



Como citar este artículo:

Pérez-Lagos, F. J. (2022). Efecto dual de los aminoácidos de cadena ramificada y su relación con la resistencia a la insulina. *MLS Health & Nutrition Research*, 1(1), 23-41.

EFFECTO DUAL DE LOS AMINOÁCIDOS DE CADENA RAMIFICADA Y SU RELACIÓN CON LA RESISTENCIA A LA INSULINA

Fernando Josué Pérez Lagos

Universidad Europea del Atlántico, UNINI

perezlagosf@gmail.com · <https://orcid.org/0000-0003-2659-2238>

Resumen. La resistencia a la insulina es una complicación presente en sujetos con obesidad y se ha identificado como un factor clave en la aparición y progresión de la diabetes mellitus. Numerosos estudios resaltan los beneficios de una dieta con alto contenido de proteínas tanto para el tratamiento de la obesidad como para la resistencia a la insulina. No obstante, a pesar de dichos beneficios, una dieta hiperproteica se ha relacionado con una peor disfunción metabólica, e incluso empeorando la resistencia a la insulina. Gracias a estudios en metabólica se ha postulado que los aminoácidos de cadena ramificada pueden estar mediando estos efectos contradictorios de una alta ingesta de proteínas y su relación con la resistencia a la insulina. En la presente revisión narrativa se recopila la evidencia emergente en cuanto al efecto paradójico que pueden desempeñar los aminoácidos de cadena ramificada en la homeostasis del organismo. Diferentes contextos como la presencia de obesidad, patrones dietéticos, origen de proteínas que contengan aminoácidos de cadena ramificada, ejercicio físico, microbiota intestinal, sexo, así como la carga genética, son variables a tener en cuenta para evaluar el rol de estos aminoácidos.

Palabras clave: BCAA, aminoácidos de cadena ramificada, resistencia a la insulina, obesidad, diabetes mellitus.

DUAL EFFECT OF BRANCHEN CHAIN AMINOACIDS AND THEIR RELATIONSHIP WITH INSULIN RESISTANCE

Abstract. Insulin resistance is a complication present in subjects with obesity and has been identified as a key factor in the appearance and progression of diabetes mellitus. Numerous studies highlight the benefits of a high-protein diet for both the treatment of obesity and insulin resistance. However, despite these benefits, a high protein diet has been linked to worse metabolic dysfunction, and even worsened insulin resistance. Thanks to studies in metabolomics, it has been postulated that branched-chain amino acids may be mediating these contradictory effects of a high protein intake and its relationship with insulin resistance. This narrative review compiles emerging evidence regarding the paradoxical effect that branched-chain amino acids can have on body homeostasis. Different contexts such as the presence of obesity, dietary patterns, origin of proteins that contain branched chain amino acids, physical exercise, intestinal microbiota, sex as well as genetic load, are variables to take into account to evaluate the role of these amino acids.

Keywords: BCAA, branchen chain aminoacids, insulin resistance, obesity, diabetes mellitus.

Introducción

La resistencia a la insulina (RI) es una característica en común que pueden presentar patologías como la obesidad y diabetes mellitus tipo 2 (DM2); además de aterosclerosis, dislipidemia e hipertensión, las cuales comúnmente, se engloban en el síndrome metabólico, lo que conlleva un gran impacto en la mortalidad y morbilidad de las personas (1) (2). Para poder aliviar esta situación, es común realizar intervenciones dietético-nutricionales con una modificación de macronutrientes, usualmente, aumentando la cantidad de proteínas y disminuyendo carbohidratos o grasas. Todo ello con el objetivo de reducir el porcentaje de grasa y consecuentemente mejorar otros parámetros como la RI (3).

Las proteínas son una de las tres macromoléculas presente en los alimentos. Por su gran diversidad estructural son capaces de desempeñar una gran cantidad de funciones cruciales en la homeostasis del organismo humano como la composición corporal, ingesta de alimentos, saciedad, síntesis de proteínas, entre otras (4) (5). A corto plazo, las dietas con un alto consumo de proteínas pueden influir sobre el control de peso; además, gracias a su efecto insulínico pueden ayudar al control glucémico (6) (7). Sin embargo, de forma paradójica, en diferentes estudios se ha relacionado una alta ingesta de proteínas dietéticas con una peor salud metabólica (8). De igual forma, en algunas investigaciones a largo plazo, se ha encontrado una asociación mayor entre una dieta rica en proteína y el riesgo a padecer resistencia a la insulina (9) (10).

Desde hace tiempo, resultados de diversas investigaciones señalan a las unidades estructurales de las proteínas como posibles agentes mediadores de esta asociación, y específicamente, a los aminoácidos de cadena ramificada (BCAA, por sus siglas en inglés) (11) (12). Los BCAA comprenden la leucina, isoleucina y valina los cuales son aminoácidos esenciales, lo que implica que el organismo solamente los puede obtener a través de la alimentación o mediante el catabolismo muscular. En comparación con otros aminoácidos esenciales, los BCAA se encuentran en mayor proporción en las proteínas dietéticas pudiendo comprender desde un 17% a 30% en algunos grupos de alimentos siendo algunos lácteos como el queso (30,41%), pescados y mariscos (17,57%), las carnes rojas y de aves (29,73%) los que presentan mayor contenido (13). Se ha informado de potenciales efectos beneficiosos de los BCAA sobre la adiposidad y el síndrome metabólico (14). Estos resultados han sido apoyados

por investigaciones mecanísticas en ratas donde se ha reportado que los BCAA mejoran la absorción de glucosa en los músculos (15).

Pese a los beneficios potenciales de los BCAA, en años recientes, estudios en metabolómica han evidenciado una relación significativa entre los niveles circulantes elevados de BCAA y resistencia a la insulina. Destacándose, que en sujetos obesos presentaban un nivel superior de 20% y 14% para valina y leucina/isoleucina respectivamente, en comparación con sujetos delgados (16).

El objetivo de la presente revisión narrativa es describir el efecto dual, que, dependiendo del contexto, pueden desempeñar los aminoácidos de cadena ramificada en la salud humana. De igual forma, se describirán los diferentes aspectos específicos que pueden modular el rol que tendrán estos aminoácidos.

Método

Se realizó una búsqueda de artículos durante el periodo comprendido entre febrero y mayo del 2020 con una posterior actualización del 1 al 10 de diciembre del 2021. Todos los artículos revisados fueron en idioma inglés. La base de datos PubMed como fuente principal y Google Scholar como fuente complementaria. Se incluyeron artículos donde se analizaba los efectos potenciales tanto beneficiosos como perjudiciales del consumo alto de aminoácidos de cadena ramificada en la salud, con un especial énfasis en su relación con la resistencia a la insulina. Se utilizaron operadores booleanos como AND para reducir los resultados. Se consultó la lista de referencia de estos como también la lista de “artículos relacionados” recomendados en PubMed. Algunos términos de búsqueda utilizados fueron: “excessive consumption AND branched chain amino acids”, “insulin resistance AND branched chain amino acids”, “obesity AND branched chain amino acids”. Se obtuvieron un total de 85 artículos originales, de los cuales 14 artículos se llevaron a discusión sus resultados. Las características que se tuvieron en cuenta para la selección de estos últimos 14 artículos fueron: que las intervenciones fueran en humanos, artículos originales de no más de 10 años de haberse publicado, cuantificación de los aminoácidos de cadena ramificada ya sea por análisis plasmático o ingesta dietética para analizar su repercusión después del experimento.

Resultados

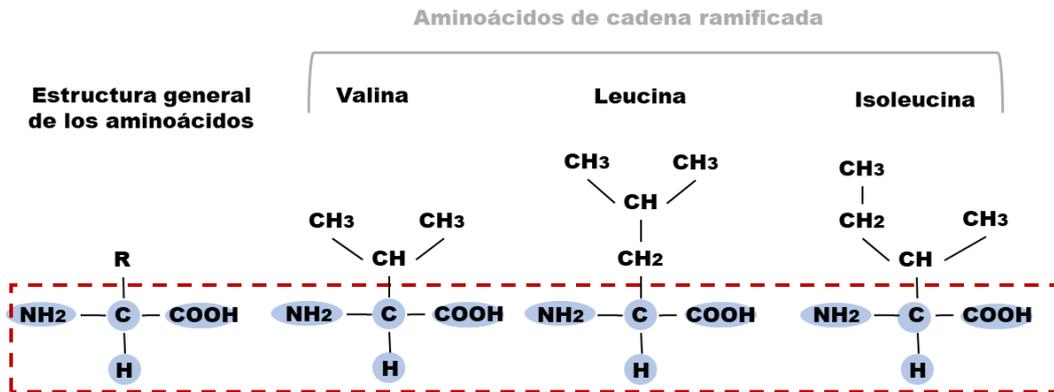
Se realizó una búsqueda de artículos durante el periodo comprendido entre febrero y mayo del 2020 con una posterior actualización del 1 al 10 de diciembre del 2021. Todos los artículos revisados fueron en idioma inglés.

Digestión, absorción y catabolismo de los aminoácidos de cadena ramificada

Las proteínas luego de ser ingeridas en la dieta, se descomponen en el sistema gastrointestinal. Primeramente, comienza una digestión en el estómago mediado por pepsinas, para después continuar en el intestino delgado con ayuda de las proteasas pancreáticas liberadas por el páncreas exocrino. Como resultado de estos procesos las proteínas son transformadas en aminoácidos y oligopéptidos de menor tamaño. Por último, las peptidasas del borde en cepillo terminan de digerir los oligopéptidos en aminoácidos libres, dipéptidos y tripéptidos, los cuales son llevados al enterocito donde sufren una digestión adicional. Los BCAA, a diferencia de

otros aminoácidos esenciales, se diferencian por poseer cadenas laterales alifáticas con un punto de ramificación como se representa en la figura 1.

Figura 1. Estructura química de los BCAA. El rectángulo punteado indica la estructura básica de todos los aminoácidos. Los BCAA genéricos poseen una cadena lateral alifática con un punto de ramificación. [Fuente: Elaboración propia]

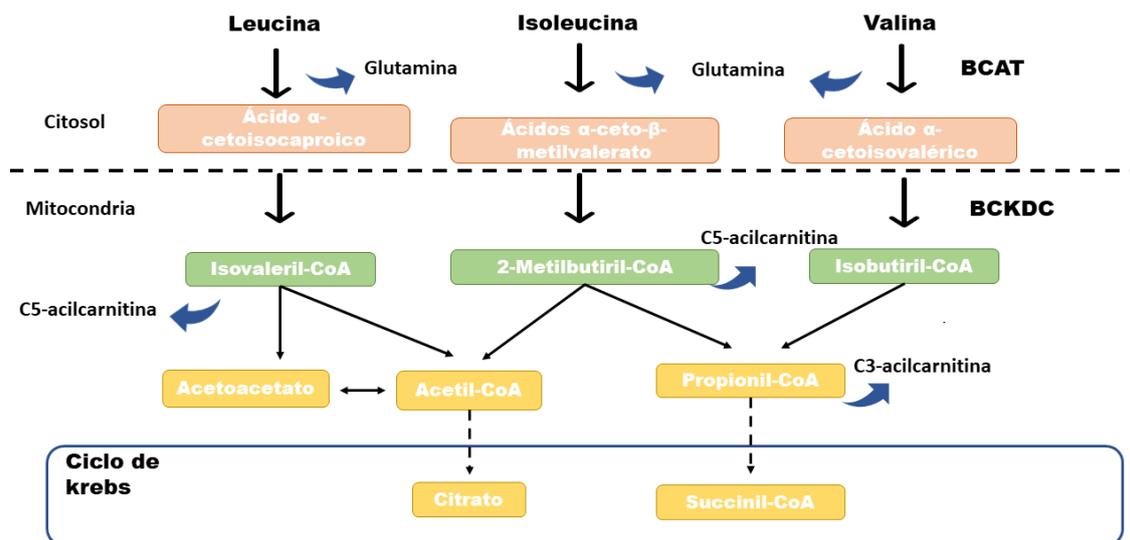


En plasma sanguíneo, después de una comida rica en BCAA, estos aminoácidos aumentan de 2 a 3 veces aproximadamente para luego disminuir al valor inicial a las 3 horas aproximadamente. Además, cabe destacar que la cinética de su absorción diferirá según sea la fuente de proteína ingerida (17) (18). Después de su absorción los BCAA no son llevados al hígado para ser metabolizados como ocurre con los otros aminoácidos. Alrededor del 80% de los BCAA pasan a ser transportados a la circulación sanguínea para ser absorbidos directamente por tejidos periféricos, como son el músculo esquelético y tejido adiposo, donde son directamente metabolizados (8).

Ya en los tejidos extrahepáticos (principalmente tejido muscular y adiposo) los BCAA pueden experimentar un posterior catabolismo. En sus primeras reacciones los BCAA son metabolizados de forma simultánea. En primer lugar, los BCAA se someten a una transaminación reversible por las aminotransferasas de aminoácidos de cadena ramificada (BCAT, por sus siglas en inglés) que los convierten a alfa-cetoácidos de cadena ramificada (BCKA, por sus siglas en inglés), alfa-cetoisocaproato, alfa-cetoisovalerato y alfa-ceto-beta-metilvalerato para la leucina, valina e isoleucina respectivamente. Los BCKA se pueden liberar al torrente sanguíneo y ser absorbidos por otros tejidos, no obstante, la vía normal que toman es continuar al siguiente paso su catabolismo, que conlleva una descarboxilación oxidativa irreversible, mediada por el complejo deshidrogenasa de cetoácidos de cadena ramificada (BCKDC, por sus siglas en inglés) ubicada en la superficie mitocondrial. Cabe destacar que las BCKDC tienen una actividad mayor en el hígado, y menor en los músculos, tejidos adiposo y cerebro (20). Este hecho tiene mucha relevancia, ya que como se abordará posteriormente, los defectos del catabolismo de BCAA en tejidos extrahepáticos se ha postulado como una potencial vía para la aparición de resistencia a la insulina.

Por último, los alfa-cetoácidos oxidados divergen en rutas metabólicas alternas para producir ésteres de acil-CoA de cadena ramificada: acetil-CoA y Succinil-CoA para la leucina, valina e isoleucina respectivamente como se representa en la figura 2 (21) (22).

Figura 2. Catabolismo de los aminoácidos de cadena ramificada. Los BCAA experimentan una primera reacción en el citosol mediada por BCAT produciendo α -cetoácidos. Seguidamente los cetoácidos experimentan una descarboxilación oxidativa irreversible por BCKDC en la membrana mitocondrial. Por último, los BCAA pueden ser incorporados al ciclo de Krebs para producción energética. Dependiendo del contexto, los BCAA pueden producir glutamina o acilcarnitinas, estas últimas están relacionadas con la génesis de la RI. [Fuente: Imagen adaptada de: Holeček M. Nutr Metab (Lond). 2018 May 3;15:33. (23)]



Acciones de los aminoácidos de cadena ramificada en la salud del organismo

Sin duda alguna los BCAA por sus características desempeñan acciones muy relevantes en la homeostasis del organismo. Por tanto, es importante mantener un correcto equilibrio de estos aminoácidos.

Los BCAA son de especial relevancia en la salud gracias a su estrecha relación con importantes vías metabólicas. Entre ellas, la síntesis de proteínas es una de las funciones más reconocidas que desempeñan los aminoácidos proteínógenos, incluyendo los BCAA. Que es de especial importancia para las proteínas musculares que se encuentran en constante recambio proteico. Los BCAA inducen un estado anabólico siempre y cuando haya una buena disponibilidad de todos los aminoácidos esenciales para la síntesis de proteínas musculares; representando hasta el 35% de aminoácidos esenciales presentes en el músculo (24) (25). Esto se ha estudiado especialmente durante el entrenamiento para lograr una síntesis mayor de proteínas musculares durante el ejercicio (26). Además, por su capacidad de ser incorporados al ciclo de Krebs, los BCAA están involucrados en la producción de energía donde, mediante sus catabolitos, pueden actuar como sustratos metabólicos (23).

Asimismo, en años recientes se ha demostrado el importante rol que pueden tener los BCAA en diferentes aspectos de la salud tales como el funcionamiento del tracto gastrointestinal, desarrollo de blastocitos, crecimiento fetal, función inmunológica entre otras, lo que indica el importante papel que juegan los BCAA en la homeostasis del organismo (27).

Balance disminuido de aminoácidos de cadena ramificada

Los tejidos extrahepáticos, así como las enzimas involucradas en el procesamiento de los BCAA, juegan un importante rol en mantener los niveles de estos aminoácidos en niveles óptimos. Sin embargo, en determinadas situaciones donde se ponen en desequilibrio estas variantes se observa un marcado rol en la clínica de diversas enfermedades. Un exceso de BCAA se ha relacionado con desórdenes metabólicos importantes, mientras que en otros escenarios su aporte resulta crucial para mejorar el pronóstico de patologías graves. Por tanto, es necesario conocer el contexto específico de salud o enfermedad, de esta forma se podrán determinar las diferentes variables donde los BCAA pueden jugar un rol dual.

Diversos estudios destacan los efectos terapéuticos que pueden tener los BCAA en diferentes afecciones caracterizadas por un estado catabólico de base, en donde se ven disminuidas las concentraciones de estos aminoácidos. Tal es el caso de la cirrosis hepática (CH) que se caracteriza por alterar la estructura y la función del hígado (28). En esta patología hay una marcada disminución en la concentración de BCAA en plasma que puede ser causada por la reducción de la ingesta de alimentos, el hipercatabolismo, y la detoxificación del amoníaco en el músculo esquelético. Debido a que algunos tejidos son capaces de utilizar los BCKA para producir el aminoácido glicina. De esta forma se reduce la acumulación de amoníaco, y consecuentemente la concentración de BCAA. (29). Aunque existen divergencias en estudios clínicos sobre el uso de BCAA en la CH, la suplementación con estos aminoácidos cuando no se alcanzan sus requerimientos en la dieta, resulta en una mayor regulación de ascitis, caquexia, encefalopatía hepática, e incluso resistencia a la insulina (30) (31) (32) (33).

De forma parecida, otras enfermedades que presentan niveles bajos de urea y niveles altos de amoníaco en la sangre, tales como los trastornos del ciclo de la urea, resultantes de la desintoxicación del amoníaco en el hígado. En estos desórdenes es común encontrar un aumento del aminoácido glicina, así como también una disminución de los niveles de BCAA, especialmente cuando ocurre una descompensación metabólica aguda. Estas alteraciones apoyan el importante rol que pueden desempeñar los BCAA en la homeostasis (34) (35). De forma parecida se ha reportado niveles bajos tanto de BCAA como de α -cetoácidos en el plasma sanguíneo y en músculo esquelético en pacientes con insuficiencia renal crónica no tratada, y durante la diálisis (36). La acidosis metabólica presente en la IRC, junto con la hemodiálisis, representan el principal factor para la disminución de proteínas en general y específicamente de BCAA y sus catabolitos (37). La normalización de los BCAA junto con α -cetoácidos en plasma, mediante su suplementación oral, se asoció con una mejora en el apetito y estado nutricional (38) (39).

Balance elevado de aminoácidos de cadena ramificada

Los niveles elevados de BCAA y su rol negativo en la salud se ponen en evidencia en los errores innatos del metabolismo de los BCAA como la enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce (MSUD, por sus siglas en inglés). En esta patología se producen alteración en el catabolismo de BCAA afectando la acción de las BCKDC de esta forma ocasionando una marcada elevación tanto de BCAA como de sus catabolitos en orina, sangre y tejidos. Estos niveles superiores son tóxicos para el cerebro y conlleva complicaciones neurológicas irreversibles, o incluso la muerte para los pacientes. En modelos animales con MSUD se ha demostrado que la administración de BCAA puede causar un daño al ADN del hipocampo (40). Por tanto, el control exhaustivo de BCAA aportados en la dieta es imprescindible para mejorar la clínica y el pronóstico de esta enfermedad (41).

Por otro lado, desde los años 60 se han informado niveles anormalmente elevados de BCAA en sujetos obesos (42). Estudios metabólicos posteriores han correlacionado estos niveles elevados de BCAA con el riesgo de padecer resistencia a la insulina y en un futuro una diabetes mellitus tipo 2 (43) (16). Estos resultados se constataron con estudios en animales donde una administración de BCAA junto con una dieta alta en grasas provocaron un aumento de la resistencia a la insulina (16). Las conclusiones anteriores están en consonancia con otro estudio donde concluyó que una dieta restringida en BCAA mejoró la sensibilidad a la insulina en el músculo esquelético de ratas (44).

Adicionalmente, en otro estudio, esta vez en humanos, se encontró una disminución de BCAA en plasma en sujetos con obesidad cuando estos se sometieron a una intervención quirúrgica para pérdida de peso. Dichos cambios fueron en paralelo con un aumento de BCAT mitocondrial y BCKD en grasa omental y subcutánea (45). Otro estudio describió una reducción de BCAA y acilcarnitinas después de una reducción de peso en adolescentes con obesidad resultando en una mejora de la sensibilidad a la insulina (46). Además, después de un ayuno nocturno aún se aprecian niveles altos de BCAA (47).

Estos resultados parecen apuntar al exceso de adiposidad como un potencial mediador en los efectos perjudiciales de los BCAA. La obesidad, junto con un consumo excesivo crónico de energía en la dieta, están como principales factores que predisponen al desarrollo de RI (48) (49). Aunque hay múltiples factores que contribuyen al desarrollo de la obesidad es bien sabido que el aporte energético que supere el gasto es uno de los principales en contribuir a su desarrollo. Asimismo, la obesidad desencadena inflamación que afecta a múltiples órganos cruciales en la acción de la insulina y en la regulación de glucosa (como ser el músculo esquelético, tejido adiposo e hígado) y por ende en la aparición de IR (50). El acumulo de energía excesiva en forma de grasa provoca un estrés mecánico en la célula adiposa, lo que da lugar a una inflamación crónica de bajo grado producida por la activación del sistema inmunitario innato (51) (52).

A parte del tejido adiposo, esta inflamación también está presente en otros tejidos periféricos. El hígado también puede experimentar la activación de vías inflamatorias durante la obesidad, al aumentar los macrófagos junto con la producción local de quimiocinas y citocinas inflamatorias que pueden predisponer a IR en hepatocitos (53) (54). Por su parte, los miocitos en el músculo esquelético son otro tipo de célula que está asociada a una mayor inflamación relacionado con la obesidad, mediante la infiltración de células inmunes que pueden contribuir a la IR localmente en este tejido (55).

Aminoácidos de cadena ramificada y su relación con la resistencia a la insulina

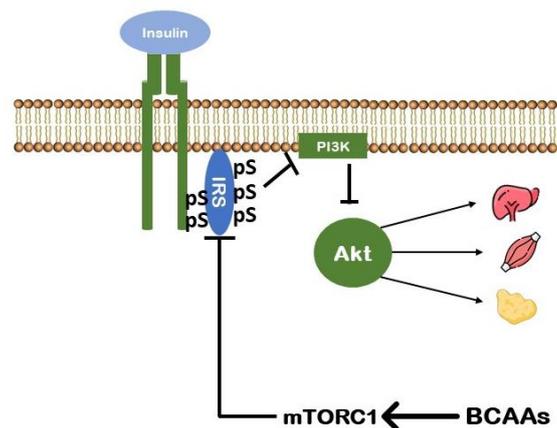
En algunas investigaciones, al igual que los BCAA, otros aminoácidos se han relacionado con un mayor riesgo de padecer RI. No obstante, en el caso de los BCAA, hay mecanismos descritos por el cual el aumento de estos es capaz de contribuir a problemas metabólicos futuros como la RI. Por ende, es necesaria una mayor comprensión de las vías que pueden estar mediando entre los BCAA y la aparición de IR.

Vía del objetivo mamífero de rapamicina

El complejo mTOR es una serina/treonina de la familia de las quinasas relacionadas con PI3K. La vía mTOR es la principal ruta capaz de coordinar los nutrientes locales para el crecimiento y proliferación celular. mTOR es el componente de dos complejos multiproteicos

conocidos como mTORC1 y mTORC2 (56). La función de mTORC1 es mantener un equilibrio entre anabolismo y catabolismo en respuesta a varios estímulos, entre ellos la concentración de BCAA. Los BCAA, mediante la familia de las Rag de GTPasas, pueden actuar como una señal de nutrientes, y activar la vía mTORC1 en la superficie lisosomal (57). La activación crónica de mTORC1 provoca una retroalimentación negativa que conduce a la fosforilación de la serina del sustrato receptor de la insulina (IRS, por sus siglas en inglés) el cual repercute en Akt, y consecuentemente llevando RI en los diferentes tejidos como, músculo esquelético, hígado y tejido adiposo. (58)

Figura 3. Mecanismo propuesto por el cual los aminoácidos de cadena ramificada contribuyen a la resistencia a la insulina a través de la activación de mTORC1. Después de la unión de la insulina a la subunidad α del receptor de la insulina, este recluta al IRS lo que provoca una cascada de señalización activando la vía de la fosfatidilinositol-3-cinasa (PI3K) /Akt responsable de la mayoría de las acciones metabólicas de la insulina en los tejidos tales como hígado, músculo esquelético y tejido adiposo. Los BCAA, mediante la estimulación crónica de mTORC1 son capaces de fosforilar diferentes serinas del IRS lo que provoca una disminución en las acciones de la insulina como la captación de glucosa y síntesis de glucosa en tejidos cruciales en su metabolismo. [Fuente: Imagen adaptada de: Yoon MS. Nutrients. 2016 Jul 1;8(7):405. (59)]



Catabolismo alterado de los aminoácidos de cadena ramificada en los tejidos periféricos

El catabolismo de los BCAA en los diferentes tejidos periféricos como el músculo esquelético, tejido adiposo e hígado se encuentra bien regulado para mantener un correcto balance negativo y positivo de los mismos. Curiosamente, estos mismos tejidos son órganos claves en la metabolización de la glucosa y, por ende, en la normalización de los niveles de insulina en plasma, tanto en ayunas como posprandial. El deterioro del catabolismo de los BCAA se daría de forma parecida a un efecto de dominó, siendo el exceso de grasa un catalizador principal. La obesidad por diversas vías, entre ellas la inflamación, podrían deteriorar las vías catabólicas en los tejidos, entre ellos el adiposo, provocando una sobrecarga en los demás tejidos como se expone a continuación.

El exceso de grasa en el tejido adiposo, por mecanismos que aún deben de explorarse más puede ejercer una influencia en los genes que codifican enzimas claves en el metabolismo de los BCAA como la BCAT y BCKDH, llevando a que sus enzimas disminuyen su transcripción y actividad (45). Esto queda respaldado por estudios donde se vio una regulación

a la baja de ARNm de enzimas de los BCAA que fue provocado por una sobreexpresión selectiva en el tejido adiposo de Glut4 en animales con un fenotipo obeso (60).

En diversas investigaciones en ratas transgénicas con alteración en las BCAT mitocondriales, así como también en las BCKD provocan cambios sostenidos en las concentraciones plasmáticas de BCAA (61) (62) Por tanto, la reducción de estas enzimas puede repercutir en el catabolismo de BCAA en este tejido haciendo que otros como el muscular y hepático tengan que descomponer una mayor cantidad de BCAA.

Al aumentar el catabolismo de BCAA en el ME se forma un intermediario en el catabolismo de la valina, el 3-hidroxi-isobutirato (3-HIB). El 3-HIB regula el transporte transendotelial así como también la absorción de ácidos grasos libres del plasma a las células musculares. Esto conduce a una elevada acumulación de productos de oxidación lipídica dentro de las fibras musculares como diacilglicéridos y ceramidas desencadenando resistencia a la insulina en este tejido (63)

En el músculo esquelético la expresión de BCKDH es muy baja por lo que se dificulta la completa descomposición de los BCKA generados previamente. Por lo que los BCKA son transportados al hígado, ya que este órgano cuenta con una mayor expresión de BCKDH en comparación con el músculo esquelético (64). De esta forma pueden descomponerse para producir acil-CoA y propionil-CoA, seguidamente, ser introducidos al ciclo de Krebs para su oxidación. Sin embargo, si la producción de acil-CoA y propionil-CoA sobrepasa la capacidad oxidativa de las mitocondrias se pueden producir acilcarnitinas perjudicando al CAT mitocondrial. Consecuentemente, se reduce la capacidad del hígado para oxidar ácidos grasos y glucosa haciendo que estos productos se acumulen excesivamente alterando la señalización de insulina provocando RI hepática.

Además, la producción de acil-CoA es capaz de aumentar la gluconeogénesis y lipogénesis, lo cual sumado al estrés oxidativo de las mitocondrias, promueve aún más la RI en este órgano (65) Aunque estudios mecanísticos en ratas suplementadas con BCAA ha destacado efectos positivos como mejora de la tolerancia a la glucosa, disminución de inflamación en tejido adiposo, y mejora en la señalización de la insulina en el tejido adiposo en ratones db / db resistentes a la insulina.

Se deben valorar diferencias entre especies, ya que, en los primates, incluido el humano, el metabolismo de los BCAA es menos activo en el hígado en comparación con las ratas (66) (67). Esto se debe a que la actividad de las enzimas catabólicas es mucho más alta en las ratas que en primates así la capacidad para eliminar los alfa cetoácidos de cadena ramificada es mucho mayor. Concretamente, el 83%, 3% y 1% de las BCKD en ratas se expresa en el hígado, músculo esquelético y cerebro respectivamente. Mientras que en los primates el 13%, 54% y 20% se expresa en el hígado, músculo y cerebro respectivamente, por tanto, los mejores modelos para probar las sobredosis de BCAA serían en primates no humanos (68).

Otros aspectos a tener en cuenta

Los Alto nivel de BCAA como consecuencia de IR

Aún queda la duda si el consumo de alimentos ricos en BCAA es capaz de aumentar la IR; o, por el contrario, el aumento de BCAA es una consecuencia posterior de IR. Ya que la acción antiproteolítica de la insulina se encuentra alterada y como consecuencia aumenta el catabolismo de proteínas secundaria a IR (69). No obstante, en el estudio llevado a cabo por

Asghari y colaboradores (70), se describió que una alta ingesta de BCAA está relacionada con un mayor riesgo de IR en adultos con sobrepeso seguidos durante 2,3 años. Otro estudio llevado a cabo por Zhen y colaboradores (71), analizó de forma prospectiva la asociación entre la ingesta a largo plazo de BCAA e incidencia de DM2. La población eran estadounidenses con normopeso y sobrepeso. El estudio mostró una fuerte correlación del consumo de BCAA con un mayor riesgo de DM2. Cabe destacar que la ingesta total de BCAA se asoció positivamente con el IMC e ingesta de proteínas. Sin embargo, no se distinguió claramente si estos efectos eran mediados por los BCAA, proteína total o proteína animal. En contraposición a los resultados anteriores, en el ensayo llevado a cabo por Woo y colaboradores (72), en donde seleccionaron a 12 individuos heterogéneos entre 20 y 60 años de edad, obesos y prediabéticos, no se observaron diferencias significativas para el peso corporal, la masa grasa, masa muscular, IMC, glucosa e insulina plasmática en ayunas y HOMA-IR después de una suplementación con BCAA durante cuatro semanas. Además, el consumo de BCAA no causó un aumento plasmático de BCAA. Sin embargo, como señalan los autores, las concentraciones de BCAA pudieron haber sido afectadas por el microbioma intestinal, ya que las bacterias intestinales son capaces de sintetizar ácidos grasos a partir de AA incluidos los BCAA (73). Adicionalmente, los resultados finales del estudio realizados por Nagata y colaboradores (74) apuntan a que las altas ingestas de BCAA, se asociaron con una disminución del riesgo de diabetes en las mujeres. Mientras que en hombres la ingesta total de BCAA no se asoció significativamente con el riesgo de diabetes después de controlar las covariables. Además, la ingesta más alta de leucina se asoció significativamente con una disminución con el riesgo de diabetes. Curiosamente en otro estudio (75), después de analizar a más de 8000 individuos chinos predispuestos a tener DM2 con normopeso y sobrepeso, se encontró que una mayor ingesta de BCAA y el riesgo de DM2 depende del contexto de patrones dietéticos y no solamente de la ingesta de BCAA.

Modificación de las concentraciones de BCAA por la alimentación

Otro factor importante es si las cantidades de BCAA en la alimentación repercutirá en las concentraciones plasmáticas. Algunos estudios han abordado esta cuestión como el llevado a cabo por Karusheva y colaboradores (76), donde se investigó si una menor ingesta de BCAA mejoraba la sensibilidad a la insulina a corto plazo en sujetos de entre 40 a 60 años con sobrepeso y obesos. Las fuentes de BCAA fueron tanto alimentos disponibles negocios de alimentación como mercados como complementos de aminoácidos. Después de la intervención se encontró que el nivel plasmático basal de BCAA pasó de 507 ± 90 a 422 ± 56 $\mu\text{mol/L}$ representando una disminución del 17%. Además, se encontró una disminución de la secreción de insulina; aumento de la sensibilidad de la insulina postprandial; mayor estimulación de la eficiencia mitocondrial en el tejido adiposo y, por último, se encontraron alteraciones de la composición del microbioma intestinal a favor de bacteroidetes.

Otro estudio con una muestra mayor concluyó que las concentraciones de BCAA está directamente relacionada con el riesgo de sufrir de DM2. Las concentraciones altas de BCAA se relacionaron positivamente con el consumo de legumbres y carnes rojas. Además se mostró que las concentraciones basales de BCAA eran significativamente más altas en hombres que en mujeres. Asimismo, los niveles de BCAA disminuyeron en los participantes que recibieron la intervención (411 ± 113 a $363 \pm 80,5$ nmol/nL) y la mejora de la concentración de BCAA ocurrió independientemente de la pérdida de peso, aunque hubo una mayor disminución en los sujetos con mayor pérdida de peso (77).

Resultados parecidos obtuvieron Ruiz Canela y colaboradores (78), donde se investigó la asociación de cambios a un año en BCAA y aminoácidos aromáticos (AAA) en 892 pacientes

con diabetes tipo 2, con sobrepeso o ligeramente obesos dentro del ensayo PREDIMED. Se concluyó que la intervención con dieta mediterránea + aceite de oliva virgen extra se asoció con reducciones significativas de BCAA después de un año.

En contraposición a estos resultados otro estudio evaluó que una intervención dietética a corto plazo específica modificó modestamente en los niveles de BCAA en ayunas en personas sanas. Los investigadores utilizaron dietas con bajo contenido de BCAA, para ello recurrieron a alimentos vegetales y suplementos exentos de estos aminoácidos, por otro lado, en la dieta alta en BCAA utilizaron alimentos con ser la carne y suplementos con alto contenido de BCAA. Sin embargo, los autores señalan que es posible que la manipulación dietética de BCAA sea más efectiva en personas obesas o con resistencia a la insulina, que se sabe que tienen una desregulación del metabolismo de BCAA (79).

Recientemente, se realizó una intervención dietética isocalórica con restricción de BCAA (-50%) a 12 individuos sanos durante 7 días. Para ello, los participantes siguieron dietas bajas en BCAA a la vez que consumían un suplemento exento de estos aminoácidos. Al final del estudio el valor inicial de BCAA en plasma se redujo significativamente de 437 ± 60 a 217 ± 40 $\mu\text{mol/L}$. De igual manera, hubo una mejoría en la resistencia a la insulina. Cabe mencionar que el número bajo de sujetos y la corta intervención son factores importantes a tener en cuenta para la interpretación de sus resultados (80).

Variabilidad genética

Los estudios del genoma humano (GWAS) están mostrando resultados sobre como la variabilidad genética de cada individuo juega un rol clave en los cambios y efectos de los BCAA plasmáticos. Específicamente, se ha descrito que algunos polimorfismos como el rs1440581 pueden estar relacionados con la resistencia a la insulina (81) En esta línea, se ha descrito que la ingesta aumentada de BCAA está asociada a una mayor predisposición de DM2 cuando la predisposición genética era alta (82). De forma parecida, se encontró que estos aminoácidos son capaces de aumentar el riesgo tanto de DM2 como de hemoglobina glucosilada en pacientes con diabetes incidente con alta susceptibilidad genética para el metabolismo alterado de BCAA (83).

Ejercicio físico

El ejercicio físico puede ser otro factor muy potente para mediar los efectos que los BCAA y sus catabolitos pueden desencadenar en el organismo. El ejercicio físico es capaz de actuar en el ME y afectar en el órgano mayoritario en la regulación del catabolismo de BCAA. Aunque es necesaria más investigación, algunas acciones como la mejora del potencial oxidativo de las mitocondrias puede provocar una mayor eliminación de los intermediarios de los BCAA, mejorando a su vez la RI (84). De igual forma, se ha descrito que el ejercicio físico pone en marcha mecanismos para una eliminación más eficiente de catabolitos derivados de BCAA y acilcarnitinas en el ME a través de la conjugación de glicina en el hígado en personas con obesidad (85).

Conclusión

La evidencia emergente apunta a la gran relevancia que puede desempeñar un alto consumo de BCAA de la dieta en la salud de las personas particularmente con desordenes metabólicos como la resistencia a la insulina. Los niveles altos en plasma de aminoácidos de cadena ramificada conllevan un empeoramiento de salud metabólica, mientras que su limitación

en la ingesta repercute en la mejoría de algunos parámetros como es la homeostasis de la glucosa sanguínea. Es importante recalcar que estos efectos se hacen notorios en personas que presenten una alteración de base, como es el caso de exceso de adiposidad. Por tanto, un patrón dietético donde no solo se cuantifique las proporciones en macronutrientes, sino también la calidad y cantidad de sus unidades funcionales, este caso aminoácidos de cadena ramifica puede ser una terapia a contemplar para combatir las complicaciones asociadas a la obesidad como la resistencia a la insulina. Estudios futuros deberán tener en cuenta variables como ejercicio físico, carga genética, así como también microbiota intestinal, sexo, y patrones de alimentación tanto en la calidad y tipo de proteína como en otros componentes de la dieta que acompañan como las grasas.

Referencias

- (1) Garber AJ. Obesity and type 2 diabetes: which patients are at risk? *Diabetes Obes Metab.* 2012 May;14(5):399-408. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1463-1326.2011.01536.x>
- (2) Reaven GM. Insulin resistance/compensatory hyperinsulinemia, essential hypertension, and cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003 Jun;88(6):2399-403. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2003-030087>
- (3) Hansen TT, Astrup A, Sjödin A. Are Dietary Proteins the Key to Successful Body Weight Management? A Systematic Review and Meta-Analysis of Studies Assessing Body Weight Outcomes after Interventions with Increased Dietary Protein. *Nutrients.* 2021 Sep 14;13(9):3193. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/nu13093193>
- (4) Gil Á. Tratado de nutrición. Tomo 1. Bases fisiológicas y bioquímicas de la nutrición. Medicina contreras (ed.). Madrid: Acción Medica; 2005
- (5) Greco E, Winqvist A, Lee, T. J., Collins, S., Lebovic, Z., Zerbe-Kessinger, T, et al. The role of source of protein in regulation of food intake, satiety, body weight and body composition. *J. Nutr. Health Food Eng.* 2017;6(6):186-193. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.15406/jnhfe.2017.06.00223>
- (6) Huang G, Pencina K, Li Z, Apovian CM, Trivison TG, Storer TW, et al. Effect of Protein Intake on Visceral Abdominal Fat and Metabolic Biomarkers in Older Men With Functional Limitations: Results From a Randomized Clinical Trial. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2021 May 22;76(6):1084-1089. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1093/gerona/glab007>
- (7) El Khoury D, Hwalla N. Metabolic and appetite hormone responses of hyperinsulinemic normoglycemic males to meals with varied macronutrient compositions. *Ann Nutr Metab.* 2010;57(1):59-67. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1159/000317343>
- (8) Rietman A, Schwarz J, Tomé D, Kok FJ, Mensink M. High dietary protein intake, reducing or eliciting insulin resistance? *Eur J Clin Nutr.* 2014 Sep;68(9):973-9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/ejcn.2014.123>
- (9) Ricci G, Canducci E, Pasini V, Rossi A, Bersani G, Ricci E, et al. Nutrient intake in Italian obese patients: relationships with insulin resistance and markers of non-alcoholic fatty liver disease. *Nutrition.* 2011 Jun;27(6):672-6. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nut.2010.07.014>
- (10) Sluijs I, Beulens JW, van der A DL, Spijkerman AM, Grobbee DE, van der Schouw YT. Dietary intake of total, animal, and vegetable protein and risk of type 2 diabetes in the

European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)-NL study. *Diabetes Care*. 2010 Jan;33(1):43-8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.2337/dc09-1321>

(11) Layman DK, Baum JI. Dietary protein impact on glycemic control during weight loss. *J Nutr*. 2004 Apr;134(4):968S-73S. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1093/jn/134.4.968S>

(12) Nair KS, Short KR. Hormonal and signaling role of branched-chain amino acids. *J Nutr*. 2005 Jun;135(6 Suppl):1547S-52S. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1093/jn/135.6.1547S>

(13) Haydar S, Paillot T, Fagot C, Cogne Y, Fountas A, Tutuncu Y, et al. Branched-Chain Amino Acid Database Integrated in MEDIPAD Software as a Tool for Nutritional Investigation of Mediterranean Populations. *Nutrients*. 2018 Oct 1;10(10):1392. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/nu10101392>

(14) Layman DK, Walker DA. Potential importance of leucine in treatment of obesity and the metabolic syndrome. *J Nutr*. 2006 Jan;136(1 Suppl):319S-23S. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1093/jn/136.1.319S>

(15) Doi M, Yamaoka I, Nakayama M, Sugahara K, Yoshizawa F. Hypoglycemic effect of isoleucine involves increased muscle glucose uptake and whole body glucose oxidation and decreased hepatic gluconeogenesis. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2007 Jun;292(6):E1683-93. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1152/ajpendo.00609.2006>

(16) Newgard CB, An J, Bain JR, Muehlbauer MJ, Stevens RD, Lien LF, et al. A branched-chain amino acid-related metabolic signature that differentiates obese and lean humans and contributes to insulin resistance. *Cell Metab*. 2009 Apr;9(4):311-26. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cmet.2009.02.002>

(17) Boirie Y, Dangin M, Gachon P, Vasson MP, Maubois JL, Beaufrère B. Slow and fast dietary proteins differently modulate postprandial protein accretion. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1997 Dec 23;94(26):14930-5. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.94.26.14930>

(18) Dangin M, Boirie Y, Garcia-Rodenas C, Gachon P, Fauquant J, Callier P, et al. The digestion rate of protein is an independent regulating factor of postprandial protein retention. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2001 Feb;280(2):E340-8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1152/ajpendo.2001.280.2.E340>

(19) Harper AE, Miller RH, Block KP. Branched-chain amino acid metabolism. *Annu Rev Nutr*. 1984;4:409-54. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1146/annurev.nu.04.070184.002205>

(20) Stipanuk, Martha H., and Marie A. Caudill. *Biochemical, physiological, and molecular aspects of human nutrition-E-book*. Elsevier health sciences, 2018.

(21) Jahan-Mihan A, Luhovyy BL, El Khoury D, Anderson GH. Dietary proteins as determinants of metabolic and physiologic functions of the gastrointestinal tract. *Nutrients*. 2011 May;3(5):574-603. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/nu3050574>

(22) Brosnan JT, Brosnan ME. Branched-chain amino acids: enzyme and substrate regulation. *J Nutr*. 2006 Jan;136(1 Suppl):207S-11S. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1093/jn/136.1.207S>

(23) Holeček M. Branched-chain amino acids in health and disease: metabolism, alterations in blood plasma, and as supplements. *Nutr Metab (Lond)*. 2018 May 3;15:33. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s12986-018-0271-1>

- (24) Blomstrand E, Eliasson J, Karlsson HK, Köhnke R. Branched-chain amino acids activate key enzymes in protein synthesis after physical exercise. *J Nutr.* 2006 Jan;136(1 Suppl):269S-73S. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1093/jn/136.1.269S>
- (25) Wolfe RR. Branched-chain amino acids and muscle protein synthesis in humans: myth or reality? *J Int Soc Sports Nutr.* 2017 Aug 22;14:30. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s12970-017-0184-9>
- (26) Nie C, He T, Zhang W, Zhang G, Ma X. Branched Chain Amino Acids: Beyond Nutrition Metabolism. *Int J Mol Sci.* 2018 Mar 23;19(4):954. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/ijms19040954>
- (27) Zhang S, Zeng X, Ren M, Mao X, Qiao S. Novel metabolic and physiological functions of branched chain amino acids: a review. *J Anim Sci Biotechnol.* 2017 Jan 23;8:10. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s40104-016-0139-z>
- (28) Tsochatzis EA, Bosch J, Burroughs AK. Liver cirrhosis. *Lancet.* 2014 May 17;383(9930):1749-61. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60121-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60121-5)
- (29) Holecek M, Kandar R, Sispera L, Kovarik M. Acute hyperammonemia activates branched-chain amino acid catabolism and decreases their extracellular concentrations: different sensitivity of red and white muscle. *Amino Acids.* 2011 Feb;40(2):575-84. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s00726-010-0679-z>
- (30) Holeček M. Branched-chain amino acid supplementation in treatment of liver cirrhosis: Updated views on how to attenuate their harmful effects on cataplerosis and ammonia formation. *Nutrition.* 2017 Sep;41:80-85. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nut.2017.04.003>
- (31) Nishitani S, Takehana K, Fujitani S, Sonaka I. Branched-chain amino acids improve glucose metabolism in rats with liver cirrhosis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2005 Jun;288(6):G1292-300. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1152/ajpgi.00510.2003>
- (32) Gluud LL, Dam G, Borre M, Les I, Cordoba J, Marchesini G, et al. Oral branched-chain amino acids have a beneficial effect on manifestations of hepatic encephalopathy in a systematic review with meta-analyses of randomized controlled trials. *J Nutr.* 2013 Aug;143(8):1263-8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3945/jn.113.174375>
- (33) Tsien C, Davuluri G, Singh D, Allawy A, Ten Have GA, Thapaliya S, et al. Metabolic and molecular responses to leucine-enriched branched chain amino acid supplementation in the skeletal muscle of alcoholic cirrhosis. *Hepatology.* 2015 Jun;61(6):2018-29. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/hep.27717>
- (34) Rodney S, Boneh A. Amino Acid Profiles in Patients with Urea Cycle Disorders at Admission to Hospital due to Metabolic Decompensation. *JIMD Rep.* 2013;9:97-104. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1007/8904_2012_186
- (35) Holecek M. Evidence of a vicious cycle in glutamine synthesis and breakdown in pathogenesis of hepatic encephalopathy-therapeutic perspectives. *Metab Brain Dis.* 2014 Mar;29(1):9-17. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s11011-013-9428-9>
- (36) Holecek M, Sprongl L, Tilser I, Tichý M. Leucine and protein metabolism in rats with chronic renal insufficiency. *Exp Toxicol Pathol.* 2001 Apr;53(1):71-6. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1078/0940-2993-00171>

- (37) Garibotto G, Paoletti E, Fiorini F, Russo R, Robaudo C, Deferrari G, et al. Peripheral metabolism of branched-chain keto acids in patients with chronic renal failure. *Miner Electrolyte Metab.* 1993;19(1):25-31.
- (38) Cano NJ, Fouque D, Leverve XM. Application of branched-chain amino acids in human pathological states: renal failure. *J Nutr.* 2006 Jan;136(1 Suppl):299S-307S. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1093/jn/136.1.299S>
- (39) Kovesdy CP, Kopple JD, Kalantar-Zadeh K. Management of protein-energy wasting in non-dialysis-dependent chronic kidney disease: reconciling low protein intake with nutritional therapy. *Am J Clin Nutr.* 2013 Jun;97(6):1163-77. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3945/ajcn.112.036418>
- (40) Scaini G, Jeremias IC, Morais MO, Borges GD, Munhoz BP, Leffa DD, et al. DNA damage in an animal model of maple syrup urine disease. *Mol Genet Metab.* 2012 Jun;106(2):169-74. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ymgme.2012.04.009>
- (41) Frazier DM, Allgeier C, Homer C, Marriage BJ, Ogata B, Rohr F, et al. Nutrition management guideline for maple syrup urine disease: an evidence- and consensus-based approach. *Mol Genet Metab.* 2014 Jul;112(3):210-7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ymgme.2014.05.006>
- (42) Felig P, Marliss E, Cahill GF Jr. Plasma amino acid levels and insulin secretion in obesity. *N Engl J Med.* 1969 Oct 9;281(15):811-6. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM196910092811503>
- (43) Wang TJ, Larson MG, Vasan RS, Cheng S, Rhee EP, McCabe E, et al. Metabolite profiles and the risk of developing diabetes. *Nat Med.* 2011 Apr;17(4):448-53. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/nm.2307>
- (44) White PJ, Lapworth AL, An J, Wang L, McGarrah RW, Stevens RD, et al. Branched-chain amino acid restriction in Zucker-fatty rats improves muscle insulin sensitivity by enhancing efficiency of fatty acid oxidation and acyl-glycine export. *Mol Metab.* 2016 Apr 22;5(7):538-551. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.molmet.2016.04.006>
- (45) She P, Van Horn C, Reid T, Hutson SM, Cooney RN, Lynch CJ. Obesity-related elevations in plasma leucine are associated with alterations in enzymes involved in branched-chain amino acid metabolism. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2007 Dec;293(6):E1552-63. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1152/ajpendo.00134.2007>
- (46) Jachthuber Trub C, Balikcioglu M, Freemark M, Bain J, Muehlbauer M, Ilkayeva O, White PJ, Armstrong S, Østbye T, Grambow S, Gumus Balikcioglu P. Impact of lifestyle Intervention on branched-chain amino acid catabolism and insulin sensitivity in adolescents with obesity. *Endocrinol Diabetes Metab.* 2021 Apr 1;4(3):e00250. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/edm2.250>
- (47) Felig P, Marliss E, Cahill GF Jr. Are plasma amino acid levels elevated in obesity? *N Engl J Med.* 1970 Jan 15;282(3):166. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1056/nejm197001152820315>
- (48) Aronne LJ, Segal KR. Adiposity and fat distribution outcome measures: assessment and clinical implications. *Obes Res.* 2002 Nov;10 Suppl 1:14S-21S. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/oby.2002.184>

- (49) Boden G, Homko C, Barrero CA, Stein TP, Chen X, Cheung P, Fecchio C, Koller S, Merali S. Excessive caloric intake acutely causes oxidative stress, GLUT4 carbonylation, and insulin resistance in healthy men. *Sci Transl Med*. 2015 Sep 9;7(304):304re7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1126/scitranslmed.aac4765>
- (50) Lumeng CN, Saltiel AR. Inflammatory links between obesity and metabolic disease. *J Clin Invest*. 2011 Jun;121(6):2111-7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1172/JCI57132>
- (51) McLaughlin T, Ackerman SE, Shen L, Engleman E. Role of innate and adaptive immunity in obesity-associated metabolic disease. *J Clin Invest*. 2017 Jan 3;127(1):5-13. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1172/JCI88876>
- (52) Khan T, Muise ES, Iyengar P, Wang ZV, Chandalia M, Abate N, Zhang BB, Bonaldo P, Chua S, Scherer PE. Metabolic dysregulation and adipose tissue fibrosis: role of collagen VI. *Mol Cell Biol*. 2009 Mar;29(6):1575-91. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1128/MCB.01300-08>
- (53) Lanthier N, Molendi-Coste O, Horsmans Y, van Rooijen N, Cani PD, Leclercq IA. Kupffer cell activation is a causal factor for hepatic insulin resistance. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2010 Jan;298(1):G107-16. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1152/ajpgi.00391.2009>
- (54) Obstfeld AE, Soguru E, Thearle M, Francisco AM, Gayet C, Ginsberg HN, Ables EV, Ferrante AW Jr. C-C chemokine receptor 2 (CCR2) regulates the hepatic recruitment of myeloid cells that promote obesity-induced hepatic steatosis. *Diabetes*. 2010 Apr;59(4):916-25. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.2337/db09-1403>
- (55) Wu H, Ballantyne CM. Skeletal muscle inflammation and insulin resistance in obesity. *J Clin Invest*. 2017 Jan 3;127(1):43-54. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1172/JCI88880>
- (56) Kim E, Goraksha-Hicks P, Li L, Neufeld TP, Guan KL. Regulation of TORC1 by Rag GTPases in nutrient response. *Nat Cell Biol*. 2008 Aug;10(8):935-45. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/ncb1753>
- (57) Sancak Y, Bar-Peled L, Zoncu R, Markhard AL, Nada S, Sabatini DM. Regulator-Rag complex targets mTORC1 to the lysosomal surface and is necessary for its activation by amino acids. *Cell*. 2010 Apr 16;141(2):290-303. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2010.02.024>
- (58) Saxton RA, Sabatini DM. mTOR Signaling in Growth, Metabolism, and Disease. *Cell*. 2017 Mar 9;168(6):960-976. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2017.02.004>
- (59) Mark H, Peroni O, Kahn B. Adipose-Specific Overexpression of Glut4 Causes Hypoglycemia by Altering Branched-Chain Amino Acid Metabolism. *Diabetes*. 2006. 55;1331-P. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1152/ajpendo.00116.2005>
- (60) Yoon MS. The Emerging Role of Branched-Chain Amino Acids in Insulin Resistance and Metabolism. *Nutrients*. 2016 Jul 1;8(7):405. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/nu8070405>
- (61) Joshi MA, Jeoung NH, Obayashi M, Hattab EM, Brocken EG, Liechty EA, et al. Impaired growth and neurological abnormalities in branched-chain alpha-keto acid dehydrogenase kinase-deficient mice. *Biochem J*. 2006 Nov 15;400(1):153-62. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1042/BJ20060869>

- (62) She P, Reid TM, Bronson SK, Vary TC, Hajnal A, Lynch CJ, et al. Disruption of BCATm in mice leads to increased energy expenditure associated with the activation of a futile protein turnover cycle. *Cell Metab.* 2007 Sep;6(3):181-94. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cmet.2007.08.003>
- (63) Jang C, Oh SF, Wada S, Rowe GC, Liu L, Chan MC, et al. A branched-chain amino acid metabolite drives vascular fatty acid transport and causes insulin resistance. *Nat Med.* 2016 Apr;22(4):421-6. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/nm.4057>
- (64) Shimomura Y, Honda T, Shiraki M, Murakami T, Sato J, Kobayashi H, et al. Branched-chain amino acid catabolism in exercise and liver disease. *J Nutr.* 2006 Jan;136(1 Suppl):250S-3S. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1093/jn/136.1.250S>
- (65) Newgard CB. Interplay between lipids and branched-chain amino acids in development of insulin resistance. *Cell Metab.* 2012 May 2;15(5):606-14. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cmet.2012.01.024>
- (66) Macotela Y, Emanuelli B, Bång AM, Espinoza DO, Boucher J, Beebe K, et al. Dietary leucine--an environmental modifier of insulin resistance acting on multiple levels of metabolism. *PLoS One.* 2011;6(6):e21187. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0021187>
- (67) Hinault C, Mothe-Satney I, Gautier N, Lawrence JC Jr, Van Obberghen E. Amino acids and leucine allow insulin activation of the PKB/mTOR pathway in normal adipocytes treated with wortmannin and in adipocytes from db/db mice. *FASEB J.* 2004 Dec;18(15):1894-6. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1096/fj.03-1409fje>
- (68) Suryawan A, Hawes JW, Harris RA, Shimomura Y, Jenkins AE, Hutson SM. A molecular model of human branched-chain amino acid metabolism. *Am J Clin Nutr.* 1998 Jul;68(1):72-81. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1093/ajcn/68.1.72>
- (69) Luzi L, Castellino P, DeFronzo RA. Insulin and hyperaminoacidemia regulate by a different mechanism leucine turnover and oxidation in obesity. *Am J Physiol.* 1996 Feb;270(2 Pt 1):E273-81. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1152/ajpendo.1996.270.2.E273>
- (70) 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.* 2018 May;10(5):357-364. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/1753-0407.12639>
- (71) 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.* 2016 Oct;45(5):1482-1492. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1093/ije/dyw143>
- (72) 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.* 2019 Jun 1;109(6):1569-1577. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1093/ajcn/nqz024>
- (73) Neis EP, Dejong CH, Rensen SS. The role of microbial amino acid metabolism in host metabolism. *Nutrients.* 2015 Apr 16;7(4):2930-46. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/nu7042930>

- (74) Nagata C, Nakamura K, Wada K, Tsuji M, Tamai Y, Kawachi T. Branched-chain amino acid intake and the risk of diabetes in a Japanese community: the Takayama study. *Am J Epidemiol*. 2013 Oct 15;178(8):1226-32. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1093/aje/kwt112>
- (75) 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*. 2018 Oct;42(5):484-492.e7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcid.2017.12.003>
- (76) 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*. 2019 Nov 1;110(5):1098-1107. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1093/ajcn/nqz191>
- (77) Lamiquiz-Moneo I, Bea AM, Palacios-Pérez C, Miguel-Etayo P, 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*. 2020 Mar 12;9(3):693. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/cells9030693>
- (78) 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*. 2018 Jul;61(7):1560-1571. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s00125-018-4611-5>
- (79) Cavallaro NL, Garry J, Shi X, Gerszten RE, Anderson EJ, Walford GA. A pilot, short-term dietary manipulation of branched chain amino acids has modest influence on fasting levels of branched chain amino acids. *Food Nutr Res*. 2016 Jan 14;60:28592. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3402/fnr.v60.28592>
- (80) 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*. 2020 Dec 30;13(1):95. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/nu13010095>
- (81) Xuan L, Hou Y, Wang T, Li M, Zhao Z, Lu J, et al. Association of branched chain amino acids related variant rs1440581 with risk of incident diabetes and longitudinal changes in insulin resistance in Chinese. *Acta Diabetol*. 2018 Sep;55(9):901-908. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s00592-018-1165-4>
- (82) 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*. 2021 Mar 4;16(1):4. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s12263-021-00684-6>
- (83) Wang W, Liu Z, Liu L, Han T, Yang X, Sun C. Genetic predisposition to impaired metabolism of the branched chain amino acids, dietary intakes, and risk of type 2 diabetes. *Genes Nutr*. 2021 Nov 2;16(1):20. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s12263-021-00695-3>
- (84) Shou J, Chen PJ, Xiao WH. The Effects of BCAAs on Insulin Resistance in Athletes. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*. 2019;65(5):383-389. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3177/jnsv.65.383>
- (85) Glynn EL, Piner LW, Huffman KM, Slentz CA, Elliot-Penry L, AbouAssi H, et al. Impact of combined resistance and aerobic exercise training on branched-chain amino acid turnover,

glycine metabolism and insulin sensitivity in overweight humans. *Diabetologia*. 2015 Oct;58(10):2324-35. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s00125-015-3705-6>

Fecha de recepción: 11/12/2021
Fecha de revisión: 16/12/2021
Fecha de aceptación: 15/02/2022

