

## [ r e v i s i ó n ]

# Aminoácidos de cadena ramificada como biomarcadores y tratamiento en la sarcopenia del paciente con diabetes *mellitus*

## *Branched-chain amino acids as biomarkers and treatment in sarcopenia of patients with diabetes mellitus*

Celia Chicharro<sup>1,2</sup>, Daniel A. de Luis-Román<sup>3,4</sup> y Zoraida Verde<sup>1,2,5,6</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Bioquímica, Biología Molecular y Fisiología, Universidad de Valladolid, Soria, España. <sup>2</sup>Grupo de Investigación Centro de Estudios Gregorio Marañón, Fundación Ortega-Marañón, Madrid, España. <sup>3</sup>Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Clínico Universitario, Valladolid, España. <sup>4</sup>Centro de Investigación de Endocrinología y Nutrición. Facultad de Medicina, Universidad de Valladolid, Valladolid, España. <sup>5</sup>GIR-Farmacogenética, Genética del Cáncer, Polimorfismos Genéticos y Farmacoepidemiología, Universidad de Valladolid, Valladolid, España. <sup>6</sup>Unidad de Investigación Consolidada de Castilla y León 387

### Cómo citar este trabajo

- Chicharro C, De Luis-Román DA, Verde Z. Aminoácidos de cadena ramificada como biomarcadores y tratamiento en la sarcopenia del paciente con diabetes *mellitus*. *Nutr Clin Med* 2024;18(2):89-100

### Palabras clave

Aminoácidos esenciales de cadena ramificada, sarcopenia, diabetes *mellitus* y biomarcadores.

### >>RESUMEN

La sarcopenia, una afección de la pérdida muscular relacionada con la edad, es cada vez más relevante en personas con diabetes *mellitus* (DM), denominada "sarcopenia diabética". Existe una relación bidireccional entre la DM y la sarcopenia, donde la resistencia a la insulina y la inflamación crónica contribuyen a la pérdida muscular. Se ha investigado el papel de los aminoácidos de cadena ramificada (BCAA) como biomarcadores y tratamiento potencial para esta comorbilidad. Los BCAA, especialmente la leucina, son aminoácidos esenciales para la síntesis de proteínas musculares cuyos niveles plasmáticos se encuentran elevados en personas con diabetes y reducidos en personas mayores con sarcopenia. Se propone que los BCAA podrían ser indicadores de la sarcopenia diabética y su suplementación podrían mejorar la función muscular. Sin embargo, la evidencia sobre la efectividad de la suplementación con BCAA es variada y no concluyente. Aunque algunos estudios sugieren mejoras en la masa y fuerza muscular, otros no encuentran beneficios significativos. Son necesarios más estudios para comprender mejor el papel de los BCAA en la sarcopenia diabética y su potencial terapéutico, así como su interacción con otros nutrientes y la dosis óptima para obtener beneficios clínicos.

*Nutr Clin Med* 2024; 18 (2): 89-100

DOI: 10.7400/NCM.2024.18.2.5134

### Correspondencia

Zoraida Verde Rello  
Email: zoraida.verde@uva.es

Obra bajo Licencia Creative Commons Reconocimiento-  
NoComercial-CompartirIguual 4.0 Internacional.  
Más información:  
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>



## Key words

Branched chain amino-acids, sarcopenia, diabetes mellitus and biomarkers.

## <<ABSTRACT

Sarcopenia, a condition of age-related muscle loss, is increasingly relevant in patients with diabetes mellitus (DM), termed “diabetic sarcopenia.” There is a bidirectional relationship between DM and sarcopenia, where insulin resistance and chronic inflammation contribute to muscle loss. The role of branched-chain amino acids (BCAA) as biomarkers and potential treatment for this comorbidity has been investigated. BCAAs, especially leucine, are essential for muscle protein synthesis and are elevated in diabetic patients and reduced in older individuals with sarcopenia. BCAAs are proposed as indicators of diabetic sarcopenia, and their supplementation could improve muscle function. However, the evidence on the effectiveness of BCAA supplementation is varied and inconclusive. While some studies suggest improvements in muscle mass and strength, others find no significant benefits. Further research is needed to better understand the role of BCAAs in diabetic sarcopenia and their therapeutic potential, as well as their interaction with other nutrients and the optimal dosage for clinical benefits.

*Nutr Clin Med* 2024; 18 (2): 89-100

DOI: 10.7400/NCM.2024.18.2.5134

## >>INTRODUCCIÓN

Actualmente, la sarcopenia está recibiendo una atención creciente en el paciente con diabetes, debido al importante impacto que puede tener en su calidad de vida.

La estrecha relación entre diabetes *mellitus* (DM) y sarcopenia ha dado lugar a la “sarcopenia diabética”, una comorbilidad que se define como la disminución de la fuerza y de la masa muscular que contrasta con la histología y fisiología normales del tejido muscular en personas con DM<sup>1,2</sup>. Por tanto, se puede decir que existe una relación bidireccional entre la DM y la sarcopenia, siendo la sarcopenia tanto causa como consecuencia de la DM<sup>3</sup>.

En particular, la DM tipo 2 se caracteriza por un incremento en la resistencia a la insulina o una reducción en la secreción de esta hormona en la diabetes tipo 1, promoviendo el desarrollo de sarcopenia. Adicionalmente, la resistencia a la insulina durante el proceso de envejecimiento está relacionada con la sarcopenia<sup>4</sup>, la cual supone variaciones significativas en la composición corporal, caracterizadas por un incremento en la grasa visceral y una disminución en la masa muscular esquelética, independientemente de los cambios en el peso corporal. Esta pérdida de masa muscular esquelética se manifiesta cuando la tasa de degradación de proteínas excede a la de síntesis, con un desbalance entre los procesos

anabólicos y catabólicos de las proteínas<sup>2</sup>. Asimismo, la baja masa muscular esquelética se ha asociado con un mayor riesgo de desarrollar DM en comparación con individuos con una masa muscular más alta<sup>3</sup>.

Los mecanismos que se han propuesto para explicar la asociación entre DM y sarcopenia son variados, pero se fundamentan en el estado prolongado de hiperglucemia asociado con la diabetes que resulta en una reducción en la producción de insulina y un aumento en la resistencia a esta, lo cual constituye la base subyacente de la sarcopenia (figura 1). Concretamente, la insulina desempeña un papel clave en la función muscular al facilitar la captación de glucosa y estimular su metabolismo intracelular. Una disminución en la masa muscular conlleva la alteración en el almacenamiento de glucosa, provocando una reducción en la sensibilidad a la insulina. De hecho, se ha observado una marcada disminución en la incorporación de glucosa en el músculo esquelético de individuos con DM<sup>5</sup>. De igual manera, la resistencia a la insulina conlleva una menor síntesis de proteínas, lo que deriva en una disminución de la cantidad de proteínas disponibles para el anabolismo y en un incremento del catabolismo proteico.

Por otro lado, la situación de inflamación crónica presente en la DM también contribuye a la resistencia a insulina y el catabolismo proteico, así como la hiperglucemia fomenta la acumulación

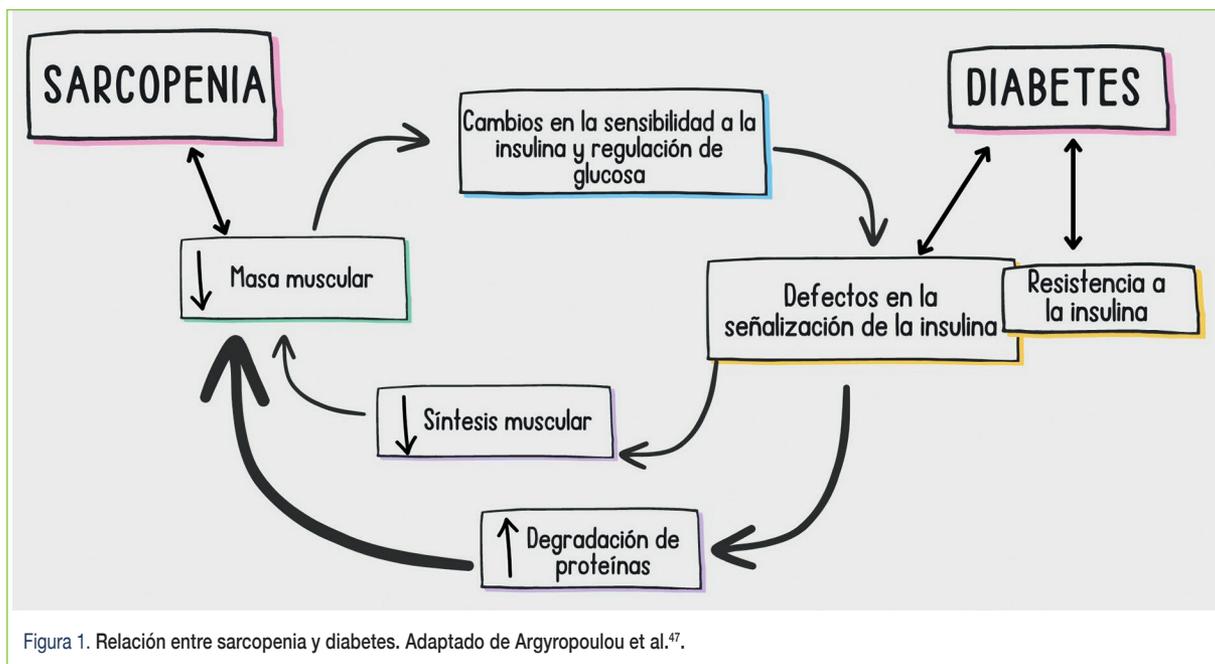


Figura 1. Relación entre sarcopenia y diabetes. Adaptado de Argyropoulou et al.<sup>47</sup>.

de productos finales de glicación avanzada, que favorecen la disminución de la fuerza muscular promoviendo la inflamación y el estrés oxidativo<sup>1,2,6,7</sup>. Con el objetivo de diagnosticar y tratar la sarcopenia diabética, se ha prestado atención a algunos biomarcadores metabólicos, entre los que destacan los aminoácidos esenciales de cadena ramificada (*branched chain amino-acids*, de sus siglas en inglés BCAA). Se ha descrito que las personas con diabetes cuentan con niveles plasmáticos de BCAA elevados en comparación con individuos sanos<sup>8</sup>, mientras que las personas mayores con sarcopenia presentan niveles reducidos en sangre de estos aminoácidos<sup>9,10</sup>. Los estudios que analizan los niveles en sarcopenia diabética son minoritarios<sup>11,12</sup>, debido a que la mayoría han abordado la relación de los BCAA con la DM, o bien, la relación de los BCAA con la sarcopenia. Sin embargo, es crucial considerar la aparente contradicción entre la elevada concentración plasmática de BCAA en personas con diabetes, y los niveles reducidos de estos aminoácidos en personas mayores con sarcopenia.

Este artículo tiene como objetivo revisar la evidencia científica sobre los BCAA como posibles biomarcadores diagnósticos de la sarcopenia en la DM, así como explorar su potencial uso en el tratamiento.

## >> GENERALIDADES DE LOS AMINOÁCIDOS ESENCIALES DE CADENA RAMIFICADA

La valina, leucina e isoleucina conforman los denominados BCAA y se obtienen a partir de alimentos ricos en proteínas, como carne, huevos, lácteos o legumbres, entre otros. Constituyen el 20-25 % de la mayoría de las proteínas dietéticas y alrededor del 35 % de los aminoácidos esenciales de los mamíferos<sup>13,14</sup>. Su proporción varía entre 2:1:1 o 1,6:2,2:1 (leucina:isoleucina:valina)<sup>15</sup>. Entre sus funciones, se citan la de incrementar el contenido mitocondrial en tejidos como el músculo esquelético y el tejido adiposo, mejorando la capacidad oxidativa<sup>16</sup>. Asimismo, se emplean como donantes de grupos amino para sintetizar glutamato en el cerebro<sup>15</sup> y pueden oxidarse a través de la señalización de la proteína quinasa activada por monofosfato de adenosina para generar energía (en forma de trifosfato de adenosina). El carbono procedente de la leucina entra en el ciclo del ácido tricarbóxico o ciclo de Krebs en forma de acetilcoenzima A (acetil-CoA) para eliminarse como dióxido de carbono, mientras que la isoleucina y la valina proporcionan principalmente carbono para la conversión anaplerótica de propionil-CoA en succinil-CoA<sup>17-19</sup> (figura 2). Por último, los BCAA también se relacionan con la síntesis de proteínas (en condiciones anabólicas) a través

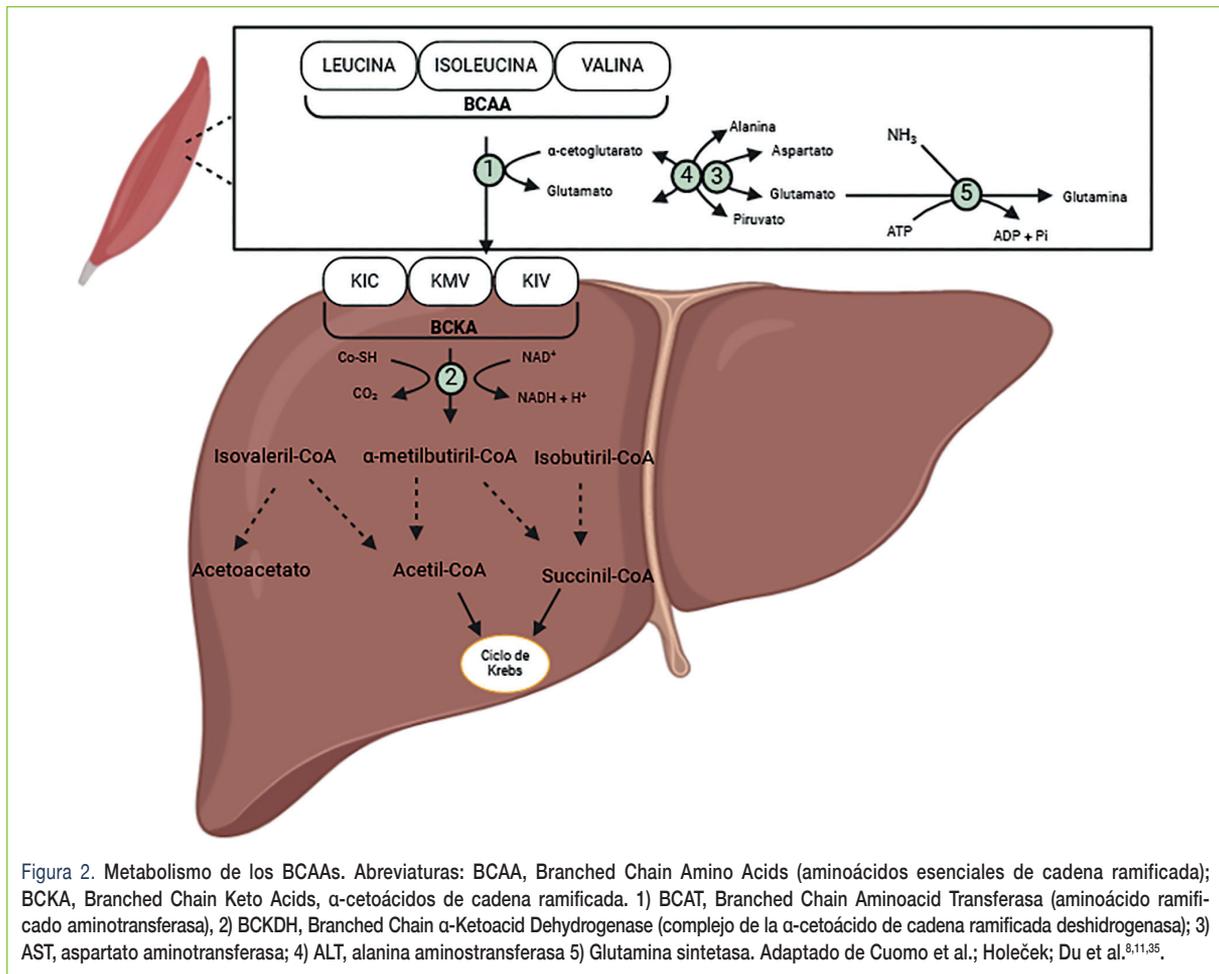


Figura 2. Metabolismo de los BCAAs. Abreviaturas: BCAA, Branched Chain Amino Acids (aminoácidos esenciales de cadena ramificada); BCKA, Branched Chain Keto Acids,  $\alpha$ -cetoácidos de cadena ramificada. 1) BCAT, Branched Chain Aminoacid Transferasa (aminoácido ramificado aminotransferasa), 2) BCKDH, Branched Chain  $\alpha$ -Ketoacid Dehydrogenase (complejo de la  $\alpha$ -cetoácido de cadena ramificada deshidrogenasa); 3) AST, aspartato aminotransferasa; 4) ALT, alanina aminotransferasa 5) Glutamina sintetasa. Adaptado de Cuomo et al.; Holecěk; Du et al.<sup>8,11,35</sup>.

de la activación del complejo de la rapamicina mTOR (*mammalian target of rapamycin*)<sup>16</sup>, siendo la leucina el aminoácido más importante en la activación de esta vía de señalización<sup>20</sup>. mTOR es un mediador central de señalización de la interacción entre aminoácidos e insulina del que existen dos complejos, mTORC1 y mTORC2<sup>21</sup>. Para el presente artículo merece especial interés el mTORC1, que controla el aumento de tamaño de las células en reacción a distintas señales tanto intracelulares como extracelulares, como factores de crecimiento, la energía disponible en la célula, la cantidad de oxígeno presente y la disponibilidad de aminoácidos<sup>8,22</sup>.

Los BCAA, especialmente la leucina, desempeñan una función esencial en la homeostasis de proteínas, ya que activan la señalización de mTORC1 y estimulan la síntesis posprandial de proteínas, además de aumentar la liberación de insulina<sup>23</sup>, debido a la capacidad de activar la secreción de insulina. Particularmente, la leucina

puede activar la enzima glutamato deshidrogenasa en las células  $\beta$  pancreáticas, proporcionando sustratos para el ácido tricarbóxico, como el  $\alpha$ -cetoglutarato (anaplerosis), y alimentando la producción de trifosfato de adenosina. Una cantidad fisiológica de leucina e isoleucina (entre 1 y 2 g/kg) provoca la liberación de insulina, un efecto que decrece con el paso de los años<sup>23</sup>.

## >> METABOLISMO DE LOS AMINOÁCIDOS DE CADENA RAMIFICADA

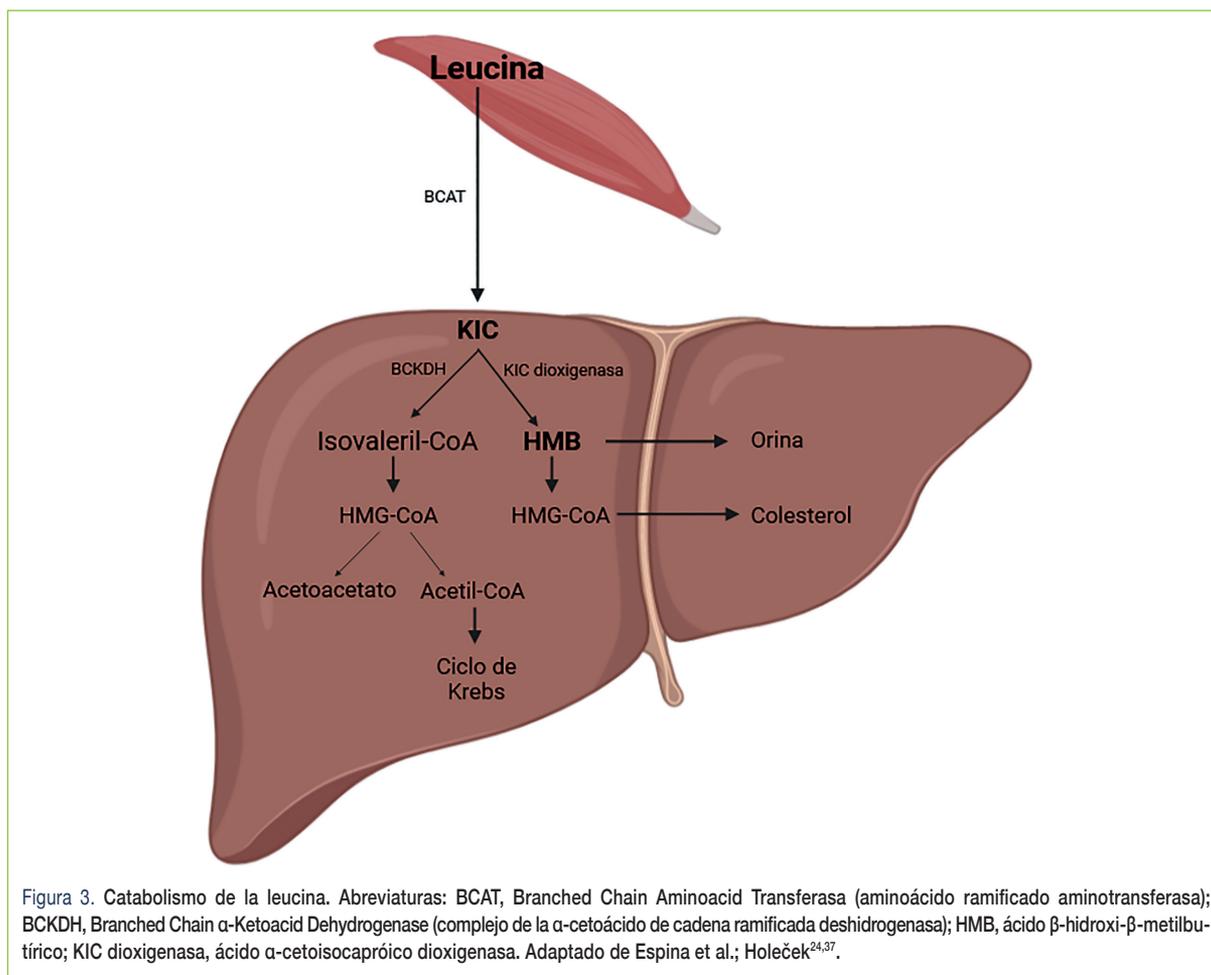
La degradación de los BCAA comienza en el músculo esquelético y no en el hígado, a diferencia del resto de los aminoácidos<sup>13</sup>. Esto es debido a la baja actividad de la enzima aminoácido ramificado aminotransferasa (*branched chain aminoacid transferasa*, de sus siglas en inglés, BCAT), encargada de catalizar el primer paso de degradación de los BCAA en  $\alpha$ -cetoácidos de cadena ramificada (*branched chain ketoacids*, de sus siglas en inglés BCKA).

Concretamente, la leucina se transforma en  $\alpha$ -cetoisocaproato, la valina en  $\alpha$ -cetoisovalerato y la isoleucina en  $\alpha$ -cetometilvalerato (figura 2)<sup>17</sup>. Además, aunque prácticamente todo el  $\alpha$ -cetoisocaproato es descarboxilado posteriormente, se estima que un 5-10 % se metaboliza en un compuesto denominado hidroximetilbutirato (figura 3), con importantes funciones en la síntesis de proteínas mediante la activación de mTOR, de manera más efectiva que la leucina<sup>24,25</sup>. Seguidamente, actúa el  $\alpha$ -cetoácido de cadena ramificada deshidrogenasa (*branched chain  $\alpha$ -ketoacid dehydrogenase*, de sus siglas en inglés BCKDH), enzima responsable del paso limitante en la velocidad del catabolismo de los BCAA. La actividad de BCKDH es alta en el hígado y baja en el músculo, tejido adiposo y cerebro. En el hígado, esta enzima se encarga de transformar los BCKA en productos finales; acetoacetato y acetil-CoA (leucina), propionil-CoA y acetil-CoA (isoleucina) o propionil-CoA (valina)<sup>17,20,26</sup>. En este punto, dichos metabolitos pueden: 1) entrar en el ciclo de

Krebs, o 2) almacenarse en forma de glucógeno o en forma de triglicéridos<sup>13,27</sup>.

### >> DIAGNÓSTICO DE LA SARCOPENIA DIABÉTICA. AMINOÁCIDOS ESENCIALES DE CADENA RAMIFICADA COMO BIOMARCADORES

A pesar de que la sarcopenia es una importante comorbilidad en el contexto de la DM<sup>6</sup>, aún carece de atención en las directrices nacionales e internacionales, lo que dificulta su diagnóstico y seguimiento. Para abordar esta carencia, se ha propuesto desarrollar un algoritmo que se basa en la detección de indicadores de debilidad muscular (sarcopenia probable) y reducción de la masa muscular (sarcopenia confirmada), utilizando técnicas como la dinamometría, la prueba de levantarse de la silla y la medición de la circunferencia de la pantorrilla ajustada por índice de masa corporal<sup>2</sup>. No obstante, aunque estas pruebas son baratas y



sencillas de realizar, presentan inconvenientes, ya que evaluar a un paciente con diabetes únicamente basándose en su índice de masa corporal no es adecuado sin considerar también su composición corporal y su estado proinflamatorio<sup>28</sup>. Esto implica que factores como la distribución de la grasa corporal y la presencia de inflamación sistémica pueden influir significativamente en el riesgo y la progresión de la DM.

A este respecto, resulta clave contar con biomarcadores específicos determinados por técnicas analíticas sólidas que se midan en el organismo y puedan influir o predecir la incidencia de un resultado o patología<sup>29,30</sup>. De esta manera, los niveles plasmáticos de BCAA se han propuesto como marcadores diagnósticos en la DM, debido a que las elevadas concentraciones en sangre de dichos aminoácidos se relacionan con la aparición de la diabetes. De hecho, se ha sugerido que los niveles de BCAA predicen el riesgo de DM tipo 2 hasta 12 años antes de su manifestación<sup>18,31-34</sup>.

### >>POSIBLE PATOGÉNESIS DE LOS NIVELES ELEVADOS DE AMINOÁCIDOS ESENCIALES DE CADENA RAMIFICA E LA DIABETES MELLITUS

En términos generales, se ha postulado que las concentraciones elevadas de BCAA (así como sus metabolitos, los BCKA)<sup>35</sup> activan permanentemente el complejo mTORC1 y S6K1, aumentando la fosforilación de sustratos de los receptores de insulina 1 y 2, e inhibiendo la fosfatidilinositol 3-cinasa<sup>36</sup>, lo que contribuye, en definitiva, a la aparición de DM y al estado de resistencia a la insulina que comúnmente va asociado<sup>17,31</sup>.

No obstante, se han expuesto otras hipótesis para explicar la relación entre niveles elevados de BCAA y DM, como la disminución de la glucólisis y el aumento en la oxidación de ácidos grasos, lo que lleva a una reducción en la transaminación de BCAA y posterior descarboxilación de BCKA, incrementando los niveles de BCAA en tejidos y circulación periférica<sup>11,36,37</sup> (figura 4).

– En primer lugar, la disminución de la glucólisis puede reducir la transaminación de BCAA al disminuir el suministro de piruvato y oxalacetato, limitando el aporte de  $\alpha$ -cetoglutarato necesario para la reacción enzimática de la BCAT, a

través del descenso en la actividad del ciclo de Krebs, así como la disminución de la regeneración de  $\alpha$ -cetoglutarato a partir de glutamato en las reacciones de las transaminasas (alanina aminotransferasa y aspartato aminotransferasa).

– En segundo lugar, el aumento en la oxidación de ácidos grasos puede disminuir el catabolismo de BCAA debido a que en la oxidación de ácidos grasos se genera un exceso de dinucleótido de nicotinamida y adenina (NADH), que inhibe las enzimas productoras de NADH del ciclo de Krebs, disminuyendo el aporte de  $\alpha$ -cetoglutarato para la enzima BCAT. Ese exceso de NADH también puede inhibir la BCKDH, así como la producción aumentada de derivados de acil-CoA (por la mayor oxidación de ácidos grasos). Además, debido al aumento de oxidación de ácidos grasos, se forman acilcarnitinas y acil-CoA, disminuyendo el flujo de BCKA a través de la BCKDH.

– En tercer lugar, el estrés oxidativo y la resistencia a la insulina como consecuencia de la DM, conllevan una función mitocondrial deteriorada, con una disminución de la actividad de las enzimas involucradas en el catabolismo de BCAA y un flujo disminuido del ciclo de Krebs.

Otros posibles mecanismos que se han barajado para tratar de explicar las concentraciones elevadas de BCAA en sangre periférica se relacionan con la función del músculo esquelético, aunque presentan menor grado de evidencia<sup>11,18,19,35,36,38</sup>:

– Dado que la actividad de la BCAT en el hígado es mínima, el aumento del catabolismo de proteínas hepáticas como consecuencia de la DM deriva en un aumento de la liberación de BCAA a la circulación periférica. Sin embargo, se cree que estas alteraciones hepáticas del catabolismo de BCAA no explicarían las concentraciones plasmáticas aumentadas de BCAA en la DM, ya que, si las funciones del músculo no están alteradas, este debería ser capaz de eliminar eficientemente el exceso de aminoácidos.

Este punto es de especial interés en el caso de que existiera una pérdida de masa muscular y función muscular (sarcopenia).

El músculo esquelético no solo es el principal sitio de catabolismo de BCAA, sino también el tejido predominante para la eliminación de



covalentemente a la CoA), puede actuar como sustrato gluconeogénico promoviendo el flujo de ácidos grasos al músculo esquelético y acumulándose las especies lipídicas intermediarias que promueven la resistencia a la insulina<sup>13,14,17,18</sup>.

Con todo lo comentado anteriormente, parece lógico pensar que, si los BCAA son responsables de la resistencia a la insulina, una disminución de sus concentraciones plasmáticas podría relacionarse con una mejora en la sensibilidad a la insulina<sup>23</sup>, pero aún no está claro si una reducción dietética de los BCAA (al ser estos aminoácidos esenciales y depender de la fuente dietética) podría revertir la resistencia a la insulina<sup>39</sup>, ya que existe una compleja relación entre los niveles endógenos y niveles plasmáticos de BCAA, así como la función que desempeñan en estado posprandial y en ayuno es distinta. Mientras que en el primer caso los BCAA sirven como sustratos para la síntesis de proteínas, en el segundo caso son catabolizados para la obtención de energía<sup>13</sup>. No obstante, en algún estudio se ha visto que la limitación de la ingesta de BCAA en personas con DM tipo 2 se traduce en una reducción de BCAA en sangre periférica que se asocia con un incremento en los niveles plasmáticos de FGF-21, un péptido hormonal inducido por el ayuno y el estrés metabólico que controla la utilización de sustratos energéticos<sup>40</sup>.

## >> TRATAMIENTO EN LA SARCOPENIA DIABÉTICA. SUPLEMENTACIÓN CON AMINOÁCIDOS ESENCIALES DE CADENA RAMIFICADA

Actualmente, no se cuenta con un enfoque específico para la prevención de la sarcopenia en personas con DM, pero se recomiendan intervenciones como cambios en la dieta, aumento de la actividad física y el uso de medicamentos<sup>1</sup>. Particularmente, se ha visto que un mayor asesoramiento nutricional reduce el riesgo de sarcopenia<sup>41</sup>.

Este se basa en preservar la masa magra, priorizando el consumo de proteína de alta calidad (entre 1,2-1,5 g/kg/día), como las proteínas de origen animal, por contener mayor cantidad de aminoácidos esenciales, y concretamente, de BCAA. En este sentido, los BCAA se han planteado como un suplemento dietético eficaz para los cambios metabólicos relacionados<sup>4</sup> con la pérdida de masa muscular esquelética. Sin embargo,

hasta el momento no contamos con niveles plasmáticos de referencia de BCAA para el mantenimiento de la masa muscular. Además, no está claro si el consumo insuficiente de proteínas en la dieta es responsable de las concentraciones reducidas de BCAA en la sangre<sup>10,42</sup>.

En principio, se pensaba que la elevación de BCAA era consecuencia de un aumento en la ingesta proteica, pero estudios epidemiológicos han señalado que el incremento en los niveles plasmáticos de BCAA se debe a un consumo mayor de hidratos de carbono y no de proteínas<sup>43</sup>, ya que una dieta con alto aporte de proteína animal o vegetal no aumenta la resistencia a la insulina<sup>39,43</sup>, probablemente porque se catabolizaría, al contrario de lo que ocurre con los otros grupos de macronutrientes (almacén en forma de glucógeno en el músculo y en forma de triglicéridos en el tejido adiposo)<sup>17</sup>. Por ello, en personas con resistencia a la insulina, se recomienda disminuir la ingesta de hidratos de carbono<sup>28</sup>.

Un factor principal que contribuye a la pérdida de la masa muscular y fuerza muscular relacionada con la edad es la capacidad disminuida para aumentar la síntesis de proteínas musculares esqueléticas en respuesta a la alimentación. Este fenómeno se conoce como “resistencia anabólica”. Incrementar la ingesta de proteínas puede contrarrestar esta resistencia anabólica, así como el aporte de leucina<sup>42</sup>. Los BCAA, y especialmente la leucina, activan la vía del mTOR, lo que promueve la biogénesis mitocondrial<sup>12</sup> aumentando así la resistencia oxidativa<sup>44,45</sup>, lo que potencia la síntesis de proteínas musculares, reprimiendo la degradación proteica<sup>46</sup>. Sin embargo, es necesario que exista una cantidad de aminoácidos suficiente disponible en el músculo esquelético para que la insulina estimule la formación de proteínas musculares<sup>45</sup>. Asimismo, la ausencia de insulina conduciría a la degradación de las proteínas musculares. Como también sabemos que la hiperglucemia puede contribuir a la pérdida de masa muscular, resulta clave mantener un equilibrio adecuado de proteínas y aminoácidos, así como controlar los niveles de glucosa en sangre, para la preservación óptima del tejido muscular en personas con diabetes tipo 2<sup>47</sup>.

De acuerdo con varios autores<sup>48,49</sup>, aunque la leucina por sí sola puede contribuir a una respuesta anabólica mejorada y, en consecuencia, aumentar la masa muscular, todos los aminoácidos esenciales

y no esenciales son necesarios para estimular la síntesis de proteínas musculares<sup>50</sup>.

Además, gracias a las características insulino-tropicas de la leucina, es posible incrementar la disponibilidad de aminoácidos para sintetizar proteínas musculares (promoviendo el aumento de la masa muscular), así como incrementar la respuesta de insulina por parte de las células musculares (debido a la secreción de péptido similar al glucagón tipo 1), mejorando la captación de glucosa<sup>42</sup>. De esta manera, se ha observado que la suplementación de leucina no solo podría revertir la sarcopenia en personas con diabetes, sino también mejorar su sensibilidad a la insulina<sup>25</sup>.

Diversos autores han estudiado el empleo de suplementos de leucina<sup>51,52</sup> y de BCAA<sup>53,54</sup> en sarcopenia sin diabetes. Se recomienda la suplementación de leucina de 3 g asociada con 25-30 g de proteína en las tres comidas principales para la población anciana<sup>42,55</sup>. En términos generales, la evidencia ha demostrado que la administración de leucina o proteínas enriquecidas con leucina (de 1,2 a 6 g de leucina al día) mejora la fuerza muscular y el contenido de masa magra, y disminuye la fragilidad<sup>51</sup> en adultos ancianos<sup>52</sup>.

En la revisión sistemática realizada por Martínez-Arnau<sup>52</sup>, se analizaron 23 estudios sobre los efectos de la suplementación con leucina en la sarcopenia (sin diabetes), de los cuales 13 fueron ensayos aleatorios controlados con placebo en participantes de 61 a 87 años. En muchos de ellos, se administraba junto a los BCAA la vitamina D, y en otros estudios, el suplemento era proteína de suero (con grandes cantidades de leucina y otros aminoácidos). Seis de 16 estudios mostraron un aumento en la fuerza muscular, mientras que 10 de 16 estudios confirmaron un aumento en la masa muscular.

Por otro lado, un ensayo controlado aleatorizado realizado en España en adultos mayores ( $n = 42$ )<sup>56</sup>, demostró que la administración de 6 g/día de leucina durante 13 semanas, en comparación con el placebo, mejoraba algunos parámetros relacionados con la sarcopenia (fuerza de los músculos respiratorios, velocidad de paso, etc.). Adicionalmente, otro estudio puso de manifiesto<sup>57</sup> que la suplementación de BCAA (3,6 g de polvo de BCAA enriquecido dos veces al día durante 5 semanas) proporcionaba mejoras en ciertos aspectos de la función muscular (velocidad de la mar-

cha, dinamometría, etc.) en individuos mayores con sarcopenia y pre-sarcopenia (sin diabetes). Sin embargo, estos efectos beneficiosos se desvanecieron tras transcurrir algunos meses. Estos trabajos parecen sugerir que la suplementación tanto con leucina como con BCAA podría ayudar al mantenimiento de la masa muscular.

En el caso opuesto, diversos autores han publicado resultados contrarios a los anteriores. Woo *et al.*<sup>43</sup> señalaron que la suplementación a base de BCAA no conlleva un aumento en los niveles circulantes de los mismos, de lo que se deriva que su consumo dietético no causaría una elevación en individuos con resistencia a la insulina. Asimismo, Gielen *et al.*<sup>50</sup> concluyeron que la suplementación de leucina mejoró la masa muscular en personas con sarcopenia sin diabetes, pero no en sujetos mayores sanos. Además, parece ser que la suplementación con proteína de suero (aporte de aminoácidos esenciales) no aumenta la masa ni la fuerza muscular.

Los estudios sobre la conexión entre BCAA y el síndrome asociado con el envejecimiento, como la sarcopenia, a menudo llegan a conclusiones contradictorias acerca de los beneficios de la suplementación con BCAA<sup>58</sup>. Particularmente, la diversidad de los estudios hace que sea difícil llegar a conclusiones definitivas o alcanzar un acuerdo sobre la dosis exacta administrada<sup>51</sup>.

En definitiva, aunque la inclusión de BCAA como componente esencial de la ingesta proteica se relaciona con mejoras en la función muscular en adultos mayores, los efectos de los BCAA en la síntesis de proteínas y, en consecuencia, en el desarrollo muscular, están condicionados por un adecuado consumo dietético de proteínas y aminoácidos, y no por el uso exclusivo de BCAA de forma aislada<sup>58</sup>.

En este marco de ideas, sería interesante contar en España con bases de datos de composición de alimentos en las que se detallan las cantidades de leucina, isoleucina o valina presentes en los alimentos, ya que únicamente se presentan las proteínas totales<sup>59</sup>. Por esta razón, en Italia se ha elaborado una tabla que recopila todos los alimentos ricos en leucina, gracias a la combinación de las bases de datos de alimentos más relevantes, CREA y BDA<sup>60,61</sup>.

Finalmente, cabe añadir que los suplementos de BCAA por sí solos no parecen ser efectivos para

tratar la sarcopenia, pero cuando se consumen dentro de una dieta rica en proteínas, como parte de un suplemento de aminoácidos fortificado o junto con un suplemento de proteínas, se observan mejoras en la función muscular en individuos mayores<sup>13,62</sup>.

## >>CONCLUSIONES

Los artículos publicados en los últimos años sugieren que las concentraciones elevadas de BCAA y sus metabolitos son predictivos del desarrollo de la DM, concretamente de la DM tipo 2. Asimismo, el estudio de biomarcadores metabólicos, entre los que destacan los aminoácidos y particularmente los BCAA, se presentan como herramientas útiles para un mejor diagnóstico, tratamiento y seguimiento de diversas enfermedades, y mejor gestión clínica del paciente. Por ello, resulta de interés contar con técnicas analíticas que permitan la evaluación cualitativa y cuantitativa de los biomarcadores, seguido de la interpretación y evaluación de los resultados obtenidos.

## >>BIBLIOGRAFÍA

1. Hashimoto Y, Takahashi F, Okamura T, Hamaguchi M, Fukui M. Diet, exercise, and pharmacotherapy for sarcopenia in people with diabetes. *Metabolism*. 2023;155585. DOI: 10.1016/j.metabol.2023.155585
2. Román DDL, Gómez JC, García-Almeida JM, Vallo FG, Rolo GG, Gómez JLL, et al. Diabetic Sarcopenia. A proposed muscle screening protocol in people with diabetes. *Rev Endocr Metab Disord*. 2024;25(4):651-61. DOI: 10.1007/s11154-023-09871-9
3. Mesinovic J, Zengin A, De Courten B, Ebeling PR, Scott D. Sarcopenia and type 2 diabetes mellitus: a bidirectional relationship. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2019;12:1057-72. DOI: 10.2147/DMSO.S186600
4. Yao H, Li, K, Wei J, Lin Y, Liu Y. The contradictory role of branched-chain amino acids in lifespan and insulin resistance. *Front Nutr*. 2023;10:1189982. DOI: 10.3389/fnut.2023.1189982
5. Nishikawa H, Fukunishi S, Asai A, Yokohama K, Ohama H, Nishiguchi S, et al. Sarcopenia, frailty and type 2 diabetes mellitus. *Mol Med Rep*. 2021;24(6):1-8. DOI: 10.3892/mmr.2021.12494
6. Wen CY, Lien ASY, Jiang YD. Sarcopenia in elderly diabetes. *J Diabetes Investig*. 2022;13(6):944-6. DOI: 10.1111/jdi.13752
7. Purnamasari D, Tetraswi EN, Kartiko GJ, Astrella C, Husam K, Laksmi PW. Sarcopenia and Chronic Complications of Type 2 Diabetes Mellitus. *Rev Diabet Stud*. 2022;18(3):157-65. DOI: 10.1900/RDS.2022.18.157
8. Cuomo P, Capparelli R, Iannelli A, Iannelli D. Role of branched-chain amino acid metabolism in type 2 diabetes, obesity, cardiovascular disease and non-alcoholic fatty liver disease. *Int J Mol Sci*. 2022;23(8):4325.
9. Ter Borg S, Luiking YC, Van Helvoort A, Boirie Y, Schols JMGA, De Groot CPGM. Low levels of branched chain amino acids, eicosapentaenoic acid and micronutrients are associated with low muscle mass, strength and function in community-dwelling older adults. *J Nutr Health Aging*. 2019;23(1):27-34. DOI: 10.1007/s12603-018-1108-3
10. Ottestad I, Ulven SM, Øyri LK, Sandvei KS, Gjevestad GO, Bye A, et al. Reduced plasma concentration of branched-chain amino acids in sarcopenic older subjects: A cross-sectional study. *Br J Nutr*. 2018;120(4):445-53. DOI: 10.1017/S0007114518001307
11. Holeček M. The role of skeletal muscle in the pathogenesis of altered concentrations of branched-chain amino acids (valine, leucine, and isoleucine) in liver cirrhosis, diabetes, and other diseases. *Physiol Res*. 2021;70(3):293. DOI: 10.33549/physiolres.934648
12. Manders RJ, Little JP, Forbes SC, Candow DG. Insulinotropic and muscle protein synthetic effects of branched-chain amino acids: potential therapy for type 2 diabetes and sarcopenia. *Nutrients*. 2012;4(11):1664-78. DOI: 10.3390/nu4111664

Aunque la relación entre los BCAA y la sarcopenia en personas con diabetes es un área activa de investigación, aún no se han establecido una causa y efecto definitivos, ya que también se ha planteado la hipótesis de que la DM en sí misma puede conducir a niveles elevados de BCAA. Por ello, se necesitan más estudios para comprender completamente la asociación y los mecanismos subyacentes.

En cuanto a la suplementación con BCAA en la sarcopenia del paciente con diabetes, no se puede inferir una relación causal directa entre la suplementación de BCAA y los beneficios, ya que los diferentes estudios emplean suplementos ricos en varios aminoácidos u otros nutrientes. Por tanto, se necesitan más estudios de intervención con mayor tamaño muestral a fin de poder establecer conclusiones definitivas sobre el posible efecto terapéutico derivado de la suplementación con BCAA.

## Conflicto de interés

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses aplicable al presente texto.

13. Dimou A, Tsimihodimos V, Bairaktari E. The critical role of the branched chain amino acids (BCAAs) catabolism-regulating enzymes, branched-chain aminotransferase (BCAT) and branched-chain  $\alpha$ -keto acid dehydrogenase (BCKD), in human pathophysiology. *Int J Mol Sci.* 2022;23(7):4022. DOI: 10.3390/ijms23074022
14. Shimomura Y, Kitaura Y. Physiological and pathological roles of branched-chain amino acids in the regulation of protein and energy metabolism and neurological functions. *Pharmacol Res.* 2018;133:215-7. DOI: 10.1016/j.phrs.2018.05.014
15. Le Couteur DG, Solon-Biet SM, Cogger VC, Ribeiro R, de Cabo R, Raubenheimer D, et al. Branched chain amino acids, aging and age-related health. *Ageing Res Rev.* 2020;64:101198. DOI: 10.1016/j.arr.2020.101198
16. Gannon NP, Schnuck JK, Vaughan RA. BCAA metabolism and insulin sensitivity—dysregulated by metabolic status? *Mol Nutr Food Res.* 2018;62(6):1700756. DOI: 10.1002/mnfr.201700756
17. Bifari F, Nisoli E. Branched-chain amino acids differently modulate catabolic and anabolic states in mammals: a pharmacological point of view. *Br J Pharmacol.* 2017;174(11):1366-77. DOI: 10.1111/bph.13624
18. Arany Z, Neinast M. Branched chain amino acids in metabolic disease. *Curr Diab Rep.* 2018;18:1-8. DOI: 10.1007/s11892-018-1048-7
19. Gojda J, Cahova M. Gut microbiota as the link between elevated BCAA serum levels and insulin resistance. *Biomolecules.* 2021;11(10):1414. DOI: 10.3390/biom11101414
20. 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;8:1-12. DOI: 10.1186/s40104-016-0139-z
21. Bar-Peled L, Sabatini DM. Regulation of mTORC1 by amino acids. *Trends Cell Biol.* 2014;24(7):400-6. DOI: 10.1016/j.tcb.2014.03.003
22. Yoon MS. The emerging role of branched-chain amino acids in insulin resistance and metabolism. *Nutrients.* 2016;8(7):405. DOI: 10.3390/nu8070405
23. De Bandt JP, Coumoul X, Barouki R. Branched-chain amino acids and insulin resistance, from protein supply to diet-induced obesity. *Nutrients.* 2022;15(1):68. DOI: 10.3390/nu15010068
24. Espina S, Sanz-Paris A, Bernal-Monterde V, Casas-Deza D, Arbonés-Mainar JM. Role of Branched-Chain Amino Acids and Their Derivative  $\beta$ -Hydroxy- $\beta$ -Methylbutyrate in Liver Cirrhosis. *J Clin Med.* 2022;11(24):7337. DOI: 10.3390/jcm11247337
25. Maykish A, Sikalidis AK. Utilization of hydroxyl-methyl butyrate, leucine, glutamine and arginine supplementation in nutritional management of sarcopenia—implications and clinical considerations for type 2 diabetes mellitus risk modulation. *J Pers Med.* 2020;10(1):19. DOI: 10.3390/jpm10010019
26. Lv X, Zhou C, Yan Q, Tan Z, Kang J, Tang S. Elucidating the underlying mechanism of amino acids to regulate muscle protein synthesis: effect on human health. *Nutrition.* 2022;103:111797. DOI: 10.1016/j.nut.2022.111797
27. Lo EKK, Felicianna XJH, Zhan Q, Zeng Z, El-Nezami H. The emerging role of branched-chain amino acids in liver diseases. *Biomedicines.* 2022;10(6):1444. DOI: 10.3390/biomedicines10061444
28. De Luis Román D, Garrachón Vallo F, Carretero Gómez J, López Gómez JJ, Tarazona Santabalbina FJ, Guzmán Rolo G, et al. La masa muscular disminuida en la diabetes de tipo 2. Una comorbilidad oculta que debemos tener en cuenta. *Nutr Hosp.* 2023;40(1). DOI: 10.20960/nh.04468
29. World Health Organization. Biomarkers and risk assessment: concepts and principles. *Environmental Health Criteria* 155. Geneva: World Health Organization; 1993.
30. International Programme on Chemical Safety (IPCS), INCHEM. *Environmental Health Criteria 222: Biomarkers in Risk Assessment: Validity and Validation.* Geneva: World Health Organization; 2001.
31. Holeček M. Branched-chain amino acids in health and disease: metabolism, alterations in blood plasma, and as supplements. *Nutr Metab.* 2018;15:1-12. DOI: 10.1186/s12986-018-0271-1
32. Newgard CB, An J, Bain JR, Muehlbauer MJ, Stevens RD, Lie, 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;9(4): 311-26. DOI: 10.1016/j.cmet.2009.02.002
33. Nie C, He T, Zhang W, Zhang G, Ma X. Branched chain amino acids: beyond nutrition metabolism. *Int J Mol Sci.* 2018;19(4):954. DOI: 10.3390/ijms19040954
34. 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;17(4):448-53. DOI: 10.1038/nm.2307
35. Du C, Liu WJ, Yang J, Zhao SS, Liu HX. The role of branched-chain amino acids and branched-chain  $\alpha$ -keto acid dehydrogenase kinase in metabolic disorders. *Front Nutr.* 2022;9:932670. DOI: 10.3389/fnut.2022.932670
36. Holeček M. Why are branched-chain amino acids increased in starvation and diabetes? *Nutrients.* 2020;12(10):3087. DOI: 10.3390/nu12103087
37. Holeček M. Role of impaired glycolysis in perturbations of amino acid metabolism in diabetes mellitus. *Int J Mol Sci.* 2023;24(2):1724. DOI: 10.3390/ijms24021724
38. Shou J, Chen PJ, Xiao WH. The effects of BCAAs on insulin resistance in athletes. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo).* 2019;65(5):383-9. DOI: 10.3177/jnsv.65.383
39. 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;110(5):1098-107. DOI: 10.1093/ajcn/nqz191

40. Longo VD, Anderson RM. Nutrition, longevity and disease: From molecular mechanisms to interventions. *Cell*. 2022;185(9):1455-70. DOI: 10.1016/j.cell.2022.04.002
41. Chan LC, Yang YC, Lin HC, Wahlqvist ML, Hung YJ, Lee MS. Nutrition counseling is associated with less sarcopenia in diabetes: A cross-sectional and retrospective cohort study. *Nutrition*. 2021;91:111269. DOI: 10.1016/j.nut.2021.111269
42. Rondanelli M, Nichetti M, Peroni G, Faliva MA, Naso M, Gasparri C, et al. Where to find leucine in food and how to feed elderly with sarcopenia in order to counteract loss of muscle mass: practical advice. *Front Nutr*. 2021;7:622391. DOI: 10.3389/fnut.2020.622391
43. 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;109(6):1569-77. DOI: 10.1093/ajcn/nqz024
44. Cochet C, Belloni G, Buondonno I, Chiara F, D'Amelio P. The role of nutrition in the treatment of sarcopenia in old patients: from restoration of mitochondrial activity to improvement of muscle performance, a systematic review. *Nutrients*. 2023;15(17):3703. DOI: 10.3390/nu15173703
45. Velázquez-Alva MC, Irigoyen-Camacho ME, Zepeda-Zepeda MA, Lazarevich I, Arrieta-Cruz I, D'Hyver C. Sarcopenia, nutritional status and type 2 diabetes mellitus: A cross-sectional study in a group of Mexican women residing in a nursing home. *Nutr Diet*. 2020;77(5):515-22. DOI: 10.1111/1747-0080.12551
46. Rondanelli M, Aquilani R, Verri M, Boschi F, Pasini E, Perna S, et al. Plasma kinetics of essential amino acids following their ingestion as free formula or as dietary protein components. *Aging Clin Exp Res*. 2017;29:801-5. DOI: 10.1007/s40520-016-0605-7
47. Argyropoulou D, Geladas ND, Nomikos T, Paschalis V. Exercise and nutrition strategies for combating sarcopenia and type 2 diabetes mellitus in older adults. *J Funct Morphol Kinesiol*. 2022;7(2):48. DOI: 10.3390/jfmk7020048
48. Wilkinson DJ, Hossain T, Hill DS, Phillips BE, Crossland H, Williams J, et al. Effects of leucine and its metabolite  $\beta$ -hydroxy- $\beta$ -methylbutyrate on human skeletal muscle protein metabolism. *J Physiol*. 2013;591(11):2911-23. DOI: 10.1113/jphysiol.2013.253203
49. Wolfe RR. Branched-chain amino acids and muscle protein synthesis in humans: myth or reality? *J Int Soc Sports Nutr*. 2017;14:1-7. DOI: 10.1186/s12970-017-0184-9
50. Gielen E, Beckwée D, Delaere A, De Breucker S, Vandewoude M, Bautmans I. Nutritional interventions to improve muscle mass, muscle strength, and physical performance in older people: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. *Nutr Rev*. 2021;79(2):121-47. DOI: 10.1093/nutrit/nuaa011
51. Amasene M, Cadenas-Sánchez C, Echeverría I, Sanz B, Alonso C, Tobalina I, et al. Effects of resistance training intervention along with leucine-enriched whey protein supplementation on sarcopenia and frailty in post-hospitalized older adults: preliminary findings of a randomized controlled trial. *J Clin Med*. 2021;11(1):97. DOI: 10.3390/jcm11010097
52. Martínez-Arnau FM, Fonfría-Vivas R, Cauli O. Beneficial effects of leucine supplementation on criteria for sarcopenia: a systematic review. *Nutrients*. 2019;11(10):2504. DOI: 10.3390/nu11102504
53. Mori T, Yoshioka K. Quick and effective improvement of leucine enriched dietary supplement on malnutrition in acute stroke patients receiving enteral tube feeding. *BMC Emerg Med*. 2020;20:1-11. DOI: 10.1186/s12873-020-00351-w
54. Ikeda T, Morotomi N, Kamono A, Ishimoto S, Miyazawa R, Kometani S, et al. The effects of timing of a leucine-enriched amino acid supplement on body composition and physical function in stroke patients: a randomized controlled trial. *Nutrients*. 2020;12(7):1928. DOI: 10.3390/nu12071928
55. Bauer J, Biolo G, Cederholm T, Cesari M, Cruz-Jentoft AJ, Morley JE, et al. Evidence-based recommendations for optimal dietary protein intake in older people: a position paper from the PROT-AGE Study Group. *J Am Medical Dir Assoc*. 2013;14(8):542-59. DOI: 10.1016/j.jamda.2013.05.021
56. Martínez-Arnau FM, Fonfría-Vivas R, Buigues C, Castillo Y, Molina P, Hoogland AJ, et al. Effects of leucine administration in sarcopenia: a randomized and placebo-controlled clinical trial. *Nutrients*. 2020;12(4):932. DOI: 10.3390/nu12040932
57. Ko CH, Wu SJ, Wang ST, Chang YF, Chang CS, Kuan TS, et al. Effects of enriched branched-chain amino acid supplementation on sarcopenia. *Aging (Albany NY)*. 2020;12(14):15091. DOI: 10.18632/aging.103576
58. Mellen RH, Giroto OS, Marques EB, Laurindo LF, Grippa PC, Mendes, CG, et al. Insights into pathogenesis, nutritional and drug approach in sarcopenia: a systematic review. *Biomedicines*. 2023;11(1):136. DOI: 10.3390/biomedicines11010136
59. Gora MC, Hurtado MC, Pascual VC. Análisis comparativo de tablas y bases de datos de composición de alimentos incluidas en la red EuroFIR. *Revista del Comité Científico de la AESAN*. 2021;34:103-27.
60. IEO. BDA. Banca Dati di Composizione degli Alimenti per studi epidemiologici in Italia. 2015. Disponible en: <http://www.bda-ieo.it>
61. CREA. AlimentiNUTrizione - Ricerca per alimento. 2019. Disponible en: <https://www.alimentinutrizione.it/tabelle-nutrizionali/ricerca-per-alimento>
62. Buondonno I, Sassi F, Carignano G, Dutto F, Ferreri C, Pili FG, et al. From mitochondria to healthy aging: the role of branched-chain amino acids treatment: MATeR a randomized study. *Clin Nutr*. 2020;39(7):2080-91. DOI: 10.1016/j.clnu.2019.10.013