



Universidad
Europea
del Atlántico

TFG

**Impacto del consumo de aminoácidos de cadena
ramificada (BCAA) en la Diabetes Mellitus Tipo 2**

Realizado por:

Carlota Tejido Ruiz-Ogarrio

Director del TFG:

Iñaki Elío Pascual

JUNIO 2022

Autorización del/los directores para la presentación y defensa del TFG

2021/2022

x Grado en Nutrición Humana y Dietética.

- Grado en Ciencia y Tecnología de los Alimentos.**
- Grado en Gastronomía.**

Título del trabajo fin de grado

Impacto del consumo de aminoácidos de cadena ramificada (BCAA) en la Diabetes Mellitus Tipo 2.

D/D^a Iñaki Elío Pascual, profesor/a de la **Facultad de Ciencias de la Salud** de la **Universidad Europea del Atlántico**.

AUTORIZA a D/D^a Carlota Tejido Ruiz-Ogarrio, a presentar la propuesta de TRABAJO DE FIN DE GRADO, que será defendida en **español**.

En Santander a ____ de junio de 2022.

Fdo.:

Director/Directora del TFG

Agradecimientos

A mis padres, mi hermana y mi pareja por su apoyo y confianza incondicional y por darme la oportunidad de poder estudiar aquello que me apasiona.

Resumen

Introducción/objetivos: Niveles circulantes elevados de aminoácidos de cadena ramificada (BCAA) han sido descritos como un fuerte factor predictor de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2). Por lo tanto, 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.

Conclusiones: 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.*

Abstract

Introduction/objective: 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.

Conclusions: 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.*

Índice general

CAPÍTULO 1. ESTADO DE LA CUESTIÓN	9
1.1 Introducción	9
1.2 Diabetes Mellitus (DM).....	10
1.2.1 Definición y clasificación	10
1.2.2 Complicaciones agudas y crónicas	12
1.2.3 Epidemiología	13
1.2.4 Diabetes Mellitus Tipo 2 (DM2)	13
1.2.4.1 <i>Tratamiento dietético-nutricional</i>	14
1.3 Aminoácidos de cadena ramificada (BCAA)	15
1.3.1 Ingesta dietética y papel en el organismo	16
1.3.2 Metabolismo de los BCAA.....	17
1.3.2.1 <i>Síntesis de proteínas</i>	17
1.3.2.2 <i>Degradación de BCAA</i>	18
1.4 BCAA circulantes y DM2.....	19
1.4.1 Visión general. Metabólica	19
1.4.2 BCAA y Resistencia a la Insulina (IR)	20
1.4.3 Microbiota Intestinal y BCAA.....	21
1.5 Ingesta dietética de BCAA y DM2.....	22
CAPÍTULO 2. METODOLOGÍA.....	23
CAPÍTULO 3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	25
CAPÍTULO 4. CONCLUSIONES.....	34
CAPÍTULO 5. RECOMENDACIONES	35
CAPÍTULO 6. BIBLIOGRAFÍA.....	36

Índice Tablas

Tabla 1.1 Resumen de criterios diagnósticos diferenciales de la Diabetes Mellitus Tipo 1 (DM1) y Diabetes Mellitus Tipo 2 (DM2).....	10
Tabla 1.2 Elaboración propia de “Resumen de las complicaciones agudas y crónicas más comunes en la DM2.....	11
Tabla 2.1 Términos empleados para realizar la búsqueda bibliográfica.....	22
Tabla 3.1 Características y resultados de los estudios observacionales (transversales, cohortes y casos y controles) que estudian la asociación entre la ingesta dietética de BCAA y DM2.....	29
Tabla 3.2 Características y resultados de los ensayos clínicos aleatorios que estudian la asociación entre la suplementación de BCAA y DM2.....	30
Tabla 3.3 Características y resultados de los ensayos clínicos que estudian el papel de la ingesta dietética de BCAA y riesgo de DM2	31

Índice Figuras

Figura 1.1 Estrategias dietéticas y resultados para el manejo de la DM2.....	14
Figura 1.2 Elaboración propia de una representación gráfica de la contribución (medida en porcentaje) de cada alimento o grupo de alimentos a la ingesta total de BCAA.....	15
Figura 1.3 Elaboración propia del 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	17
Figura 1.4 Las ciencias “ómicas” permiten obtener información sobre el estado y funcionamiento de nuestro organismo a través del estudio de diferentes genes, proteínas y metabolitos.....	18
Figura 3.1 Representación conjunta entre los niveles circulantes de los BCAA (bajos versus altos) y la ingesta dietética de los mismos (baja versus alta).....	26

CAPÍTULO 1. ESTADO DE LA CUESTIÓN

1.1 INTRODUCCIÓN

La Diabetes Mellitus (DM) hace referencia al conjunto de enfermedades metabólicas crónicas en las que se presentan alteraciones en la secreción o acción de la insulina, induciendo uno de los signos más característicos de la enfermedad, la hiperglucemia (1).

Dentro de los diferentes tipos de DM, según confirman numerosas organizaciones (2–4), la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es la más común de todas, representado aproximadamente el 90-95% del total de casos de diabetes. Esta enfermedad se caracteriza por la combinación de la presencia de resistencia a la insulina (RI) y una secreción deficiente de la misma. En este caso, los síntomas característicos de la hiperglucemia (poliuria, polidipsia y polifagia) suelen comenzar lentamente y a menor intensidad que en otros tipos de diabetes, lo que provoca que esta situación se prolongue en el tiempo llegando a cronificarse, y cuyo diagnóstico se produzca cuando ya hayan surgido complicaciones; todo ello hace que el diagnóstico precoz suponga un gran desafío clínico (5).

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) (6), 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) (7–9).

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 (10). Hoy por hoy, se han dedicado numerosas investigaciones (7–9) 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 (11).

Debido a ello, considero necesario resumir y contrastar las diferentes evidencias referentes al efecto que tiene la ingesta de BCAA sobre la salud metabólica y la DM2 y, si el abordaje dietético podría resultar una terapia efectiva para disminuir sus niveles circulantes en sangre.

OBJETIVOS

Objetivo general

Evaluar si una dieta rica en aminoácidos de cadena ramificada (BCAA) supone un riesgo para el desarrollo de Diabetes Mellitus Tipo 2.

Objetivos específicos

- Describir los mecanismos por los cuales niveles circulantes elevados de BCAA promueven la DM2.
- Valorar los efectos que tiene la suplementación de BCAA en el organismo.
- Identificar si la restricción dietética de BCAA podría tener un efecto preventivo en el desarrollo de DM2.

1.2 DIABETES MELLITUS (DM)

1.2.1 Definición y clasificación

La American Diabetes Association (ADA) propuso en 1997 una definición y una clasificación para la Diabetes Mellitus; ambas se mantienen vigentes en la actualidad (1). Por lo tanto, se entiende como Diabetes Mellitus (DM) (1): “un grupo de enfermedades metabólicas caracterizadas por hiperglucemia resultante de defectos en la secreción de insulina, la acción de la insulina o ambos.”

En cuanto a su clasificación, se pueden diferenciar en las siguientes cuatro categorías generales (1,6):

1. **Diabetes Mellitus Tipo 1 (DM1)**, diabetes inmunomediada con destrucción de las células β pancreáticas, resultando en la ausencia total de secreción de insulina.
2. **Diabetes Mellitus Tipo 2 (DM2)**, diabetes que cursa con una deficiencia relativa de secreción de insulina añadido a la resistencia a la misma.
3. **Diabetes Gestacional (GMD)**, surge durante el segundo o tercer trimestre del embarazo, con la condición de que no haber tenido un previo diagnóstico con DM.
4. **Tipos específicos de diabetes**, incluyen otros tipos de diabetes de etiología heterogénea, por ejemplo, defectos monogénicos de las células β del páncreas, entre las que se destaca la diabetes juvenil de inicio en la madurez (MODY); defectos genéticos en la acción de la insulina, enfermedades del páncreas exocrino o diabetes inducida por fármacos o productos químicos entre otras.

Cabe destacar que existe un estadio previo al desarrollo de la diabetes conocido como **pre-diabetes**. Se considera un punto intermedio entre valores glucémicos normales y el desarrollo de la diabetes en el que empieza a estar comprometido el estado metabólico, pero sin presentar síntomas evidentes (12,13).

En la siguiente tabla (*Tabla 1.1*) se muestran resumidos aquellos criterios diagnósticos diferenciales utilizados en la práctica clínica para la DM1 y la DM2; aportando una visión global de la etiología y fisiopatología de la enfermedad (5).

Tabla 1.1 Resumen de criterios diagnósticos diferenciales de la Diabetes Mellitus Tipo 1 (DM1) y Diabetes Mellitus Tipo 2 (DM2) (5).

	DM1	DM2
CAUSAS	Autoinmune	Multifactorial
PREDISPOSICIÓN GENÉTICA	Variable	Variable
PATOGENIA	Deficiencia absoluta de insulina	Resistencia a la insulina y alteración de su secreción
ANTICUERPOS	Si	No
PREVALENCIA ENTRE LOS CASOS DE DIABETES	5 – 10%	90 – 95%

EDAD DE MANIFESTACIÓN TÍPICA	Desde la infancia hasta la edad adulta	Edad adulta (aunque está habiendo un aumento de la incidencia en edades tempranas)
MANIFESTACIONES CLÍNICAS	Marcada poliuria, polidipsia y polifagia, hiperglucemias severas y cetoacidosis	Comienzo silencioso, síntomas poco marcados
COMORBILIDADES	Tiroiditis autoinmune, enfermedad celiaca	Síndrome metabólico (Obesidad, hipertensión arterial y diabetes)
PESO HABITUAL	Normopeso	Sobrepeso y obesidad
TERAPIA PROPUESTA	Insulina	Modificación de los hábitos de vida, antidiabéticos orales e insulina

1.2.2 Complicaciones agudas y crónicas

Gracias a los avances en el tratamiento de la diabetes se ha aumentado la esperanza de vida de las personas con esta enfermedad; de este modo, al vivir más tiempo con la condición y, especialmente, cuando no existe un buen control de la enfermedad, se favorece el desarrollo de las complicaciones asociadas (14). Estas, a su vez, causan grandes costes económicos al sistema sanitario; de hecho, se estima que el coste generado por estos pacientes supone más del doble que aquellos sin complicaciones, lo que se suma a un notable deterioro en la calidad de vida (15).

En la siguiente tabla (*Tabla 1.2*), aparecen resumidas las principales complicaciones encontradas en la DM (16,17).

Tabla 1.2 Elaboración propia de “Resumen de las complicaciones agudas y crónicas más comunes en la DM2 (16,17).

COMPLICACIONES AGUDAS	
Hiperglucemia	
Niveles de glucosa en sangre elevados originados por una deficiencia de insulina	
1. <u>Descompensación hiperglucémica cetoacidótica</u>	Hiperglucemia intensa (<250 mg/dl) que provoca un aumento de la producción de cuerpos cetónicos
2. <u>Descompensación hiperglucémica hiperosmolar</u>	Hiperglucemia asociada a un cuadro de deshidratación e hiperosmolaridad
Hipoglucemia	
Niveles disminuidos de glucosa en sangre causado por fármacos hipoglucemiantes o un desequilibrio entre la ingesta y el ejercicio físico	
COMPLICACIONES CRÓNICAS	
Complicaciones heterogéneas, originadas por un incorrecto control glucémico y metabólico mantenido en el tiempo	
Neuropatía diabética	Problemas de circulación periférica (extremidades inferiores)
Retinopatía diabética	Daños oftalmológicos
Nefropatía diabética	Problemas circulatorios en los riñones

Enfermedad cardiovascular	Principalmente de carácter arteriosclerótico
Otras	Incluyen las enfermedades dentales (periodontitis), infecciosas, complicaciones en el embarazo ...

1.2.3 Epidemiología

En el último informe realizado en 2021 por la Federación Internacional de Diabetes (IDF) sobre la prevalencia de la diabetes y la previsión futura (18) estima que el 10,5% de la población mundial (537 millones de personas) actualmente vive con diabetes. Además, las previsiones futuras apuntan a valores crecientes, alcanzando el 11,3% en 2030 y el 12,2% en 2045. Concretamente, en Europa 1 de cada 11 personas vive con la enfermedad (18).

Otro dato de gran interés que nos facilita este informe (18) es que el 44,7% de la población con diabetes (239,7 millones de personas), lo que corresponde aproximadamente a 1 de cada 2 personas, padecen la enfermedad pero aún no han sido diagnosticadas. En la DM2 es de crucial importancia tener un diagnóstico lo más temprano posible para establecer intervenciones anticipadas que ayuden a evitar o retrasar el desarrollo de la enfermedad y sus complicaciones, las cuales empeoran gravemente la calidad de vida de las personas, además de suponer una carga agregada para los sistemas de salud (14); por ello el diagnóstico precoz de la diabetes supone un gran reto clínico.

1.2.4 Diabetes Mellitus Tipo 2 (DM2)

Como se ha comentado anteriormente, la DM2 es la más frecuente, suponiendo el 90-95% de todos los casos de diabetes (2-4). Su etiología tiene una fuerte base genética, lo cual, sumado a la interacción con factores ambientales, sobre todo los referentes al estilo de vida (obesidad, tabaquismo, sedentarismo...), provocan el progreso de la enfermedad (14).

Uno de los principales factores de riesgo de la DM2 es la obesidad, más concretamente la obesidad abdominal (medida a través del valor antropométrico índice cintura-cadera), la cual favorece el desarrollo de alteraciones metabólicas que resultan en RI (14,19). Por lo tanto, a pesar de la predisposición genética, el desarrollo de la enfermedad en muchos casos se puede prevenir a través de la adopción de hábitos de vida saludables que ayuden a mantener un peso saludable y un óptimo estado de salud (14,20,21).

1.2.4.1 *Tratamiento dietético-nutricional*

Como se ha comentado anteriormente, la terapia nutricional es un componente básico en el abordaje de la DM2. Sus principales objetivos se basan en alcanzar o mantener un peso saludable, asegurar un correcto control glucémico y evitar o prevenir el desarrollo de complicaciones; siempre atendiendo a las necesidades nutricionales personales de cada paciente (22).

Actualmente no existe un consenso claro sobre el patrón alimentario o la proporción óptima de macronutrientes (hidratos de carbono, proteínas y grasas) que han de mantener las personas con DM2; 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.

En un metaanálisis, realizado por Papamichou D. et. al. (23), 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. (24), 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. (25), 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 1.1*).

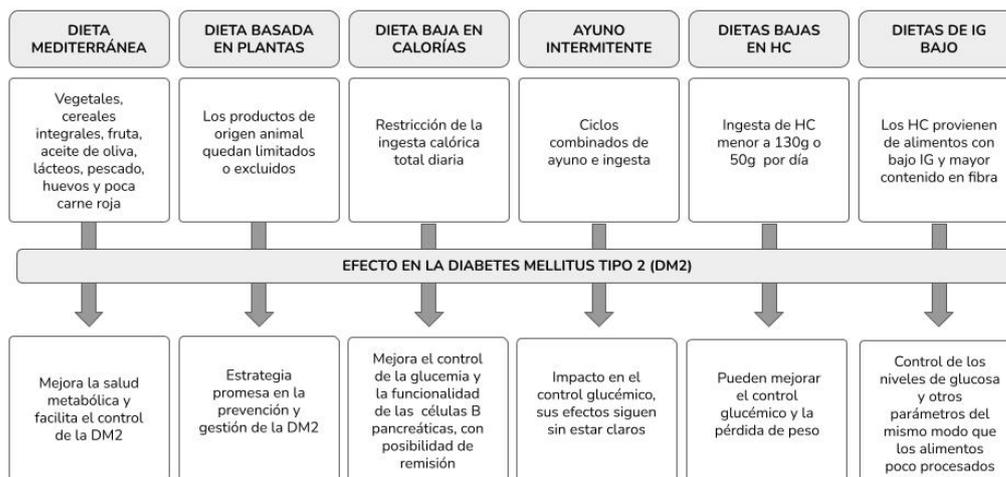


Figura 1.1 Estrategias dietéticas y resultados para el manejo de la DM2 (25).

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 (26). Se respalda su uso principalmente con el enfoque de pérdida de peso; a pesar de ello, este tipo de patrones alimentarios presenta altas tasas de abandono y una adherencia limitada, por lo que su uso a largo plazo resulta inconsistente. Asimismo, no se han demostrado efectos significativos en la mejora del control glucémico (26–29), 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 (30).

En cambio, el uso de la dieta HP para la prevención de los factores de riesgo cardiovascular, comunes en pacientes con DM2, parece prometedor; resultando efectivo para mejoras en el metabolismo lipídico promoviendo la reducción de los niveles de colesterol total, colesterol LDL y triglicéridos (26,28). Por lo tanto, la prescripción de dietas HP debería limitarse a casos definidos y siempre bajo supervisión profesional.

1.3 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 (10).

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 (31); teniendo en consideración que el 80% de estos valores viene determinado por su ingesta y el 20% restante lo determinan los productos de su catabolismo (32).

1.3.1 Ingesta dietética y papel en el organismo

Los BCAA suponen alrededor del 20% del contenido total de proteínas dietéticas (10,33). Los alimentos de consumo habitual que aportan mayor cantidad de estos aminoácidos corresponden a (*Figura 1.2*): proteínas de origen animal (carne y derivados, pescado y productos lácteos) (68,1%), cereales (17,3%) legumbres (4,8%) (34).

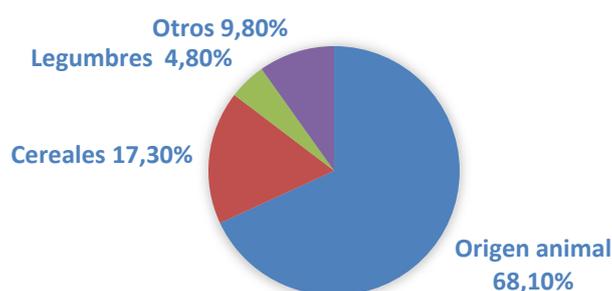


Figura 1.2 Elaboración propia de una representación gráfica de la contribución (medida en porcentaje) de cada alimento o grupo de alimentos a la ingesta total de BCAA (34).

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 (35).

Su suplementación se encuentra muy extendida en el ámbito deportivo, incluso a pesar de la falta de consenso sobre su eficacia. Entre los efectos ergogénicos notificados, destaca su capacidad anticatabólica y anabólica, la disminución de la fatiga central y la disminución de la utilización de glucógeno por el aumento de la lipólisis (36).

Además, desempeñan un papel crucial en el organismo, destacando su labor reguladora del metabolismo proteico y la homeostasis de la glucosa (37,38). A pesar de su esencialidad e importancia en el organismo, los estudios emergentes han sugerido un efecto nocivo de los BCAA en ciertas patologías de origen metabólico o crónico (diabetes, cáncer o enfermedades cardíacas) y en enfermedades neurodegenerativas (Alzheimer) entre otras (33).

A continuación, aparecen detallados los procesos metabólicos de los BCAA y sus funciones en el organismo con el fin de lograr una mayor comprensión del papel que presentan en el organismo.

1.3.2 Metabolismo de los BCAA

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 (33,37,38). 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 a al proceso de síntesis de proteínas, o ser oxidados para mantener el equilibrio ingesta-pérdida de BCAA (10).

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 (39).

1.3.2.1 Síntesis de proteínas

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 (10).

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 (10,33).

1.3.2.2 Degradación de BCAA

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 acetil-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 (33,37).

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 (10). En la siguiente imagen (*Figura 1.2*) aparece representada de manera esquemática todos los procesos comentados anteriormente.

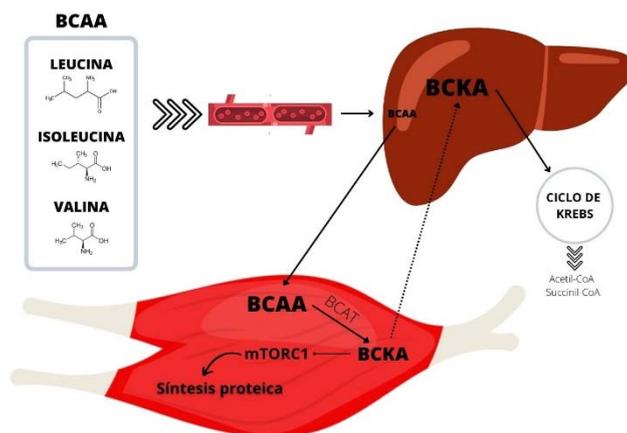


Figura 1.3 Elaboración propia del metabolismo de BCAA, los cuales, tras su ingreso al organismo a través de los alimentos, se destinan tanto para sintetizar proteínas como para degradarse en el ciclo de Krebs obteniendo otros metabolitos secundarios (10,33,37–39).

1.4 BCAA CIRCULANTES Y DM2

1.4.1 Visión general. Metabolómica

En vista a la creciente incidencia de la DM2 y el gran periodo de tiempo que transcurre entre el inicio y el diagnóstico de la patología, acarreando consecuencias notables para la salud; surge la necesidad de identificar nuevos biomarcadores que faciliten un diagnóstico precoz.

Las ciencias “ómicas”, las cuales incluyen la genómica, transcriptómica, proteómica y metabolómica, representan un diseño de organización de los procesos bioquímicos que tienen lugar en el cuerpo humano (*Figura 1.3*). La metabolómica se basa en el estudio del metaboloma (conjunto de metabolitos presentes en una muestra biológica); permitiendo así la identificación de aquellos metabolitos que actúan como biomarcadores en una situación fisiopatológica y, de este modo, ofrecer un tratamiento personalizado y adaptado a las circunstancias (40).

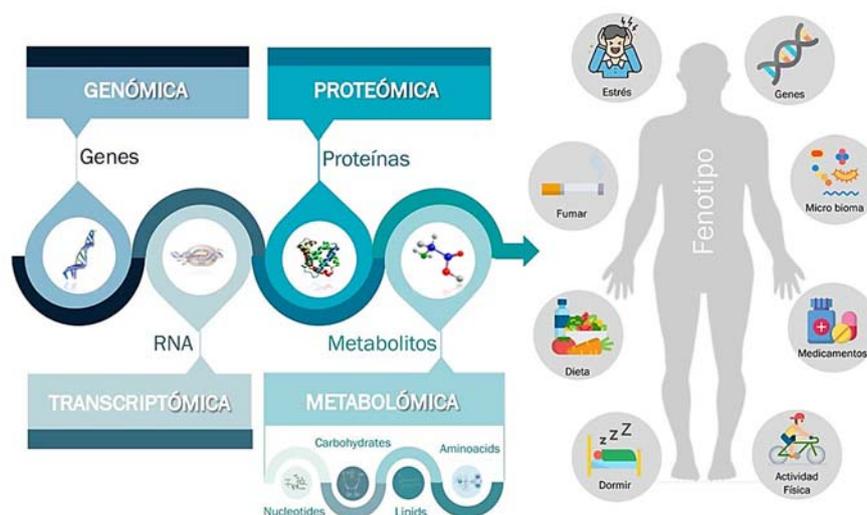


Figura 1.4 Las ciencias “ómicas” permiten obtener información sobre el estado y funcionamiento de nuestro organismo a través del estudio de diferentes genes, proteínas y metabolitos (41).

En la DM2, incluso antes de que esta se manifieste, se producen alteraciones metabólicas. Esto se ve reflejado en diversas variaciones de los metabolitos circulantes, incluidos diferentes aminoácidos, fosfolípidos, ceramidas, acilcarnitinas y triglicéridos, entre otros (8). Destacando el significativo aumento que experimentan los niveles séricos de BCAA, manteniéndose elevados a lo largo de toda la progresión de la enfermedad. Por ende, los BCAA se encuentran entre los principales

biomarcadores que pueden resultar eficaces para la prevención y diagnóstico de la patología (9,42).

1.4.2 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 (43,44). 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 resistencia a la insulina (RI).

La característica más relevante y común en la patología de la DM2 es la resistencia a la insulina (RI); condición en la cual las células dejan de responder adecuadamente a esta hormona, necesiándose 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 (45). 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 (46–48).

A pesar de que se ha nombrado en numerosas ocasiones la correlación existente entre los BCAA y la RI (10,37,38,43,49–51), 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 (37–39,49,51,52). 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 (38,39,50,53).

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 (50) y, por último, se plantea que el primer desencadenante de su incremento surge de la presencia de RI a nivel cerebral (33).

Una revisión reciente (50) 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 (10,33,37,38,51,52) 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 (52).

1.4.3 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...) (54).

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 (54,55).

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 (55).

1.5 INGESTA DIETÉTICA DE BCAA Y DM2

Como se ha comentado anteriormente, la dieta es la principal fuente de BCAA debido a la incapacidad del organismo para sintetizarlos. Por lo tanto, surge la hipótesis de si el aporte dietético elevado de estos aminoácidos podría promover alteraciones en su metabolismo y, finalmente, aumentar las probabilidades de padecer DM2.

La relación de los BCAA dietéticos y la DM2 se trata de una novedosa área de investigación, la cual se encuentra actualmente en gran desarrollo. Por una parte, tanto los estudios observacionales (32,56–61) como los ensayos clínicos (62–69), afirman una correlación positiva entre la cantidad de BCAA ingeridos y la DM2. Del mismo modo, se han realizado algunas revisiones y metaanálisis, las cuales ofrecen una visión íntegra sobre la ingesta de BCAA y su impacto en la salud (11,39,70–73).

Otros estudios observaciones proponen valorar el origen de la proteína dietética, ya que se ha observado que las fuentes proteicas de origen vegetal frente a las de origen animal pueden lograr una reducción en los niveles circulantes de estos aminoácidos y, por lo tanto, podría suponer una estrategia nutricional de prevención para la DM2 (74,75). Conjuntamente, se ha descubierto que aquellos productos con un mayor aporte de BCAA los cuales, concretamente, proceden de alimentos de origen animal (carne, lácteos y pescado), presentan índices insulínicos elevados en comparación con sus índices glucémicos (76); esto indica que no se producirá un pico de glucosa en sangre, pero sí una amplia producción de insulina sin producir hipoglucemia, situación la cual se conoce como hiperinsulinemia desregulada, considerándose una etapa previa a la RI (46).

Por el contrario, se encuentran resultados contradictorios cuando se realiza un protocolo de suplementación con los BCAA, donde se tiende a obtener resultados favorecedores para la salud (77–79). Del mismo modo, se han encontrado resultados contradictorios cuando el factor estudiado es la obesidad; en este escenario, una mayor ingesta o suplementación con BCAA parece tener efectos favorables, promoviendo una mayor pérdida de peso, entre otros factores (73).

Las investigaciones mencionadas anteriormente se analizarán detalladamente en apartados posteriores, con el fin de obtener unos conocimientos globales y objetivos sobre el impacto de la ingesta de BCAA en la fisiopatología de la DM2.

CAPÍTULO 2. METODOLOGÍA

El presente Trabajo de Fin de Grado, se trata de una revisión bibliográfica fundamentada en artículos científicos cuya finalidad es esclarecer si el consumo dietético o suplementación de BCAA supone un riesgo para la DM2.

Para su ejecución, se procedió a la búsqueda bibliográfica de artículos científicos que estudiaran la temática propuesta a través de diferentes bases de datos. Quedaron excluidos aquellos estudios realizados en animales, niños o embarazadas, los reportes de casos y resúmenes o cartas al editor. Además, se ha dado prioridad a aquellos ensayos realizados en humanos, artículos de revisión y metaanálisis. Asimismo, se ha consultado la información pertinente de organismos internacionales de referencia para el desarrollo del marco teórico de la investigación. La búsqueda bibliográfica comenzó en enero de 2022 y, finalizó en abril de 2022.

La base de datos que principalmente ha sustentado este trabajo bibliográfico ha sido PubMed; Cochrane Library y Google académico se utilizaron en menor medida. Se aplicó una estrategia de búsqueda por palabras clave, facilitando la identificación de las investigaciones; estas se ajustaron dependiendo de la sección a desarrollar. A continuación, aparecen representadas las palabras clave utilizadas para cada apartado (*Tabla 2.1.*).

Tabla 2.1 Términos empleados para realizar la búsqueda bibliográfica.

SECCIÓN		PALABRAS CLAVE	SELECCIÓN
Introducción		<i>“Diabetes Mellitus”, “Type 2 Diabetes Mellitus”, “prevalence”, “diagnosis”, “ADA” “IDF”, “branched chain amino acids” y “metabolomics”</i>	11 artículos seleccionados
Diabetes Mellitus (DM)	Definición y clasificación	<i>“ADA”, “Diabetes Mellitus”, “Type 2 Diabetes Mellitus” y “classification”</i>	2 artículos seleccionados
	Complicaciones agudas y crónicas	<i>“Diabetes Mellitus” y “complications”</i>	4 artículos seleccionados
	Epidemiología	<i>“Diabetes Mellitus”, “Type 2 Diabetes Mellitus”, “epidemiology”, “prevalence” e “incidence”</i>	1 artículo seleccionado

	Diabetes Mellitus Tipo 2 (DM2)	<i>"Type 2 Diabetes Mellitus", "aetiology", "risk factors", "treatment", "nutrition", "diet" y "high protein diet"</i>	12 artículos seleccionados
Aminoácidos de cadena ramificada (BCAA)	Introducción	<i>"branched chain amino acids", "leucine", "isoleucine", "valine"</i>	2 artículos seleccionados
	Ingesta dietética y papel en el organismo	<i>"branched chain amino acids", "leucine", "isoleucine", "valine", "diet", "dietetic", "administration and dosage", "standards" "function", "physiology" y "supplementation"</i>	6 artículos seleccionados
	Metabolismo de los BCAA	<i>"branched chain amino acids", "leucine", "isoleucine", "valine", "metabolism", "physiology", "blood", "synthesis" y "mTOR"</i>	1 artículo seleccionado
BCAA circulantes y DM2	Visión general. Metabolómica	<i>"genetics", "branched chain amino acids", "biochemistry", "biomarker" y "Type 2 Diabetes Mellitus"</i>	3 artículos seleccionados
	BCAA y Resistencia a la Insulina (IR)	<i>"branched chain amino acids", "Type 2 Diabetes Mellitus" "hyperinsulinemia" "insulin index" y "insulin resistance"</i>	11 artículos seleccionados
	Microbiota intestinal y BCAA	<i>"branched chain amino acids" y "microbiota"</i>	2 artículos seleccionados
Ingesta dietética de BCAA y DM2		<i>"branched chain amino acids", "leucine", "isoleucine", "valine", "Type 2 Diabetes Mellitus", "dietary intake", "restriction", "supplementation"</i>	24 artículos seleccionados

Seguidamente, aparece detallada la estrategia de búsqueda bibliográfica realizada a través de las diferentes bases de datos:

- 1. Internet.** Se buscó en google información acerca de la actual prevalencia, clasificación, técnicas de diagnóstico, tratamiento y complicaciones de la DM2. Se consultaron documentos de consenso pertenecientes a asociaciones científicas oficiales como la Organización Mundial de la Salud (OMS) y, prioritariamente, asociaciones en materia de diabetes como la Fundación Internacional de la Diabetes (IDF), la Federación Española de Diabetes (FEDE) y la Asociación Americana de Diabetes (ADA). Finalmente, se seleccionaron 5 accesos web y 2 publicaciones de la ADA.
- 2. PubMed.** Esta fue la base de datos que principalmente ha sustentado el trabajo. Quedaron excluidos aquellos artículos que no se ajustasen al tema, aquellos que incluyesen experimentación animal o modelos celulares y los desarrollados en menores de edad. De esta base de datos se seleccionaron 59 artículos de esta

base de datos, entre los cuales se incluyen metaanálisis, revisiones sistemáticas, ensayos clínicos aleatorizados, estudios de casos y control, de cohortes y transversales.

3. **Google académico.** Esta base de datos se usó de manera complementaria para ampliar el rango de búsqueda. Se siguieron los mismos criterios que en la búsqueda realizada en PubMed. Se seleccionó 1 libro y 10 artículos de esta base de datos, entre los cuales se incluyen revisiones sistemáticas, metaanálisis y estudios de cohortes.
4. **Cochrane Library.** Esta fue otra base de datos complementaria en la búsqueda de artículos científicos. Se siguieron los mismos criterios que en la búsqueda realizada en PubMed. Finalmente se seleccionaron 2 ensayos clínicos aleatorizados de esta base de datos.

CAPÍTULO 3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

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.

Por una parte, los estudios observacionales (longitudinales, transversales, cohortes y de casos y controles) cuyas características principales y resultados aparecen representados en la *Tabla 3.1*, 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. Generalmente, una mayor ingesta de BCAA se correlacionó con niveles circulantes mayores de los mismos, sobre todo, si la ingesta procedía de fuentes de proteína animal (56–59,32,60,61,74,75), que junto con otros factores, podría empeorar la fisiopatología asociada a la DM2. Además, esta asociación

pareció significativamente mayor en mujeres que en hombres (56).

Únicamente un metaanálisis (11) 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. El resto de revisiones o metaanálisis (39,71–73) si encontraron una asociación positiva entre un mayor consumo de BCAA dietéticos y DM2. 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.

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 (56,57,75); esto refleja el elevado consumo de este tipo de productos 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 (47).

Análogamente, una 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 (74) 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%.

Wang W. *et. al.* (59) 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 (39). 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 (39,59). Análogamente, en la investigación realizada por Tobías D.K. *et. al.* (60) 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 3.1).

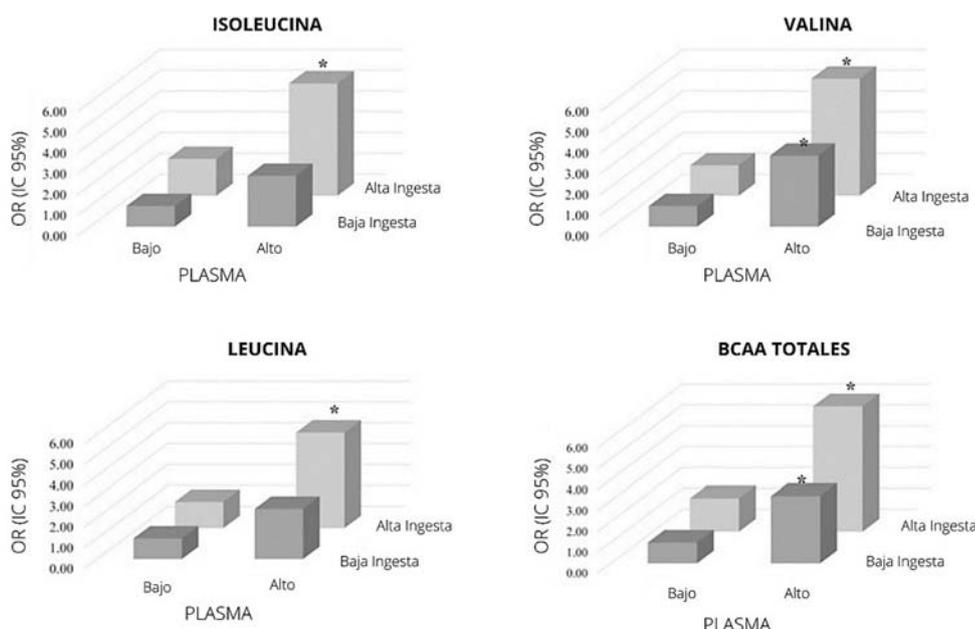


Figura 3.1 Representación conjunta entre los niveles circulantes de los BCAA (bajos versus altos) y la ingesta dietética de los mismos (baja versus alta) (60).

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 (72).

Cuando se estudian las repercusiones que presenta un protocolo de suplementación con BCAA, los ensayos clínicos aleatorizados (77–79) no observaron efectos negativos en el metabolismo de la glucosa ni en la RI (*Tabla 3.2*). Un metaanálisis (73) 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 (62–69) cuyas características y resultados principales aparecen representados en la *Tabla 3.3*, 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 de del índice HOMA-IR.

En términos generales, tras la intervención se mostraron resultados favorecedores en la reducción de los niveles plasmáticos de BCAA, suponiendo una menor incidencia de DM2; a excepción de un estudio (69) 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 (64).

En lo que concierne a los resultados obtenidos de esta manipulación dietética sobre el metabolismo de la glucosa, Asghari G. *et. al.* (32) y Fontana L. *et. al.* (62) 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 (63,64,66,67) y podrían indicar un cierto carácter reversible de esta situación fisiológica.

Debido a la que la obesidad se considera uno de los principales factores de riesgo de la DM2, resulta interesante observar que ocurre con los niveles de BCAA en estos pacientes y cómo responden a las modificaciones dietéticas de los mismos. En este contexto la evidencia científica resulta inconsistente, presentando variedad de resultados contradictorios. Por un lado, se ha encontrado una asociación positiva entre el valor de IMC y BCAA circulantes (61,70), de hecho, se propone que niveles elevados de estos aminoácidos, al mismo tiempo, puedan ser utilizados como marcadores de enfermedad cardiovascular (71). Asimismo, las concentraciones séricas elevadas de BCAA en individuos obesos se revierten con la pérdida de peso, hasta alcanzar unos valores adecuados (70).

Respecto a la ingesta de BCAA y la obesidad, una revisión reciente (70), ha encontrado resultados positivos en la pérdida de grasa cuando se reduce su ingesta; estos resultados se atribuyen a una mayor expresión de la proteína desacoplante UCP1 que, a su vez, produce un aumento de la lipólisis y disminución de la lipogénesis. Igualmente, se ha observado que las dietas enfocadas en la pérdida de peso que mantenían un consumo de proteína promedio (15% de la energía total diaria), tenían un efecto considerable en la reducción de niveles de BCAA circulantes en comparación con aquellas dietas, también enfocadas en la pérdida de peso, con un mayor consumo de proteína diario (25% de la energía total diaria) (65).

Todas estas afirmaciones contrastan con la propuesta que plantean otros estudios, los cuales apoyan que una mayor ingesta de BCAA contribuye a la pérdida de peso y otros factores relacionados con la obesidad. Una revisión (71) y un metaanálisis (73) encontraron una relación inversa entre la ingesta de BCAA y la obesidad, es decir, que a mayor ingesta de BCAA, menor riesgo de DM2. Una posible explicación a esta contrariedad en los resultados, es la importancia del contexto dietético total, en el que se incluyen la calidad nutritiva de los alimentos y la adherencia al patrón propuesto. Además, no podemos olvidar que la obesidad cursa con un estado inflamatorio que deriva en grandes alteraciones a nivel metabólico, entre las que podría encontrarse el metabolismo de los BCAA y, sobre todo, el metabolismo de la glucosa.

Tabla 3.1. Características y resultados de los estudios observacionales (transversales, cohortes y casos y controles) que estudian la asociación entre la ingesta dietética de BCAA y DM2 (32,56–61,74,75).

ESTUDIO	TIPO	AÑO	TIEMPO	N	ESTIMACIÓN INGESTA	RESULTADOS
Elshorbagy A. <i>et. al.</i>	Longitudinal	2017	6 semanas	34	FFQ	Los BCAA en plasma en ayunas disminuyeron y se mantuvieron bajos en todo el periodo de eliminación de las fuentes proteicas animales a excepción del pescado ($p<0,001$).
Merz B. <i>et. al.</i>	Longitudinal	2018	3 años	298	Recordatorio 24h FFQ	El consumo promedio fue en mayor cantidad de proteína de origen animal en comparación con la proteína de origen vegetal. A través de la regresión de rango reducido (RRR), se determinó un patrón dietético habitual (alto en carne, salchichas, huevos y helados, pero bajo en nueces, cereales, champiñones y legumbres) que explicaba aproximadamente el 32,5 % de la variación de BCAA.
Rosseau M. <i>et. al.</i>	Transversal	2019	-	200	FFQ	La ingesta de proteína animal se asoció con la variación de los niveles de BCAA en plasma ($p=0,0002$). Teniendo en cuenta estas observaciones, los niveles de BCAA en plasma reflejan potencialmente el consumo de proteína animal/carne roja. Al analizar por sexo, esta asociación fue significativa en mujeres ($p=0,0164$), pero no en hombres ($p=0,2908$).
Hamaya R. <i>et. al.</i>	Transversal	2022	-	18897	FFQ	Aquellos con un IMC mayor tenían niveles plasmáticos de BCAA un 15% más elevados ($p<0,0001$). Aquellos con mayor cantidad de BCAA en la dieta tenían niveles plasmáticos de los mismos 3,4% más altos ($p<0,0001$).
Isanejad M. <i>et. al.</i>	Cohortes	2017	1 año	62241	FFQ	Un incremento del 20% en la ingesta de carne roja, pescado, aves y carne procesada se asoció con un 3%, 2%, 1% y 3% más de riesgo de T2D, respectivamente.
Asghari G. <i>et. al.</i>	Cohortes	2018	2,3 años	1205	FFQ	Aquellos con una ingesta más alta de BCAA tenían un 59% más de probabilidades de tener riesgo de resistencia a la insulina ($OR=1,59$). Sin embargo, no hubo una asociación significativa entre la ingesta dietética de BCAA y el riesgo de hiperinsulinemia ($OR=0,74$) o disfunción de las células β ($OR=0,82$).

Okekunle A. <i>et. al.</i>	Cohortes	2018	2 años	8824	FFQ	La ingesta total de BCAA en personas con DM2 obtuvieron una asociación positiva de OR=1,00 para los lácteos, OR=1,32 para carne y OR=1,043 para el pescado.
Wang W. <i>et. al.</i>	Cohortes	2021	1 año	868	FFQ	La asociación entre los BCAA de la dieta y la DM2 fueron significativamente positivas en los participantes con alto riesgo genético (OR=2,90), pero fueron negativas con riesgo genético bajo (OR=0,46).
Tobías D.K. <i>et. al.</i>	Casos y controles	2018	3 años	347	FFQ	Las concentraciones de BCAA en la dieta y el plasma se asociaron positivamente con la incidencia de DM2 (OR=4.6). Además, una mayor cantidad de BCAA dietéticos se asoció con la DM2 cuando las concentraciones plasmáticas de estos aminoácidos también eran más altas (OR=6,0), pero no cuando las concentraciones eran más bajas (OR=0,6).

Tabla 3.2 Características y resultados de los ensayos clínicos aleatorios que estudian la asociación entre la suplementación de BCAA y DM2 (77–79).

ESTUDIO	TIPO	AÑO	TIEMPO	N	PAUTA	DOSIS	RESULTADOS
Woo S.L. <i>et. al.</i>	Ensayo clínico aleatorizado	2019	10 semanas	12	GI= 20g BCAA GC= 4g BCAA	1 / día	La suplementación con BCAA disminuyó aproximadamente un 3% el área de glucosa plasmática bajo la curva (AUC) (p=0,08). Asimismo, la insulina plasmática no se vio afectada (p=0,28).
Jacob K. <i>et. al.</i>	Ensayo clínico aleatorizado	2019	12 semanas	19	GI= 2,50g L-Leucina GC= 1,70g L-alanina (placebo)	3 / día	No se observaron efectos significativos en los niveles de insulina sérica o glucosa plasmática el GI en comparación con el GC. Asimismo, la masa magra total aumentó y el porcentaje de grasa corporal disminuyó significativamente para ambos grupos después de la intervención (p<0,01).

Ooi. D.S. <i>et. al.</i>	Ensayo clínico aleatorizado	2021	16 semanas	132	GI1= dieta normo proteica + suplemento 0,1g/kg BCAA GI2= dieta hiperproteica + placebo GC= dieta normo proteica + placebo	1 / día	Todos demostraron reducciones significativas similares en el peso corporal (7,97 %), la masa grasa (13,8 %) y la circunferencia de la cintura (7,27 %). La pérdida de masa magra en el GI1 (4,39 %) tendió a ser menor que en CC (5,39 %) y mayor en comparación con GI2 (3,67 %) (p=0,06). En cambio, la sensibilidad a la insulina y los perfiles metabólicos no difirieron entre los grupos.
-----------------------------	-----------------------------	------	------------	-----	---	---------	---

Tabla 3.3. Características y resultados de los ensayos clínicos que estudian el papel de la ingesta dietética de BCAA y riesgo de DM2 (62–69).

ESTUDIO	AÑO	TIEMPO	N	PAUTA NUTRICIONAL	RESULTADOS
Fontana L. <i>et. al.</i>	2016	2 meses	38	GI (n=19) dieta isocalórica 7-9% de proteína GC (n=19) dieta isocalórica > 50% de proteína	Se observó una disminución significativa en los niveles de glucemia en ayunas (p=0,01) y una duplicación de los niveles de la hormona sensibilizadora de insulina (FGF21) (p=0,003) en el GI; sin cambios en el GC. Se contempló una reducción significativa en los niveles plasmáticos de los BCAA (p<0,01). Además, no hubo niveles deficientes de otros aminoácidos esenciales, a excepción de la lisina.
Zeng Y. <i>et. al.</i>	2016	2 años	526	GI1= 20% G, 15% P y 65% HC GI2=20% G, 25% P y 55% HC GI3= 40%G, 15%P y 45%HC GI4= 40%G, 25%P y 35%HC	Las dietas con un promedio normal de proteínas tenían un efecto más fuerte en la reducción plasmática de los BCAA asociados con la diabetes que las dietas altas en proteínas (p<0,05).

Ruiz-Canela M. <i>et. al.</i>	2018	1 año	663	GI1 (n=213) = dieta mediterránea con AOVE GI2 (n=258) = dieta mediterránea + frutos secos GC (n=192)	La intervención del GI1 se asoció a reducciones significativas en los niveles medios de BCAA en comparación con el GC (p=0,005); sumado a un mayor descenso de los niveles de HOMA-IR en comparación con el GI2 (Desviación estándar de -0,21).
Elshorbagy A. <i>et. al.</i>	2018	28 días	40	Pauta alimentaria con 1250kcal/día por encima de sus requisitos energéticos de referencia	La valina y la isoleucina aumentaron el día 3 y permanecieron elevadas el día 28 (p≤0,002). La infusión de insulina el primer día redujo todos los aminoácidos séricos (p<0,01), pero la realizada el día 28 no produjo modificaciones en los niveles de BCAA.
Prodhan U. <i>et. al.</i>	2018	1 mes	102	GI1 (n=36) = reducir el consumo de lácteos GI2 (n=33) = aumentar el consumo de lácteos GC (n=33) = mantener el consumo de lácteos	La intervención no alteró las concentraciones individuales de AA libres en ningún grupo (p> 0,05). Tampoco hubo alteraciones en el parámetro de HOMA-IR (p> 0,05).
Karusheva Y. <i>et. al.</i>	2019	1 mes	12	GI= dieta restringida en BCAA GC= dieta contenido completo de BCAA	La reducción de la ingesta dietética de BCAA resultó en una disminución del 17% de las concentraciones totales de BCAA circulantes (p<0,001). Además, se vio favorecida la disminución de la secreción de insulina con un aumento de su sensibilidad (p<0,05). También se favorece la eficiencia mitocondrial (p<0,05) y se altera la composición del microbiota intestinal a favor de Bacteroidetes (p<0,05).
Ramzan I. <i>et. al.</i>	2020	1 semana	12	GI= dieta restringida en BCAA GC= dieta contenido completo de BCAA	La dieta restringida en BCAA redujo los niveles circulantes de BCAA en un 50 % (p<0,005) mientras se mantenían las ingestas dietéticas isonitrogenadas e isocalóricas, cumpliendo la dosis diaria recomendada de proteínas. Además a dieta restringida en BCAA redujo marginalmente los niveles de HOMA-IR (p=0,096).
Lamiquiz-Moneo I. <i>et. al.</i>	2020	2 años	266	GI (n=115) = intervención comunitaria sobre el estilo de vida GC (n=151)	Los participantes del G1 mostraron una disminución significativa en los niveles de hemoglobina glicosilada (p=0,011) y BCAA (p<0,001) en comparación con el grupo de control. Los niveles basales de BCAA mostraron correlaciones positivas con la puntuación FINDRISC (p=0,039) y el deterioro de la glucosa (p≤0,001) e IMC (p≤0,001)

CAPÍTULO 4. CONCLUSIONES

Los BCAA son aminoácidos esenciales, por lo tanto, se pueden considerar constituyentes fundamentales de la dieta. Estos desarrollan importantes funciones metabólicas en el organismo, asegurando el correcto funcionamiento de diferentes órganos y tejidos. A pesar de ello, una acumulación excesiva en sangre de BCAA o sus metabolitos se ha correlacionado con diferentes situaciones patológicas, entre las que se destaca la RI característica de la DM2. De este modo, su inclusión como biomarcadores de la DM2 implicaría un gran avance clínico, facilitando así un diagnóstico precoz y estableciendo un abordaje tanto médico como nutricional en consecuencia.

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. Objetivamente, lo más razonable es que ambas coexistan, resultando en un desequilibrio entre su ingreso y eliminación.

Una mayor ingesta de BCAA ha presentado una asociación positiva con la DM2, sobre todo si esta proviene de alimentos de origen animal; del mismo modo, 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.

CAPÍTULO 5. RECOMENDACIONES

Las investigaciones centradas en este tema son relativamente escasas y una gran parte de estas presentan una durabilidad y muestra poco significativas, lo que dificulta la interpretación y obtención de resultados concluyentes. Por ello, de cara a la realización de futuras investigaciones, se propone a la comunidad científica:

- Estandarizar los niveles circulantes de BCAA a partir de los cuales se pueden producir efectos adversos.
- Realizar ensayos clínicos con una muestra y duración significativas.
- Utilizar una muestra poblacional con las mismas condiciones antropométricas (obesidad o normopeso) y presencia o no de DM2.
- Establecer la ingesta mínima necesaria de BCAA.
- Realizar un estudio integral del origen de la disfunción en el catabolismo de los BCAA.
- Valorar la relación presente entre el índice insulínico de los productos ricos en BCAA en el desarrollo de DM2.
- Investigar más a fondo el impacto del origen proteico en el desarrollo de DM2.
- Investigar el impacto de la ingesta dietética de BCAA en la obesidad.

CAPÍTULO 6. BIBLIOGRAFÍA

1. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 1 de julio de 1997;20(7):1183-97.
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. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2021. *Diabetes Care*. 4 de diciembre de 2020;44(Supplement_1):S15-33.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. Neinast M, Murashige D, Arany Z. Branched Chain Amino Acids. *Annu Rev Physiol*. 10 de febrero de 2019;81:139-64.
11. 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.
12. Beulens J, Rutters F, Rydén L, Schnell O, Mellbin L, Hart HE, et al. Risk and management of pre-diabetes. *Eur J Prev Cardiol*. diciembre de 2019;26(2_suppl):47-54.

13. Cai X, Zhang Y, Li M, Wu JH, Mai L, Li J, et al. Association between prediabetes and risk of all cause mortality and cardiovascular disease: updated meta-analysis. *BMJ*. 15 de julio de 2020;370:m2297.
14. Zheng Y, Ley SH, Hu FB. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Nat Rev Endocrinol*. febrero de 2018;14(2):88-98.
15. Afroz A, Alramadan MJ, Hossain MN, Romero L, Alam K, Magliano DJ, et al. Cost-of-illness of type 2 diabetes mellitus in low and lower-middle income countries: a systematic review. *BMC Health Serv Res*. 17 de diciembre de 2018;18(1):972.
16. Ali MK, Pearson-Stuttard J, Selvin E, Gregg EW. Interpreting global trends in type 2 diabetes complications and mortality. *Diabetologia*. 1 de enero de 2022;65(1):3-13.
17. Complicaciones [Internet]. Federación Española de Diabetes FEDE. [citado 2 de marzo de 2022]. Disponible en: <https://fedesp.es/diabetes/complicaciones/>
18. Sun H, Saeedi P, Karuranga S, Pinkepank M, Ogurtsova K, Duncan BB, et al. IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract*. enero de 2022;183:109119.
19. Jayedi A, Soltani S, Motlagh SZ talab, Emadi A, Shahinfar H, Moosavi H, et al. Anthropometric and adiposity indicators and risk of type 2 diabetes: systematic review and dose-response meta-analysis of cohort studies. *The BMJ*. 18 de enero de 2022;376:e067516.
20. Galaviz KI, Weber MB, Straus A, Haw JS, Narayan KMV, Ali MK. Global Diabetes Prevention Interventions: A Systematic Review and Network Meta-analysis of the Real-World Impact on Incidence, Weight, and Glucose. *Diabetes Care*. julio de 2018;41(7):1526-34.
21. Delgado-Velandia M, Gonzalez-Marrachelli V, Domingo-Relloso A, Galvez-Fernandez M, Grau-Perez M, Olmedo P, et al. Healthy lifestyle, metabolomics and incident type 2 diabetes in a population-based cohort from Spain. *Int J Behav Nutr Phys Act*. 27 de enero de 2022;19:8.
22. 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.
23. 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.
24. 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.

25. 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.
26. 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.
27. 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.
28. 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.
29. 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.
30. 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.
31. Rifai N. *Tietz Textbook of Laboratory Medicine*. 7.^a ed. ElServier; 2022.
32. 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.
33. 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.
34. 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*. 1 de octubre de 2018;10(10):1392.
35. 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.
36. Palacios Gil de Antuñano N, Manonelles Marqueta P, Blasco Redondo N, Contreras Fernández C, Franco Bonafonte L, Gaztañaga Aurrekoetxa T, et al. Suplementos nutricionales para el deportista. Ayudas ergogénicas en el deporte. Documento de consenso de la Sociedad Española de Medicina del Deporte. 2019.

37. 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.
38. Holeček M. Why Are Branched-Chain Amino Acids Increased in Starvation and Diabetes? *Nutrients.* octubre de 2020;12(10):3087.
39. 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.
40. Gonzalez-Covarrubias V, Martínez-Martínez E, del Bosque-Plata L. The Potential of Metabolomics in Biomedical Applications. *Metabolites.* 19 de febrero de 2022;12(2):194.
41. MetCore | Uniandes - Acerca de metabolómica [Internet]. [citado 24 de marzo de 2022]. Disponible en: <https://metcore.uniandes.edu.co/es/acerca-de-metabolomica>
42. Izundegui DG, Naylor M. Metabolomics of Type 1 and Type 2 Diabetes: Insights into Risk Prediction and Mechanisms. *Curr Diab Rep.* febrero de 2022;22(2):65-76.
43. 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.
44. 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.
45. Lee SH, Park SY, Choi CS. Insulin Resistance: From Mechanisms to Therapeutic Strategies. *Diabetes Metab J.* enero de 2022;46(1):15-37.
46. 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.
47. 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.
48. 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.
49. 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.
50. 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.

51. Arany Z, Neinast M. Branched Chain Amino Acids in Metabolic Disease. *Curr Diab Rep.* 15 de agosto de 2018;18(10):76.
52. Yoon MS. The Emerging Role of Branched-Chain Amino Acids in Insulin Resistance and Metabolism. *Nutrients.* julio de 2016;8(7):405.
53. 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.
54. 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.
55. 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.
56. 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.
57. 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.
58. 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.
59. 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.
60. 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.
61. 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.
62. 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.
63. 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.

64. 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.
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. 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.
69. Prodhan 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.
70. Xiao F, Guo F. Impacts of essential amino acids on energy balance. *Mol Metab.* marzo de 2022;57:101393.
71. 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.
72. 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.
73. 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.

74. 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.
75. 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.
76. Holt SH, Miller JC, Petocz P. An insulin index of foods: the insulin demand generated by 1000-kJ portions of common foods. *Am J Clin Nutr.* 1 de noviembre de 1997;66(5):1264-76.
77. 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.
78. Jacob KJ, Chevalier S, Lamarche M, Morais JA. Leucine Supplementation Does Not Alter Insulin Sensitivity in Prefrail and Frail Older Women following a Resistance Training Protocol. *J Nutr.* 1 de junio de 2019;149(6):959-67.
79. 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.

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

IMPACT OF BRANCHED CHAIN AMINO ACIDS (BCAA) CONSUMPTION ON TYPE 2 DIABETES MELLITUS

Carlota Tejido Ruiz-Ogarrio

Universidad Europea del Atlántico

INTRODUCCIÓN

DIABETES MELLITUS

Síntomas leves y mantenidos en el tiempo

DIAGNÓSTICO una vez que han surgido complicaciones

90-95% DIABETES MELLITUS TIPO 2 (DM2)

NUEVOS BIOMARCADORES

AMINOÁCIDOS DE CADENA RAMIFICADA (BCAA)

Leucina (Leu)
Isoleucina (Ile)
Valina (Val)

AMINOÁCIDOS ESENCIALES (DIETA)

Gran relevancia a nivel metabólico

Niveles circulantes elevados (580 $\mu\text{mol/L}$) son un fuerte factor predictor de numerosas enfermedades, destacando la DM2.

OBJETIVO FINAL

Evaluar si una dieta rica en aminoácidos de cadena ramificada (BCAA) supone un riesgo para el desarrollo de Diabetes Mellitus Tipo 2.

MÉTODO

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

BASES DE DATOS EMPLEADAS

Pub Med, Google Académico y Cochrane Library

TÉRMINOS DE BÚSQUEDA MÁS EMPLEADOS

"Branched chain amino acids", "Type 2 Diabetes Mellitus", "dietary intake", "restriction"

EXCLUÍDOS

- Modelos animales
- Embarazadas y niños
- Reportes de casos

TIPO DE ESTUDIO	ESTUDIOS SELECCIONADOS
Ensayo clínico	8
Meta-análisis y revisiones	6
Estudio observacional	9

23 estudios seleccionados

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

INGESTA DIETÉTICA

REQUERIMIENTOS MEDIOS DIARIOS

80 mg/kg

68,1% proteína de origen animal

↑ INGESTA = ↑ NIVELES CIRCULANTES = ↑ RIESGO DM2

PATRÓN DIETÉTICO

Elevado consumo de proteína de origen animal

Aumenta los BCAA circulantes
Resistencia a la insulina

DIETA MEDITERRÁNEA, VEGETARIANA Y VEGANA

Disminuye los BCAA circulantes
Mitiga efectos adversos

RESTRICCIÓN SELECTIVA

Control de los BCAA ingeridos

SUPLEMENTOS

Bajo contenido BCAA

Contenido normal BCAA

PROPORCIÓN PROTEICA

15% proteínas totales

> 25% proteínas totales

- ✓ Reducción niveles plasmáticos de BCAA
- ✓ Aumento de los niveles de la hormona sensibilizadora de la insulina (FGF21)
- ✓ No comprometió la ingesta de otros nutrientes esenciales

SUPLEMENTACIÓN

Presentan efectos ergogénicos en el ámbito deportivo

Suplementos BCAA

VS

Ingesta dietética BCAA

- No aumentó los niveles circulantes de BCAA
- No observaron efectos negativos en el metabolismo de la glucosa ni en la resistencia a la insulina

CONCLUSIONES

- ✓ Las alteraciones en el **proceso catabólico** de los BCAA presentan gran influencia en sus niveles circulantes
- ✓ Los efectos de los BCAA no se pueden estudiar de forma aislada sino que deben considerarse parte de una **interacción compleja** de componentes dietéticos
- ✓ El origen de la proteína presenta un importante papel en la ingesta de BCAA



Una mayor ingesta BCAA supone un factor de riesgo DM2



Dietas bajas en BCAA sirven como prevención de la DM2

REFERENCIAS

1. 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.
2. Neinast M, Murashige D, Arany Z. Branched Chain Amino Acids. Annu Rev Physiol. 10 de febrero de 2019;81:139-64.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. 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.