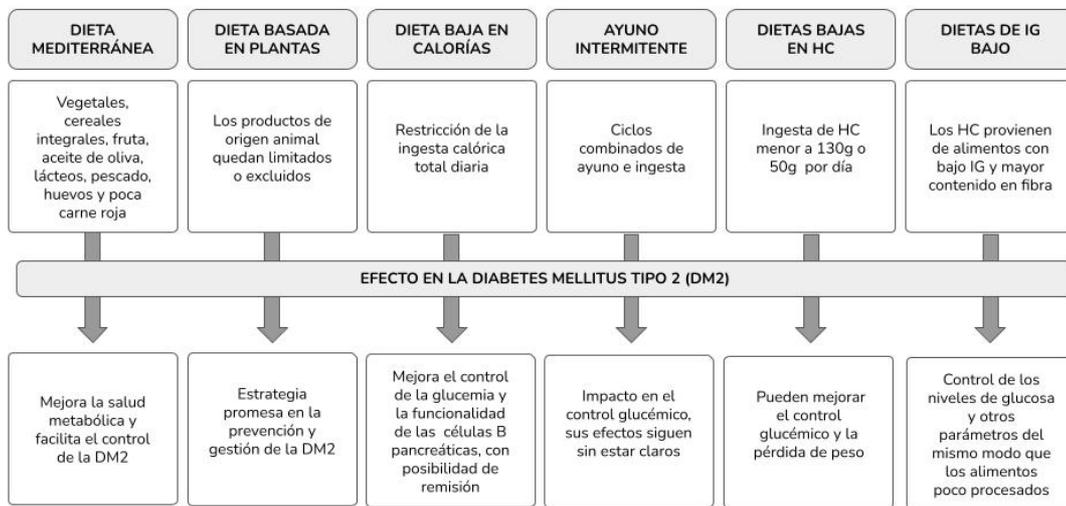


Figura 1. Estrategias dietéticas y resultados para el manejo de la DM2. Fuente: Adaptado de Lewgood J. *et. al.* (2020) (20).

A pesar de ello, en ocasiones se opta por patrones alimentarios alternativos entre los que se destaca el uso de la dieta hiperproteica (HP), donde el aporte proteico supone aproximadamente un 30% del contenido calórico total de la dieta (21). No se han demostrado efectos significativos en la mejora del control glucémico (21–24), de hecho, un consumo proteico mayor (principalmente de origen animal) se ha relacionado con una mayor prevalencia de DM2 debido a su implicación en el metabolismo de la glucosa y de la insulina (24–26).

Metabolismo de los aminoácidos de cadena ramificada (BCAA)

Los BCAA hacen referencia a la leucina, isoleucina y valina (Leu:Ile:Val), entendidos como una única entidad, los cuales, como su propio nombre indica, presentan una estructura ramificada. Son un tipo de aminoácidos esenciales (EAA), es decir, nuestro organismo no es capaz de sintetizarlos, por lo que deben ser aportados a través de la dieta. Consecuentemente, en condiciones homeostáticas, debe existir un equilibrio entre su ingesta y su eliminación (12,27,28).

Los valores séricos normales para un adulto se establecen en intervalos de: 66-170 $\mu\text{mol/L}$ para la leucina, 42-100 $\mu\text{mol/L}$ para la isoleucina y 150-310 $\mu\text{mol/L}$ para la valina. Lo que supondría una media de 590 $\mu\text{mol/L}$ para los BCAA totales (29); teniendo en consideración que el 80% de estos valores viene determinado por su ingesta y el 20% restante lo determinan los productos de su metabolismo (14).

El metabolismo de los BCAA difiere del resto de aminoácidos en que, el hígado no es el destino metabólico principal, debido a la ausencia de aminotransferasas de BCAA (BCAT). En cambio, estos son transaminados (transferencia de un grupo amino desde un aminoácido a un α -cetoácido) en otros tejidos extrahepáticos, entre los que destaca el músculo esquelético, gracias a su alta actividad de BCAT (30–32). En este proceso, se originan α -cetoácidos de cadena ramificada (BCKA), los cuales ya pueden ser captados por el hígado. En este momento pueden, o bien destinarse al proceso de síntesis de proteínas, o bien ser oxidados para mantener el equilibrio ingesta-pérdida de BCAA (12,33).

Debido a que el metabolismo de los BCAA se produce principalmente en las mitocondrias del tejido periférico, una correcta funcionalidad mitocondrial ejercerá un trascendente impacto en los niveles de BCAA plasmáticos (26).

Para que se produzca la síntesis de proteínas, principalmente en el músculo esquelético, se requiere de dos factores imprescindibles: una señal anabólica y cantidades suficientes de aminoácidos. Particularmente, los BCAA (especialmente la leucina) actúan como promotores de dicha señal anabólica, lo que explica su creciente interés como ayuda ergogénica en el deporte (12). A pesar de ello, estos no actúan solos, si no que requieren de otros promotores de carácter hormonal, como la insulina, para que este proceso se desencadene. Esta combinación de señales hormonales y aminoácidos, a su vez, coincide con la activación máxima de la diana mecanicista de la rapamicina (mTOR), regulador principal del crecimiento celular y de la síntesis de proteínas. Concretamente, dentro de las funciones de regulación y señalización que desempeñan los BCAA, cabe subrayar su rol significativo en la activación del mTOR (12,31).

Como se ha desarrollado anteriormente, si los BCAA no se reincorporan al conjunto de proteínas, estos serán oxidados para mantener el equilibrio. En este proceso se produce una descarboxilación oxidativa mediada por el complejo enzimático conocido como α -cetoácido deshidrogenasa de cadena ramificada (BCKDH), cuya actividad se encuentra elevada en el hígado y disminuida en el resto del organismo (músculo esquelético, corazón, riñón, tejido adiposo y cerebro). Los productos finales obtenidos en el proceso son el acetyl-CoA y el succinil-CoA; estos participan en el trascurso del ciclo de Krebs, cuya finalidad es producir adenosín trifosfato (ATP), nucleótido energético por excelencia (30,31).

Siguiendo una secuencia lógica, este proceso de oxidación se verá aumentado tras la ingesta. Sin embargo, existen otros procesos que pueden favorecer su incremento, como es el ejercicio o inanición (12,32). En la siguiente imagen (Figura 2) aparece representada de manera esquemática todos los procesos comentados anteriormente.

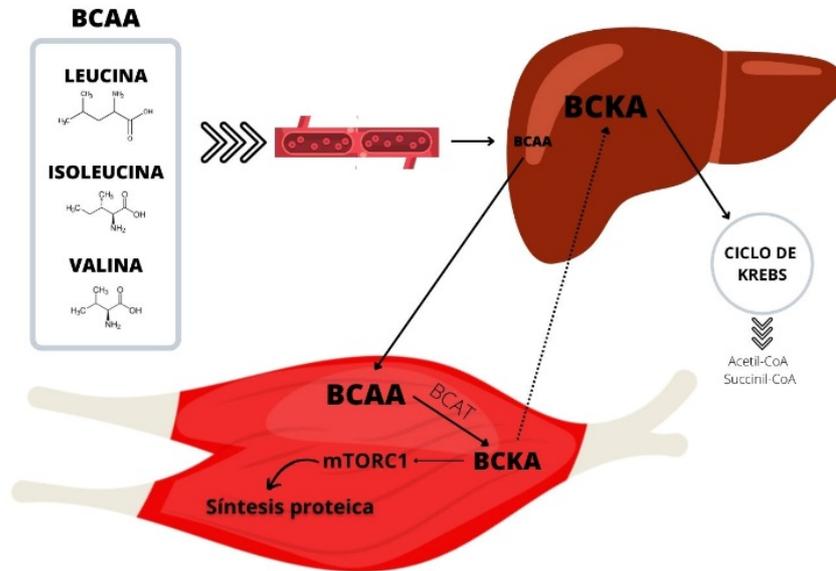


Figura 2. Metabolismo de BCAA, los cuales, tras su ingreso al organismo a través de los alimentos, se destinan tanto para sintetizar proteínas como para degradarse en el ciclo de Krebs obteniendo otros metabolitos secundarios. Fuente: Elaboración propia.

BCAA y Resistencia a la Insulina (RI)

Los primeros estudios que notifican alteraciones en los niveles circulantes de BCAA en pacientes con diabetes o resistencia a la insulina datan los años 60 (35,36). Desde entonces se han intensificado las investigaciones biomédicas dedicadas a estudiar dicho fenómeno; aunque actualmente se siguen discutiendo los orígenes de este aumento de BCAA en la fisiopatología de la DM2, sobre todo, en su correlación con la RI (13,14).

La característica más relevante y común en la patología de la DM2 es la RI; condición en la cual las células dejan de responder adecuadamente a esta hormona, necesiéndose cada vez en mayores cantidades para producir el mismo efecto. Esta situación mantenida en el tiempo, promueve la hiperglucemia, síntoma clínico principal de la DM2 (1,37). Se ha puesto en manifiesto que existe una etapa previa a la RI en la que existe una hiperinsulinemia desregulada. En esta situación se mantienen niveles elevados de insulina sin ocasionar hipoglucemia, lo que causa una desensibilización de la respuesta de los receptores de insulina (IRS-1) y, consecuentemente, se produce la RI (38–40).

A pesar de que se ha nombrado en numerosas ocasiones la correlación existente entre los BCAA y la RI (12,30,32,33,35,41,42), por el momento, no se comprenden íntegramente los mecanismos subyacentes que los relacionan.

Por un lado, se apoya la hipótesis de que el aumento de BCAA actúa como promotor de la RI. Esta teoría principalmente se sustenta en la situación de

hiperactivación del mTOR (en concreto, mTORC-1) ocasionada por el aumento de BCAA. Esta hiperactivación provoca un aumento en la degradación de los receptores de insulina (IRS-1) y un descenso en la hormona sensibilizadora de la insulina (FGF21) interfiriendo en la señalización de la misma (30,32–34,41,43). A su vez, la señalización de la insulina igualmente se ve alterada por medio de la inflamación y el estrés oxidativo, desencadenado por el almacenamiento de lípidos en los músculos que provocan los BCAA y sus metabolitos (32,34,42,44).

1. Por el contrario, también existe la teoría de que es, en un primer momento, la RI la que induce el aumento de los BCAA. Algunos de los mecanismos que provocan su incremento se pueden resumir en: una situación de hiperinsulinemia sistémica debido a la RI, la presencia de marcadores genéticos que inducen a la RI (42) y, por último, se plantea que el primer desencadenante de su incremento surge de la presencia de RI a nivel cerebral (31).

Una revisión reciente elaborada por White P.J. *et. al.* (42) aporta una visión integral de la asociación BCAA-RI, en la que se incluyen todos los mecanismos mencionados anteriormente. Los autores proponen que, en las primeras etapas de la DM2, en las que ya existe RI, se producen elevaciones en los niveles de BCAA. Estas elevaciones están mediadas por la presencia de variantes genéticas predisponentes, altos niveles de adiposidad (sobre todo abdominal), alteraciones de su metabolismo en el hígado y alteraciones en la microbiota. Los BCAA, una vez elevados, contribuyen al desarrollo de fenotipos de enfermedades por medio de la acumulación de lípidos en el músculo, la hiperactivación de los mecanismos de síntesis de proteínas (mTOR) o la depleción de los niveles de triptófano produciendo la hiperfagia y cambios en el comportamiento.

Finalmente, la mayoría de los estudios (12,30–33,43) concluyen que la relación BCAA-RI surge de una ruta catabólica de BCAA deteriorada, lo que conduce a su acumulación en sangre. De hecho, se ha sugerido utilizar las vías de señalización y metabolismo de los BCAA como dianas terapéuticas para el tratamiento de la RI (43).

Microbiota Intestinal y BCAA

Curiosamente, la microbiota intestinal también juega un importante papel en el incremento patológico de los niveles de BCAA circulantes. La microbiota intestinal forma un complejo ecosistema en el tracto gastrointestinal, el cual está constituido por diferentes microorganismos (bacterias, arqueas, virus, hongos, protozoos...) (45–48).

Al igual que la dieta, la microbiota supone una fuente sustancial de estos nutrientes. De hecho, se ha notificado una diferencia entre los microorganismos presentes en la microbiota de pacientes con DM2 de las de individuos sanos; las cuales presentan una mayor biosíntesis de BCAA sumado a la represión de la degradación de los mismos (45,49). Por lo tanto, dirigirse al metabolismo de BCAA producido en la microbiota a través de la intervención dietética, podría resultar prometedor en la prevención y el tratamiento de la DM2 (49).

Ingesta dietética de BCAA y DM2

Los BCAA se encuentran en una proporción 2:1:1 (Leu:Ile:Val), es decir, por cada 4g de BCAA's, se incluyen 2g de leucina, 1g de isoleucina y 1g de valina. De este modo, se ha establecido que los requerimientos medios diarios para adultos sanos se sitúan en 40, 20 y 20 mg / kg de peso / día respectivamente; lo que hace un total de 80 mg / kg de peso / día (50).

Ante la estrecha vinculación entre los BCAA circulantes y la DM2, una dieta rica en estos aminoácidos podría suponer un factor de riesgo para el desarrollo de la patología, y consiguientemente, su restricción selectiva podría formar parte de una buena estrategia para restaurar la salud metabólica (13,14,51,52).

Discusión

Por una parte, los estudios observacionales (longitudinales, transversales, cohortes y de casos y controles) (26,52,15,53,14,54–57), tuvieron como objetivo esclarecer si un mayor consumo de BCAA se relacionaba con un riesgo aumentado de DM2; para ello se realizaron cuestionarios de frecuencia de consumo (FFQ) validados para estimar la ingesta total de BCAA. Sus niveles plasmáticos se evaluaron a través de un análisis de sangre realizado en condiciones de ayuno y la estimación del riesgo de diabetes se midió a través de del índice HOMA-IR. Estos tuvieron una durabilidad variable entre seis semanas y tres años.

Aunando toda la información recogida en las diferentes investigaciones, se ha demostrado que el patrón dietético ejerce un papel importante en la cantidad de BCAA ingeridos y sus niveles circulantes. Por un lado, se descubrió que la ingesta de BCAA proviene principalmente de la carne, más específicamente de la carne roja y derivados (26,52,57); esto refleja el elevado consumo de este tipo de productos que presenta la población en comparación con otras fuentes proteicas, especialmente frente a las proteínas de origen vegetal (legumbres, soja...); patrón dietético el cual ha sido asociado en numerosas ocasiones con una mayor prevalencia de enfermedades y con una intensificación de la hiperinsulinemia previa a la RI (39).

Wang W. *et al.* (53) sostuvieron que una elevada ingesta de BCAA solo presentaba repercusiones negativas en aquellas personas con susceptibilidad genética de padecer DM2; afirmación la cual también aparece mencionada en un metaanálisis reciente elaborado por Supruniuk E. *et al.* (34). Se propone la hipótesis de que aquellas personas en riesgo de DM2 presentan una capacidad mitocondrial reducida para catabolizar los BCAA, manifestándose en un incremento de BCAA circulantes. Por lo tanto, bajo esta condición, si la ingesta de BCAA es elevada, del mismo modo, aumentará la carga de oxidación mitocondrial, llegando a saturar su sistema y causando una disfunción del catabolismo, así como una acción insulínica deficiente. Por el contrario, en aquellas personas con una capacidad mitocondrial adecuada para catabolizar los BCAA, estos aminoácidos pueden tener efectos beneficiosos para la salud, destacando la síntesis de proteínas musculares (34,53). Análogamente, en la investigación realizada por Tobías D.K. *et al.* (54) no obtuvieron una tendencia significativa en la interacción de la ingesta y las concentraciones séricas de BCAA cuando estas se encontraban en los valores normales; pero sí en aquellos con altas concentraciones plasmáticas (Figura 3).

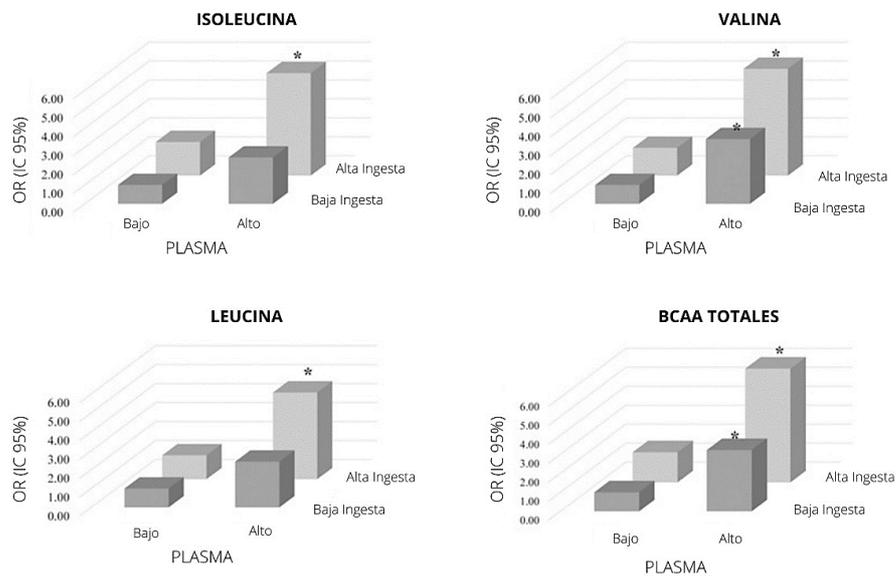


Figura 3. Representación conjunta entre los niveles circulantes de los BCAA (bajos versus altos) y la ingesta dietética de los mismos (baja versus alta). Fuente: Adaptado de Tobías D.K. *et al.* (2018) (54).

En este mismo contexto, debemos tener en cuenta el importante papel que desempeña el proceso catabólico de los BCAA en sus niveles circulantes, más allá de que la ingesta también pueda presentar un efecto modesto. Por lo que, unos valores circulantes de BCAA elevados, podrían reflejar una temprana alteración en el metabolismo de las proteínas, situación la cual se ve empeorada si se mantiene una alta ingesta de BCAA (59).

Los metaanálisis y revisiones (34,58–60) establecieron una asociación positiva entre un mayor consumo de BCAA dietéticos y DM2, a excepción de un metaanálisis llevado a cabo por Vieira E.E.S. *et al.* (13), el cual afirmó obtener resultados inconsistentes en relación a la ingesta de BCAA y DM2 ya que no se confirmó un deterioro de la IR; pero, del mismo modo, apoya el perjuicio metabólico que presenta una

dieta poco saludable, produciendo alteraciones en el metabolismo de los BCAA. Cabe destacar que este, únicamente incluyó 3 estudios observacionales. Todos ellos exponen la importancia de tener en cuenta el cómputo global del comportamiento alimentario y la intervención de factores ambientales en la población a estudio para poder establecer una correcta interpretación del impacto que presenta la ingesta de BCAA en la salud metabólica.

Cuando se estudian las repercusiones que presenta un protocolo de suplementación con BCAA, los ensayos clínicos aleatorizados (61–63) no observaron efectos negativos en el metabolismo de la glucosa ni en la RI. Un metaanálisis realizado por Okekunle A.P. *et. al.* (60) el cual comparó el impacto de la suplementación oral con BCAA frente a su ingesta dietética en relación a la DM2, mostró que la suplementación no tenía una trascendencia significativa en los niveles circulantes de los mismos, mientras que una mayor ingesta de BCAA dietéticos se relacionó con un mayor riesgo a padecer DM2.

Por otro lado, los estudios de intervención (51,64–70), valoraron las variaciones en los BCAA circulantes y en los parámetros indicadores de la DM2 que presentaba una reducción del consumo de BCAA. Los ensayos tuvieron una durabilidad variable entre una semana y dos años y su principal objetivo fue esclarecer si esta restricción selectiva podría reducir los niveles circulantes de BCAA y, consiguientemente, mejorar los valores analíticos de la DM2 (glucosa en suero, HOMA-IR...). En todas las intervenciones el aporte de BCAA se realizó a través de la ingesta dietética y, tanto sus niveles plasmáticos como la glucemia, se midieron a través de un análisis de sangre realizado en condiciones de ayuno. Asimismo, la estimación del riesgo de diabetes se midió a través del índice HOMA-IR.

En términos generales, tras las intervenciones se mostraron resultados favorecedores en la reducción de los niveles plasmáticos de BCAA, suponiendo una menor incidencia de DM2; a excepción de un estudio llevado a cabo por Prodhan U.K. *et. al.* (68) en el que no se observaron modificaciones significativas en los niveles plasmáticos de BCAA, aunque este, únicamente se limitó valorar el impacto del consumo de productos lácteos, sin valorar la ingesta global. Cabe destacar que estas restricciones no comprometieron la ingesta de otros nutrientes esenciales (69).

La intervención realizada por Ruiz Canela M. *et. al.* (67) sugiere que un patrón alimentario basado en la dieta mediterránea podría mitigar los efectos adversos de la elevación plasmática de BCAA en el desarrollo de DM2 y, a su vez, contribuir a su reducción. Igualmente, se planteó el impacto que supondría un patrón alimentario de transición a una dieta vegana, en la que se incluyó el pescado como única fuente proteica animal. En esta investigación llevada a cabo por Elshorbagy A. *et. al.* (56) se observó un descenso rápido y sostenido de las concentraciones plasmáticas de BCAA; la leucina se redujo de media un 13,5%, la isoleucina un 11% y, por último, la valina mostró una mayor disminución con un 19,5%.

Asghari G. *et. al.* (14) y Fontana L. *et. al.* (51) no obtuvieron una asociación significativa en los niveles de insulina o funcionalidad de las células β pancreáticas al restringir la ingesta dietética de BCAA; pero si en una mejora de la RI aumentando los niveles de la hormona sensibilizadora de insulina (FGF21) y un descenso considerable de

la glucemia en ayunas. Estos resultados igualmente se han notificado en otros ensayos (64,66,67,69) y podrían indicar un cierto carácter reversible de esta situación fisiológica.

Debido a que la obesidad se considera uno de los principales factores de riesgo de la DM2, resulta interesante observar qué ocurre con los niveles de BCAA en estos pacientes y cómo responden a las modificaciones dietéticas de los mismos. Por un lado, se ha encontrado una asociación positiva entre el valor de IMC y BCAA circulantes (55,71), de hecho, se propone que niveles elevados de estos aminoácidos, al mismo tiempo, puedan ser utilizados como marcadores de enfermedad cardiovascular (58,72,73); asimismo, las concentraciones séricas elevadas de BCAA en individuos obesos se revierten con la pérdida de peso, hasta alcanzar unos valores adecuados (71). Es cierto que, en este contexto, la evidencia científica resulta inconsistente.¶

¶

Conclusiones

A pesar de la esencialidad de los BCAA, una acumulación excesiva en sangre de los mismos o sus metabolitos se ha correlacionado con diferentes situaciones patológicas, entre las que se destaca la RI característica de la DM2. El origen de dicho incremento todavía se desconoce con exactitud; las principales hipótesis apuntan en dos direcciones: un aporte dietético elevado de BCAA o una disfunción en su catabolismo.

Una mayor ingesta de BCAA ha presentado una asociación positiva con la DM2, especialmente si esta proviene de productos de origen animal; asimismo, su restricción selectiva contribuye a reducir los niveles séricos y mejorar la salud metabólica, sin comprometer la ingesta de otros nutrientes esenciales. Por el contrario, los protocolos de suplementación con BCAA no presentan repercusiones negativas para la salud.

Esta contrariedad muestra que los efectos de los BCAA en la salud metabólica relacionada con la DM2, no se pueden estudiar de forma aislada; sino que deben considerarse parte de una interacción compleja de componentes dietéticos, en la cual la calidad nutricional de los alimentos adquiere gran importancia.

Estos resultados, una vez más, demuestran el importante papel que presenta la nutrición en la salud y enfermedad, y cómo ciertos patrones alimentarios pueden empeorar gravemente nuestra salud. No obstante, se requieren más investigaciones que estudien íntegramente el impacto que presenta la ingesta de BCAA en la salud.

Referencias

1. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2022. *Diabetes Care*. 16 de diciembre de 2021;45(Supplement_1):S17-38.
2. Diabetes [Internet]. [citado 22 de febrero de 2022]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>

3. Diabetes tipo 2 [Internet]. [citado 22 de febrero de 2022]. Disponible en: <https://www.idf.org/aboutdiabetes/type-2-diabetes.html>
4. Tipos de diabetes [Internet]. Federación Española de Diabetes FEDE. [citado 22 de febrero de 2022]. Disponible en: <https://fedesp.es/diabetes/tipos/>
5. Petersmann A, Müller-Wieland D, Müller UA, Landgraf R, Nauck M, Freckmann G, et al. Definition, Classification and Diagnosis of Diabetes Mellitus. *Exp Clin Endocrinol Diabetes Off J Ger Soc Endocrinol Ger Diabetes Assoc.* diciembre de 2019;127(S 01):S1-7.
6. American Diabetes Association Professional Practice Committee, Draznin B, Aroda VR, Bakris G, Benson G, Brown FM, et al. 6. Glycemic Targets: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care.* 1 de enero de 2022;45(Suppl 1):S83-96.
7. Magliano DJ, Islam RM, Barr ELM, Gregg EW, Pavkov ME, Harding JL, et al. Trends in incidence of total or type 2 diabetes: systematic review. *BMJ.* 11 de septiembre de 2019;366:15003.
8. American Diabetes Association. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2021. *Diabetes Care.* 4 de diciembre de 2020;44(Supplement_1):S15-33.
9. Ahola-Olli AV, Mustelin L, Kalimeri M, Kettunen J, Jokelainen J, Auvinen J, et al. Circulating metabolites and the risk of type 2 diabetes: a prospective study of 11,896 young adults from four Finnish cohorts. *Diabetologia.* 2019;62(12):2298-309.
10. Wittenbecher C, Guasch-Ferré M, Haslam DE, Dennis C, Li J, Bhupathiraju SN, et al. Changes in metabolomics profiles over ten years and subsequent risk of developing type 2 diabetes: Results from the Nurses' Health Study. *EBioMedicine.* 31 de diciembre de 2021;75:103799.
11. Long J, Yang Z, Wang L, Han Y, Peng C, Yan C, et al. Metabolite biomarkers of type 2 diabetes mellitus and pre-diabetes: a systematic review and meta-analysis. *BMC Endocr Disord.* 23 de noviembre de 2020;20:174.
12. Neinast M, Murashige D, Arany Z. Branched Chain Amino Acids. *Annu Rev Physiol.* 10 de febrero de 2019;81:139-64.
13. Vieira EES, Pereira IC, Braz AF, Nascimento-Ferreira MV, de Oliveira Torres LR, de Freitas Brito A, et al. Food consumption of branched chain amino acids and insulin resistance: A systematic review of observational studies in humans. *Clin Nutr ESPEN.* diciembre de 2020;40:277-81.
14. Asghari G, Farhadnejad H, Teymoori F, Mirmiran P, Tohidi M, Azizi F. High dietary intake of branched-chain amino acids is associated with an increased risk of insulin resistance in adults. *J Diabetes.* mayo de 2018;10(5):357-64.
15. Okekunle AP, Wu X, Duan W, Feng R, Li Y, Sun C. Dietary Intakes of Branched-Chain Amino Acid and Risk for Type 2 Diabetes in Adults: The Harbin Cohort Study

on Diet, Nutrition and Chronic Non-Communicable Diseases Study. *Can J Diabetes*. octubre de 2018;42(5):484-492.e7.

16. American Diabetes Association. 5. Lifestyle Management: Standards of Medical Care in Diabetes—2019. *Diabetes Care*. 7 de diciembre de 2018;42(Supplement_1):S46-60.
17. Davies MJ, Aroda VR, Collins BS, Gabbay RA, Green J, Maruthur NM, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2022. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia*. 24 de septiembre de 2022;
18. Papamichou D, Panagiotakos DB, Itsiopoulos C. Dietary patterns and management of type 2 diabetes: A systematic review of randomised clinical trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis NMCD*. junio de 2019;29(6):531-43.
19. Schwingshackl L, Chaimani A, Hoffmann G, Schwedhelm C, Boeing H. A network meta-analysis on the comparative efficacy of different dietary approaches on glycaemic control in patients with type 2 diabetes mellitus. *Eur J Epidemiol*. 2018;33(2):157-70.
20. Lewgood J, Oliveira B, Korzepa M, Forbes SC, Little JP, Breen L, et al. Efficacy of Dietary and Supplementation Interventions for Individuals with Type 2 Diabetes. *Nutrients*. 12 de julio de 2021;13(7):2378.
21. Zhao WT, Luo Y, Zhang Y, Zhou Y, Zhao TT. High protein diet is of benefit for patients with type 2 diabetes: An updated meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. noviembre de 2018;97(46):e13149.
22. Malaeb S, Bakker C, Chow LS, Bantle AE. High-Protein Diets for Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review. *Adv Nutr Bethesda Md*. 1 de julio de 2019;10(4):621-33.
23. Yu Z, Nan F, Wang LY, Jiang H, Chen W, Jiang Y. Effects of high-protein diet on glycemic control, insulin resistance and blood pressure in type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Nutr Edinb Scotl*. junio de 2020;39(6):1724-34.
24. Ye J, Yu Q, Mai W, Liang P, Liu X, Wang Y. Dietary protein intake and subsequent risk of type 2 diabetes: a dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *Acta Diabetol*. agosto de 2019;56(8):851-70.
25. Tian S, Xu Q, Jiang R, Han T, Sun C, Na L. Dietary Protein Consumption and the Risk of Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis of Cohort Studies. *Nutrients*. 6 de septiembre de 2017;9(9):982.
26. Rousseau M, Guénard F, Garneau V, Allam-Ndoul B, Lemieux S, Pérusse L, et al. Associations Between Dietary Protein Sources, Plasma BCAA and Short-Chain Acylcarnitine Levels in Adults. *Nutrients*. 15 de enero de 2019;11(1):E173.

27. Dimou A, Tsimihodimos V, Bairaktari E. The Critical Role of the Branched Chain Amino Acids (BCAAs) Catabolism-Regulating Enzymes, Branched-Chain Aminotransferase (BCAT) and Branched-Chain α -Keto Acid Dehydrogenase (BCKD), in Human Pathophysiology. *Int J Mol Sci.* 5 de abril de 2022;23(7):4022.
28. Holeček M. Branched-chain amino acids in health and disease: metabolism, alterations in blood plasma, and as supplements. *Nutr Metab.* 2018;15:33.
29. Rifai N. *Tietz Textbook of Laboratory Medicine.* 7.a ed. ElServier; 2022.
30. Nie C, He T, Zhang W, Zhang G, Ma X. Branched Chain Amino Acids: Beyond Nutrition Metabolism. *Int J Mol Sci.* 23 de marzo de 2018;19(4):954.
31. Siddik MAB, Shin AC. Recent Progress on Branched-Chain Amino Acids in Obesity, Diabetes, and Beyond. *Endocrinol Metab.* septiembre de 2019;34(3):234-46.
32. Holeček M. Why Are Branched-Chain Amino Acids Increased in Starvation and Diabetes? *Nutrients.* octubre de 2020;12(10):3087.
33. Arany Z, Neinast M. Branched Chain Amino Acids in Metabolic Disease. *Curr Diab Rep.* 15 de agosto de 2018;18(10):76.
34. Supruniuk E, Żebrowska E, Chabowski A. Branched chain amino acids-friend or foe in the control of energy substrate turnover and insulin sensitivity? *Crit Rev Food Sci Nutr.* 20 de septiembre de 2021;1-39.
35. Felig P, Marliss E, Cahill GF. Plasma amino acid levels and insulin secretion in obesity. *N Engl J Med.* 9 de octubre de 1969;281(15):811-6.
36. Adibi SA. Influence of dietary deprivations on plasma concentration of free amino acids of man. *J Appl Physiol.* julio de 1968;25(1):52-7.
37. Lee SH, Park SY, Choi CS. Insulin Resistance: From Mechanisms to Therapeutic Strategies. *Diabetes Metab J.* enero de 2022;46(1):15-37.
38. Thomas DD, Corkey BE, Istfan NW, Apovian CM. Hyperinsulinemia: An Early Indicator of Metabolic Dysfunction. *J Endocr Soc.* 1 de septiembre de 2019;3(9):1727-47.
39. Adeva-Andany MM, González-Lucán M, Fernández-Fernández C, Carneiro-Freire N, Seco-Filgueira M, Pedre-Piñeiro AM. Effect of diet composition on insulin sensitivity in humans. *Clin Nutr ESPEN.* octubre de 2019;33:29-38.
40. Teymoori F, Farhadnejad H, Moslehi N, Mirmiran P, Mokhtari E, Azizi F. The association of dietary insulin and glycemic indices with the risk of type 2 diabetes. *Clin Nutr Edinb Scotl.* abril de 2021;40(4):2138-44.
41. Rivera ME, Rivera CN, Vaughan RA. Branched-chain amino acids at supraphysiological but not physiological levels reduce myotube insulin sensitivity. *Diabetes Metab Res Rev.* febrero de 2022;38(2):e3490.

42. White PJ, McGarrah RW, Herman MA, Bain JR, Shah SH, Newgard CB. Insulin action, type 2 diabetes, and branched-chain amino acids: A two-way street. *Mol Metab.* 24 de mayo de 2021;52:101261.
43. Yoon MS. The Emerging Role of Branched-Chain Amino Acids in Insulin Resistance and Metabolism. *Nutrients.* julio de 2016;8(7):405.
44. Hu W, Yang P, Fu Z, Wang Y, Zhou Y, Ye Z, et al. High L-Valine Concentrations Associate with Increased Oxidative Stress and Newly-Diagnosed Type 2 Diabetes Mellitus: A Cross-Sectional Study. *Diabetes Metab Syndr Obes Targets Ther.* 2022;15:499-509.
45. Zhou Z, Sun B, Yu D, Zhu C. Gut Microbiota: An Important Player in Type 2 Diabetes Mellitus. *Front Cell Infect Microbiol.* 15 de febrero de 2022;12:834485.
46. Huda MN, Kim M, Bennett BJ. Modulating the Microbiota as a Therapeutic Intervention for Type 2 Diabetes. *Front Endocrinol.* 2021;12:632335.
47. Du L, Li Q, Yi H, Kuang T, Tang Y, Fan G. Gut microbiota-derived metabolites as key actors in type 2 diabetes mellitus. *Biomed Pharmacother Biomedecine Pharmacother.* mayo de 2022;149:112839.
48. Massey W, Brown JM. The Gut Microbial Endocrine Organ in Type 2 Diabetes. *Endocrinology.* 1 de febrero de 2021;162(2):bqaa235.
49. Gojda J, Cahova M. Gut Microbiota as the Link between Elevated BCAA Serum Levels and Insulin Resistance. *Biomolecules.* 28 de septiembre de 2021;11(10):1414.
50. Kurpad AV, Regan MM, Raj T, Gnanou JV. Branched-chain amino acid requirements in healthy adult human subjects. *J Nutr.* enero de 2006;136(1 Suppl):256S-63S.
51. Fontana L, Cummings NE, Arriola Apelo SI, Neuman JC, Kasza I, Schmidt BA, et al. Decreased Consumption of Branched-Chain Amino Acids Improves Metabolic Health. *Cell Rep.* 12 de julio de 2016;16(2):520-30.
52. Merz B, Frommherz L, Rist MJ, Kulling SE, Bub A, Watzl B. Dietary Pattern and Plasma BCAA-Variations in Healthy Men and Women—Results from the KarMeN Study. *Nutrients.* mayo de 2018;10(5):623.
53. Wang W, Jiang H, Zhang Z, Duan W, Han T, Sun C. Interaction between dietary branched-chain amino acids and genetic risk score on the risk of type 2 diabetes in Chinese. *Genes Nutr.* 4 de marzo de 2021;16(1):4.
54. Tobias DK, Clish C, Mora S, Li J, Liang L, Hu FB, et al. Dietary Intakes and Circulating Concentrations of Branched-Chain Amino Acids in Relation to Incident Type 2 Diabetes Risk Among High-Risk Women with a History of Gestational Diabetes Mellitus. *Clin Chem.* agosto de 2018;64(8):1203-10.

55. Hamaya R, Mora S, Lawler PR, Cook NR, Buring JE, Lee IM, et al. Association of modifiable lifestyle factors with plasma branched chain amino acid metabolites in women. *J Nutr.* 8 de marzo de 2022;nxac056.
56. Elshorbagy A, Jernerén F, Basta M, Basta C, Turner C, Khaled M, et al. Amino acid changes during transition to a vegan diet supplemented with fish in healthy humans. *Eur J Nutr.* agosto de 2017;56(5):1953-62.
57. Isanejad M, LaCroix A, Thomson CA, Tinker L, Larson JC, Qi Q, et al. Branched Chain Amino Acid, Meat Intake and Risk of Type 2 Diabetes in the Women's Health Initiative. *Br J Nutr.* junio de 2017;117(11):1523-30.
58. de la O V, Zazpe I, Ruiz-Canela M. Effect of branched-chain amino acid supplementation, dietary intake and circulating levels in cardiometabolic diseases: an updated review. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* enero de 2020;23(1):35-50.
59. Zheng Y, Li Y, Qi Q, Hruby A, Manson JE, Willett WC, et al. Cumulative consumption of branched-chain amino acids and incidence of type 2 diabetes. *Int J Epidemiol.* octubre de 2016;45(5):1482-92.
60. Okekunle AP, Zhang M, Wang Z, Onwuka JU, Wu X, Feng R, et al. Dietary branched-chain amino acids intake exhibited a different relationship with type 2 diabetes and obesity risk: a meta-analysis. *Acta Diabetol.* febrero de 2019;56(2):187-95.
61. Woo SL, Yang J, Hsu M, Yang A, Zhang L, Lee RP, et al. Effects of branched-chain amino acids on glucose metabolism in obese, prediabetic men and women: a randomized, crossover study. *Am J Clin Nutr.* 1 de junio de 2019;109(6):1569-77.
62. Jacob KJ, Chevalier S, Lamarche M, Morais JA. Leucine Supplementation Does Not Alter Insulin Sensitivity in Pre frail and Frail Older Women following a Resistance Training Protocol. *J Nutr.* 1 de junio de 2019;149(6):959-67.
63. Ooi DSQ, Ling JQR, Sadananthan SA, Velan SS, Ong FY, Khoo CM, et al. Branched-Chain Amino Acid Supplementation Does Not Preserve Lean Mass or Affect Metabolic Profile in Adults with Overweight or Obesity in a Randomized Controlled Weight Loss Intervention. *J Nutr.* 8 de abril de 2021;151(4):911-20.
64. Karusheva Y, Koessler T, Strassburger K, Markgraf D, Mastrototaro L, Jelenik T, et al. Short-term dietary reduction of branched-chain amino acids reduces meal-induced insulin secretion and modifies microbiome composition in type 2 diabetes: a randomized controlled crossover trial. *Am J Clin Nutr.* noviembre de 2019;110(5):1098-107.
65. Zheng Y, Ceglarek U, Huang T, Li L, Rood J, Ryan DH, et al. Weight-loss diets and 2-y changes in circulating amino acids in 2 randomized intervention trials. *Am J Clin Nutr.* febrero de 2016;103(2):505-11.
66. Lamiquiz-Moneo I, Bea AM, Palacios-Pérez C, Miguel-Etayo PD, González-Gil EM, López-Ariño C, et al. Effect of Lifestyle Intervention in the Concentration of Adipoquines and Branched Chain Amino Acids in Subjects with High Risk of Developing Type 2 Diabetes: Feel4Diabetes Study. *Cells.* 12 de marzo de 2020;9(3):E693.

67. Ruiz-Canela M, Guasch-Ferré M, Toledo E, Clish CB, Razquin C, Liang L, et al. Plasma branched chain/aromatic amino acids, enriched Mediterranean diet and risk of type 2 diabetes: case-cohort study within the PREDIMED Trial. *Diabetologia*. julio de 2018;61(7):1560-71.
68. Proadhan UK, Milan AM, Thorstensen EB, Barnett MPG, Stewart RAH, Benatar JR, et al. Altered Dairy Protein Intake Does Not Alter Circulatory Branched Chain Amino Acids in Healthy Adults: A Randomized Controlled Trial. *Nutrients*. 15 de octubre de 2018;10(10):E1510.
69. Ramzan I, Taylor M, Phillips B, Wilkinson D, Smith K, Hession K, et al. A Novel Dietary Intervention Reduces Circulatory Branched-Chain Amino Acids by 50%: A Pilot Study of Relevance for Obesity and Diabetes. *Nutrients*. 30 de diciembre de 2020;13(1):95.
70. Elshorbagy AK, Samocha-Bonet D, Jernerén F, Turner C, Refsum H, Heilbronn LK. Food Overconsumption in Healthy Adults Triggers Early and Sustained Increases in Serum Branched-Chain Amino Acids and Changes in Cysteine Linked to Fat Gain. *J Nutr*. 1 de julio de 2018;148(7):1073-80.
71. Xiao F, Guo F. Impacts of essential amino acids on energy balance. *Mol Metab*. marzo de 2022;57:101393.
72. Teymoori F, Asghari G, Mirmiran P, Azizi F. Dietary amino acids and incidence of hypertension: A principle component analysis approach. *Sci Rep*. 4 de diciembre de 2017;7(1):16838.
73. Mirmiran P, Teymoori F, Asghari G, Azizi F. Dietary Intakes of Branched Chain Amino Acids and the Incidence of Hypertension: A Population-Based Prospective Cohort Study. *Arch Iran Med*. 1 de abril de 2019;22(4):182-8.

Fecha de recepción: 30/08/2022

Fecha de revisión: 07/09/2022

Fecha de aceptación: 07/11/2022