



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

**“SUPLEMENTACIÓN CON AMINOÁCIDOS DE CADENA RAMIFICADA EN
CONDICIONES PATOLÓGICAS.”**

TRABAJO MONOGRÁFICO DE ACTUALIZACIÓN.

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

QUÍMICO DE ALIMENTOS

PRESENTA

PONCIANO RAFAEL GALVÁN HUITRÓN



MÉXICO, CD.MX

AÑO 2018



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE: LUCÍA CORNEJO BARRERA

VOCAL: ARGELIA SÁNCHEZ CHINCHILLAS

SECRETARIO: TANIA GÓMEZ SIERRA

1er. SUPLENTE: ADRIANA VEGA PÉREZ

2° SUPLENTE: ANA LAURA OCAMPO HURTADO

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA: FACULTAD DE QUÍMICA, EDIFICIO A.

ASESORA DEL TEMA: M. EN C. LUCÍA CORNEJO BARRERA

SUSTENTANTE: PONCIANO RAFAEL GALVÁN HUITRÓN

ÍNDICE

	PÁGINA
1. INTRODUCCIÓN	1
2. OBJETIVO	4
3. ASPECTOS SOCIOECONÓMICOS	5
3.1. POLÍTICAS SOCIALES.....	5
3.2. CONDICIONES DE MERCADO Y CONSUMO.....	5
4. MARCO REGULATORIO	8
4.1. ANTECEDENTES	8
4.2. DEFINICIÓN Y LEGISLACIÓN.....	8
4.3. DOCUMENTACIÓN	10
4.4. INGREDIENTES	10
4.5. ETIQUETADO	10
4.6. EXPORTACIÓN	11
4.7. PUBLICIDAD DE SUPLEMENTOS ALIMENTICIOS	11
5. AMINOÁCIDOS DE CADENA RAMIFICADA	13
5.1. DEFINICIÓN	13
5.2. PROPIEDADES, ESTRUCTURA Y COMPOSICIÓN QUÍMICA.....	13
5.3. ABSORCIÓN Y METABOLISMO	14
5.4. SENSORES DE AMINOÁCIDOS DE CADENA RAMIFICADA.....	15
5.5. ENFERMEDADES METABÓLICAS	17
6. APLICACIÓN Y EFECTOS DE AMINOÁCIDOS DE CADENA RAMIFICADA	18
6.1. DIAGNÓSTICO, TRATAMIENTO Y SUPLEMENTO	18
6.2. EFECTOS BENÉFICOS	18
6.3. EFECTOS ADVERSOS	18
7. ESTUDIOS QUE DESCRIBEN LOS EFECTOS DE LOS AMINOÁCIDOS DE CADENA RAMIFICADA	20
7.1. <i>BCAA´s asociados a neurotoxicidad</i>	20
7.2. <i>BCAA´s asociados a resistencia a la insulina</i>	23
7.3. <i>BCAA´s asociados a la respuesta metabólica</i>	27
7.4. <i>BCAA´s asociados a la lesión isquémica e insuficiencia cardíaca</i>	29
7.5. <i>BCAA´s asociados a la lesión hepática</i>	35
7.6. <i>BCAA´s asociados al ejercicio de alta intensidad</i>	43

8. DISCUSIÓN	53
9. CONCLUSIONES.....	63
10. BIBLIOGRAFÍA.....	64

1. INTRODUCCIÓN

Conforme han cambiado los estilos de vida de las personas se han modificado sus hábitos alimenticios, en la actualidad la malnutrición es uno de los mayores obstáculos al que se enfrenta la comunidad mundial, esta condición afecta directamente a una de cada tres personas y representa pérdidas anuales del 10 % del PIB ^[1]. La malnutrición es el resultado de diversos factores que interactúan entre sí tales como la asequibilidad y acceso a alimentos (que promuevan una adecuada nutrición), acceso a servicios preventivos y curativos, educación, cambios ambientales y sociales, escaso desarrollo económico e inestabilidad política.

La malnutrición se presenta de manera contrastante mientras que hay una epidemia de sobrepeso y obesidad a consecuencia de la falta de actividad física y la alta ingesta de alimentos altamente energéticos, mientras que otro sector de la población sufre de falta de nutrimentos. Es decir, de una población de 7.000 millones de personas 800 millones padecen de carencias nutricionales, 2 mil millones tienen déficits de micronutrimentos y otros 2.000 millones tienen obesidad o sobrepeso ^[1]. Ante el resultado de esta situación mundial, se han elaborado diferentes estrategias y objetivos nutricionales, aunque se han observado avances en los últimos años, aún no se han logrado.

En México, esta paradoja alimentaria es muy clara, mientras 7 de cada 10 adultos tienen sobrepeso u obesidad, el 18% de menores en todo el país enfrentan problemas de bajo peso, baja talla o emaciación ^[2]. Los niveles actuales de sobrepeso y obesidad en la población mexicana representan una amenaza a la sustentabilidad del sistema de salud, por su asociación con las enfermedades crónicas no transmisibles como enfermedades cardiovasculares, diabetes mellitus tipo 2, trastornos del aparato locomotor y algunos tipos de cáncer (endometrio, mama, ovario, próstata, hígado, vesícula biliar, riñón y colon). Así como, por el uso de recursos especializados y de mayor tecnología que imponen a los servicios de salud altos costos para su atención.

La interacción entre la economía y la salud se evidencia a través del impacto que tiene el sistema de salud como condicionante del bienestar de la población, como determinante de la productividad del trabajo y en la formación de capital humano. La Organización para la Cooperación y Desarrollo Económicos (OCDE) reporta que el 43.5% de los egresos hospitalarios son por enfermedades no transmisibles, además una persona con sobrepeso presenta mayor ausentismo laboral y gasta 25% más en servicios de salud ^[3].

El incremento de dichas enfermedades ha obligado al gobierno, organizaciones no gubernamentales, sociedad civil, y al sector privado a tomar medidas contra la actual situación. El gobierno federal en conjunto con la Secretaría de Salud ha implementado medidas regulatorias como “La Estrategia Nacional para la Prevención y Control del Sobrepeso, la Obesidad y la Diabetes”, relacionadas con la publicidad y el etiquetado de alimentos y bebidas no alcohólicas. Otra de las medidas adoptadas fueron el Impuesto Especial Sobre Producción y Servicios (IEPS), que se aplica a los alimentos procesados con un alto contenido energético por porción y el retiro de la publicidad de mercancías no saludables en horarios infantiles.

Sin embargo, estas medidas adoptadas no han conseguido cambios significativos, la diabetes mellitus sigue siendo la principal causa de muerte en el país, la prevalencia tuvo un leve incremento de 9.2% en 2012 a 9.4% en 2016 ^[2]. De acuerdo con el Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI), entre 2006 y 2015 han fallecido un millón 716 mil 985 personas por cuatro causas directamente asociadas a la obesidad: diabetes mellitus, isquemias del corazón y enfermedades hipertensivas.

Respecto a la responsabilidad individual es indispensable tener acceso a un modo de vida saludable, es decir, tener actividad física periódica y opciones alimentarias más saludables disponibles y asequibles. El reconocimiento de la relación entre la salud con la esperanza de vida y su vinculación directa con la alimentación se ha

convertido en un estilo de vida para preservar la salud mediante tres vías principalmente: alimentación adecuada, actividad física periódica y la suplementación.

Debido a la gran demanda de suplementos alimenticios, competencia del mercado y a la necesidad de prevención y reducción de pacientes con padecimientos como la obesidad, diabetes mellitus, cirrosis hepática y caquexia. La presente investigación tiene como objetivo proporcionar y analizar información de los efectos benéficos y adversos de la suplementación con aminoácidos de cadena ramificada (BCAA: leucina, isoleucina, y valina) como posible tratamiento en distintos estados de nutrición y condiciones patológicas, así como establecer las bases del marco regulatorio, aspectos socioeconómicos y definición de lo que es un suplemento alimenticio para su comercialización.

2. OBJETIVO

Analizar la información de los efectos de la suplementación con aminoácidos de cadena ramificada en distintos estados de nutrición y condiciones patológicas a partir de la consulta y recopilación de información de fuentes científicas fidedignas y actuales que reflejen los últimos hallazgos.

3. ASPECTOS SOCIOECONÓMICOS

3.1. POLÍTICAS SOCIALES

En el 2014, el Reporte Mundial de Nutrición muestra a la suplementación como una de las políticas sociales de intervención para mejorar las condiciones nutrimentales principalmente en poblaciones vulnerables ^[4]. Es aquí donde la industria alimentaria puede desempeñar un papel importante en beneficio a la salud, no solo reduciendo el contenido de grasa, azúcar y sal en sus productos sino generando alternativas nutritivas y saludables para todos los consumidores como los suplementos alimenticios.

Dentro de este entramado de productos que ayudan a mejorar la nutrición algunos forman parte de las políticas gubernamentales de combate a la pobreza, en el ámbito clínico se emplean con el objetivo de evitar o reducir el riesgo de desnutrición del paciente cuando es incapaz de cubrir sus requerimientos nutricionales con la alimentación convencional o terapéutica, también se usan en circunstancias especiales relacionadas la mayoría de las veces con planes específicos de entrenamiento y/o con la competición deportiva. Por lo anterior, es importante entender que los suplementos alimenticios se utilizan para diferentes propósitos, los cuales van dirigidos a sectores etarios específicos y se comercializan en diversas presentaciones.

3.2. CONDICIONES DE MERCADO Y CONSUMO

Actualmente existe una demanda creciente de suplementos alimenticios, y no es casualidad que los países con mayor índice de obesidad como Estados Unidos, China, México, Brasil y Rusia son los principales consumidores de estos productos. En el 2014, la revista Nutrition Business Journal (NBJ) publicó que esta industria generó \$108 mil millones de dólares de ventas de suplementos a nivel mundial, de los cuales Estados Unidos aportó el 34% de dicha suma (\$ 36.7 mil millones de ventas de suplemento), los países asiáticos representan el 33% mientras que América Latina generó el 7% de ese porcentaje, en donde México sumó \$ 660 millones de ventas ^[5].

La Asociación Nacional de la Industria de Suplementos Alimenticios (ANAISA) y la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS) reportan que esta industria representa 11 mil millones de pesos anuales y está en crecimiento ^[6]. Entre 2010 y 2014, la industria tuvo ventas aproximadas por \$ 52´373,749,249.00 (M.N.), el 82% de la comercialización se realiza mediante ventas directas (persona a persona) y el 18% en establecimientos comerciales ^[7].

El líder en ventas de suplementos dietéticos en México es Herbalife International con una participación en el mercado del 21%, seguida por Farmacias Similares representando un 6.7% de participación, la farmacéutica Bayer tiene 5.2% y en cuarto lugar la farmacéutica Boehringer Ingelheim Promeco con 4.8% al cierre de 2016 ^[8].

Este mercado genera grandes ganancias económicas que se ven superadas año con año por el creciente consumo e interés. A pesar de la importancia de dicho mercado en el margen de la salud y en lo económico no hay una línea clara a seguir en el marco regulatorio, ni tampoco existe información suficiente para los consumidores sobre qué contienen estos productos, qué riesgos pueden representar y qué beneficios se obtienen.

Esto genera desconfianza en el consumidor ya que en México el mercado informal los productos “milagro” presentados como suplementos alimenticios está valuado en 29.6 mdd. En respuesta la COFEPRIS ha asegurado más de 4 millones de productos “milagro” y se han aplicado multas por cerca de 40 millones de pesos en el periodo 2010 a 2017 ^[6].

A nivel global y para Estados Unidos el año 2014 fue un punto de quiebre para esta industria que marca un antes y un después, fue un año negativo en el margen regulatorio debido a que los principales minorista no lograron cumplir con los requerimientos de etiquetado de la FDA, no se declaraban todo los ingredientes, hubo casos de adulteración que afectaron a los consumidores y se perdió la

credibilidad de estos productos. Sin embargo, éstos se siguieron consumiendo y las ventas no se afectaron.

4. MARCO REGULATORIO

4.1. ANTECEDENTES

Actualmente, los criterios no se han homologado y el marco regulatorio legal no garantiza los derechos básicos (salud, alimentación e información). Una de las razones radica en la denominación y clasificación de estos productos, es decir, si deben ser clasificados como productos alimenticios o farmacéuticos, o bien definir al producto como un suplemento o un complemento alimenticio. El primer paso para su regulación, es la definición, a partir de ésta se llevan a cabo los parámetros legales para su comercialización; de lo contrario se generan vacíos en la legislación que limitan el actuar de los reguladores, dan incertidumbre a los agentes económicos y no están centrados en los derechos del consumidor.

4.2 DEFINICIÓN Y LEGISLACIÓN

Estados Unidos

En Estados Unidos la Ley de Salud y Educación sobre Suplementos Dietéticos DSHEA, por sus siglas en inglés, aprobada por el Congreso en 1994, en el artículo 201 indica que los suplementos dietéticos deben cumplir los siguientes puntos:

- Producto destinado a complementar la dieta que contiene uno o más de los siguientes ingredientes dietéticos; vitaminas, nutrimentos inorgánicos, hierbas u otras plantas medicinales, aminoácidos, extractos o cualquier combinación de los ingredientes antes mencionados.
- Destinados a ser ingeridos por vía oral en forma de tabletas, cápsulas, polvos, cápsulas de gelatina o líquidos.
- Tener una etiqueta que lo identifica como suplemento dietético.

En el caso específico de las hierbas que se emplean por sus características sensoriales o por posibles beneficios relacionadas con la salud, la ley exige que todas las hierbas estén identificadas en la etiqueta del producto. La DSHEA otorga a la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) poder para retirar los suplementos que supongan un riesgo significativo para la población.

El Codex Alimentarius los define como “complementos alimentarios de vitaminas y/o minerales. Estos complementos son fuentes concentradas de dichos nutrimentos, solos o combinados, que se comercializan en formas como por ejemplo cápsulas, tabletas, polvo, soluciones; que está previsto que se tomen en pequeñas cantidades unitarias medidas y no como alimentos convencionales. Su finalidad es complementar la ingestión de estos nutrimentos en la alimentación diaria” [9].

En general la diferencia que se establece entre complementos alimenticios y suplementos alimenticios es que los primeros incrementan los nutrimentos en la dieta, mientras que los segundos son compuestos que restablecen las deficiencias dietéticas.

México

La Ley General de Salud define en el Capítulo II (Alimentos y bebidas no alcohólicas), Art 215 a los Suplementos alimenticios como: “Productos a base de hierbas, extractos vegetales, alimentos tradicionales, deshidratados o concentrados de frutas, adicionados o no, de vitaminas o nutrimentos inorgánicos, que se puedan presentar en forma farmacéutica y cuya finalidad de uso sea incrementar la ingesta dietética total, complementarla o suplir alguno de sus componentes” [10].

Los productos dirigidos a tratar o curar un padecimiento o enfermedad son insumos para la salud (medicamentos). Se considera medicamento a los productos para adelgazar o engrosar partes del cuerpo o variar las proporciones del mismo, así como aquellos destinados a los fines de preservar o mejorar la apariencia y aseo personal, que contengan hormonas, vitaminas y, en general, sustancias con acción terapéutica que se les atribuya esta acción y deben ser prescritos por un profesional de la salud, y requieren un registro sanitario emitido por la Secretaría de Salud que avala su seguridad, calidad y eficacia (Art. 22 Ley General de Salud).

4.3 DOCUMENTACIÓN

Respecto a la documentación se requiere: nombre de cada ingrediente, nombre científico para el caso de plantas, monografía de aquellas sustancias no comunes, fórmula cualitativa y cuantitativa, modo de empleo, muestra de la etiqueta original e información con la que se comercialice^[11].

4.4 INGREDIENTES

Está permitido que los suplementos alimenticios contengan uno o más de los siguientes ingredientes: hidratos de carbono, proteínas, aminoácidos, ácidos grasos, metabolitos, plantas, algas, alimentos tradicionales deshidratados, u otros que establezca la Secretaría de Salud.

Los suplementos alimenticios no deben contener: procaína, efedrina, yohimbina, germanio, hormonas animales o humanas, sustancias con acción farmacológica ni aquellas que presentan un riesgo para la salud. Se debe tener en cuenta que no se permite en la formulación de suplementos alimenticios las especies botánicas, contempladas en el listado de plantas de toxicidad conocida de la Farmacopea Herbolaria de los Estados Unidos Mexicanos (FHEUM)^[12].

4.5 ETIQUETADO

El etiquetado debe contener:

- Denominación genérica: "SUPLEMENTO ALIMENTICIO", colocada en la cara frontal de la etiqueta e independiente de cualquier otra leyenda.
- Denominación específica: breve descripción de la composición del producto. Ejemplo: "A base de proteína aislada de soya con vitaminas".
- Lista de ingredientes: completa debe incluir ingredientes básicos, aditivos y/o excipientes, mencionados en orden de predominio cuantitativo, esto es del ingrediente de mayor a menor cantidad.
- El o los componentes que pudieran representar un riesgo mediano o inmediato para la salud de los consumidores. Ejemplo: "Este producto contiene soya que puede ocasionar reacciones alérgicas".

- Declaración nutrimental.
- El nombre y dirección del fabricante o importador, envasador, maquilador y distribuidor nacional o extranjero.
- Las instrucciones para su conservación, uso, preparación y consumo.
- Lote.
- Las leyendas de advertencia: “EL CONSUMO DE ESTE PRODUCTO ES RESPONSABILIDAD DE QUIEN LO RECOMIENDA Y DE QUIEN LO USA” y “ESTE PRODUCTO NO ES UN MEDICAMENTO”, en letra mayúscula destacada en negritas.
- Fecha de caducidad

Comercialización

Para su importación, los suplementos requieren un Permiso Sanitario Previo de Importación (PSPI) y para otorgarlo, COFEPRIS revisa el etiquetado y los ingredientes del producto. Existen tres modalidades de permisos:

- Sanitario previo de importación de productos
- Sanitario previo de importación de productos por retorno
- Sanitario de importación de muestras o consumo personal (Para donación, consumo personal, investigación científica, pruebas de laboratorio y exhibición) ^[11].

4.6 EXPORTACIÓN

Para exportar un suplemento alimenticio fabricado en México, es importante considerar lo siguiente: Debe contar con aviso de funcionamiento ante COFEPRIS, debe cumplir con los requisitos del país al que será exportado, y el conocimiento de éstos es responsabilidad del particular.

4.7 PUBLICIDAD DE SUPLEMENTOS ALIMENTICIOS

Para publicitar un suplemento alimenticio, independientemente del origen de fabricación, debe contarse con un permiso de publicidad emitido por COFEPRIS. Las características que debe cumplir la publicidad de suplementos son:

- Indicar mensajes precautorios respecto a los efectos que su consumo pudiera originar.
- Restringir su publicidad a las características del producto, en este caso, únicamente puede mencionarse la finalidad de uso relacionada con incrementar la ingesta dietética total, complementarla o suplir alguno de sus componentes.
- Incorporar en su publicidad la leyenda: “Este producto no es un medicamento”
- Incluir otras leyendas que determine la Secretaría con base en los riesgos para la salud que el producto represente.

Lo que no puede añadirse a la publicidad de suplementos alimenticios es:

- Mencionarlos como productos dietéticos o que sirven para modificar las proporciones del cuerpo.
- Presentarlos como modificadores del estado físico o mental.
- Afirmar que el producto llena por sí solo los requerimientos nutricionales del ser humano
- Atribuir un valor nutritivo distinto al que contengan, menoscabar a alimentos naturales.
- Afirmar que proporciona al humano habilidades extraordinarias.
- Atribuirles propiedades que no puedan comprobarse o que son útiles para prevenir, aliviar, tratar o curar una enfermedad, trastorno o estado fisiológico.
- Atribuirles que son útiles para prevenir, aliviar, tratar o curar una enfermedad, trastorno o estado fisiológico.
- Inducir a hábitos de alimentación nocivos para la salud.

5. AMINOÁCIDOS DE CADENA RAMIFICADA

5.1 DEFINICIÓN

Unos de los suplementos más usados por sus características y acciones descritas en diversos artículos son los aminoácidos de cadena ramificada o BCAA's (siglas de su nombre inglés Branched-Chain Amino Acids). Los BCAA's son aminoácidos indispensables, es decir, no pueden ser sintetizados por el cuerpo humano y se obtienen a través de la dieta. Estos aminoácidos representan entre el 35 y 45% de los aminoácidos indispensables en las proteínas corporales y el 14% de los aminoácidos totales en el músculo, son necesarios que cualquier aminoácido indispensable en condiciones de estrés ya que a partir de ellos se puede producir energía mediante un proceso llamado gluconeogenia que transforma a los aminoácidos en glucosa [13].

5.2 PROPIEDADES, ESTRUCTURA Y COMPOSICIÓN QUÍMICA

Estructuralmente estos tres aminoácidos (Figura 2) tienen en común cadena lateral (grupo R) alifática que les otorga un carácter hidrófobo [14].

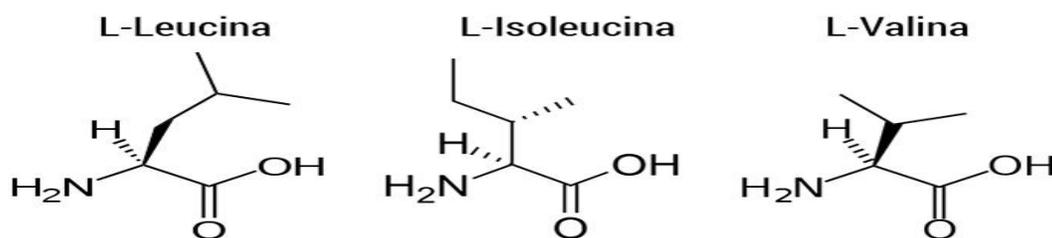


Figura 2. Estructura química de aminoácidos de cadena ramificada [15].

Leucina: Es un aminoácido indispensable cuya cadena lateral es un grupo isobutilo (2- metilpropilo), su fórmula molecular es C₆H₁₃NO₂ y tiene una masa molar de 131,17 g/mol. Como suplemento en la dieta, se ha descrito que la mayoría de los efectos fisiológicos de los BCAA's pueden atribuirse a la acción de la leucina.

La leucina plasmática es un regulador de las concentraciones plasmáticas de BCAA's, metionina y aminoácidos aromáticos, desempeña un papel importante en la regulación del metabolismo de las proteínas debido a que la leucina estimula la

síntesis de proteínas mediante la activación del complejo 1 de rapamicina (mTOR) y la supresión de la degradación de la proteína mediante la inhibición de la autofagia [16].

Isoleucina: Es un aminoácido similar a la leucina, su cadena lateral es un grupo sec-butilo (1-metilpropilo), con una masa molar de 131,17 g/mol y fórmula molecular $C_6H_{13}NO_2$. La isoleucina desempeña un papel importante en la mejora del consumo y la utilización de la glucosa mediante la regulación de los transportadores de glucosa intestinal y muscular [17].

Valina: Su fórmula química es $C_5H_{11}NO_2$, tiene una cadena lateral hidrocarbonada más larga y ramificada, con una masa molar de 117.15 g/mol. La valina posibilita un balance de nitrógeno positivo eliminando el exceso de NH_3 mediante el aumento de la biosíntesis de óxido nítrico (NO) e interviene en el metabolismo muscular y reparación de tejidos [18].

5.3 ABSORCIÓN Y METABOLISMO

La absorción de aminoácidos se lleva a cabo en el intestino delgado mediante una gran variedad de transportadores debido a las amplias diferencias de tamaño, polaridad y configuración de los diferentes aminoácidos. Gran cantidad de dipéptidos y tripéptidos se absorben hacia las células intestinales por medio del péptido transportador PEPT1 [19]. Una vez que los aminoácidos y los péptidos son absorbidos se transportan al hígado por el torrente sanguíneo a través de la vena porta para ser metabolizados y posteriormente son liberados hacia la circulación [20].

Los BCAA's, están estructuralmente relacionados con los ácidos grasos de cadena ramificada. La leucina es el ácido 2-amino-4-metil-pentanoico, la isoleucina es el ácido 2-amino-3-metil-pentanoico, y la valina es el ácido 2-amino-3-metil-butanoico. Similar a la oxidación de ácidos grasos de cadena ramificada, la leucina y la isoleucina producen acetil-CoA, además, la leucina también genera acetoacetato

mientras que la isoleucina produce propionil-CoA. La oxidación de valina produce propionil-CoA, que se convierte en metilmalonil-CoA y succinil-CoA (Figura 3) [21].

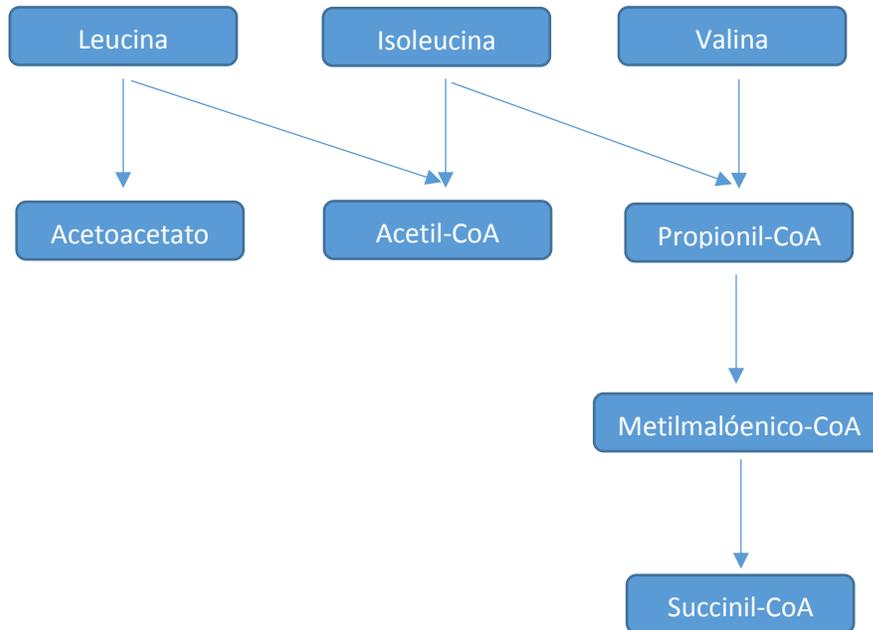


Figura 3. Productos finales del metabolismo de BCAA's

La aminotransferasa de cadena ramificada cataliza la primera reacción en la vía catabólica de los aminoácidos de cadena ramificada, una transaminación reversible que convierte los aminoácidos de cadena ramificada en cetoácidos de cadena ramificada. Simultáneamente, el glutamato se convierte en 2-cetoglutarato. El complejo cetoácido deshidrogenasa de cadena ramificada cataliza la descarboxilación oxidativa irreversible de cetoácidos de cadena ramificada para producir productos intermedios acil-CoA de cadena ramificada, los cuales siguen rutas catabólicas separadas [21].

5.4 SENSORES DE AMINOÁCIDOS DE CADENA RAMIFICADA

La detección de aminoácidos es un proceso crítico, este proceso permite a las células responder adecuadamente a los cambios en los niveles de aminoácidos con el fin de mantener la homeostasis metabólica, sin embargo aún se desconoce la función de la mayoría de las enzimas implicadas en el catabolismo de aminoácidos

de cadena ramificada, no está claro cómo el cuerpo detecta los niveles de aminoácidos para controlar la homeostasis metabólica, incluyendo el metabolismo de los lípidos, el metabolismo de la glucosa y la homeostasis energética [22] .

Los sensores o transportadores de aminoácidos desempeñan un papel clave en estos procesos, la isoleucina, leucina y valina regulan muchas vías clave de señalización entre las que destacan:

- mTOR: es una serina / treonina proteína quinasa indispensable para el crecimiento celular, la síntesis de proteínas, el desarrollo celular, y la proliferación celular [23,24,25].mTOR forma dos complejos distintos, mTOR complejo 1 (mTORC1) (que se regula por la disponibilidad de BCAA´s, especialmente la leucina [26]) y mTOR complejo 2 (mTORC2). Se sabe que la privación de leucina aumenta la sensibilidad a la insulina mediante la supresión de la actividad mTOR celular [27,28]
- GCN2: es una quinasa que se reconoce como un sensor para la privación de aminoácidos dando como resultado la represión de la síntesis general de proteínas y el aumento de la traducción de proteínas relacionadas con la biosíntesis de aminoácidos y el transporte [29]. También es un regulador de la adaptación metabólica de lípidos y glucosa a la privación de aminoácidos indispensables.
- ATF4: La vía GCN2/ATF4 ha sido reconocida como la principal vía implicada en la regulación de la expresión génica en respuesta a la privación de aminoácidos [30,31]. La acumulación de pruebas sugiere que ATF4 desempeña un papel importante en la memoria a largo plazo [32], el metabolismo de la glucosa y la homeostasis de la energía [33]. También se ha indicado que ATF4 inhibe la secreción de insulina y disminuye la sensibilidad a la insulina a través de su expresión osteoblástica en el hígado, la grasa y el músculo [34].
- AMPK: es también sensor de energía celular crucial y transductor de señal para el mantenimiento de la homeostasis de la energía [35,36]. Estudios recientes indican que AMPK también juega en la regulación de la sensibilidad a la insulina.

Su estimulación mediante metformina y rosiglitazona en el músculo esquelético y el hígado se considera una perspectiva emocionante para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 [37, 38,39].

5.5 ENFERMEDADES METABÓLICAS

Las deficiencias congénitas de las enzimas implicadas en el metabolismo de aminoácidos de cadena ramificada son consideradas generalmente trastornos raros. Algunos de ellos están asociados con una actividad reducida del complejo piruvato deshidrogenasa y una disfunción de la cadena respiratoria que puede contribuir a su fenotipo clínico [22].

Como se mencionó anteriormente las enfermedades metabólicas, como la obesidad, el hígado graso, la diabetes mellitus y el cáncer, se han convertido en un importante problema de salud pública. Estas enfermedades se caracterizan por niveles más altos de BCAA´s circulantes debido al aumento de su catabolismo y la desregulación en la detección de aminoácidos [22]. Se ha documentado que en dichas condiciones fisiológicas los BCAA´s tienen un uso potencial como medicamento y como suplemento.

6. APLICACIÓN Y EFECTOS DE AMINOÁCIDOS DE CADENA RAMIFICADA

6.1 DIAGNÓSTICO, TRATAMIENTO Y SUPLEMENTO

La aplicación inicial para los aminoácidos de cadena ramificada es como marcadores de diagnóstico e indicadores de la progresión de las enfermedades metabólicas. Como tratamiento los BCAA's han sido ampliamente estudiados en diversas patologías como la diabetes mellitus, encefalopatía hepática, Alzheimer, hepatitis y también como suplementos en atletas, mujeres embarazadas y adultos mayores con pérdida de masa muscular por su papel en la regulación del metabolismo y síntesis de proteínas ^[40].

6.2 EFECTOS BENÉFICOS

Recientemente se ha reconocido que los BCAA's tienen funciones en procesos distintos de la nutrición básica. Por ejemplo: se usan ampliamente entre los atletas como integradores dietéticos para mantener o incrementar la masa magra ^[41], atenuar el daño muscular y para entrenar con mayor intensidad ^[42]. Se ha demostrado la asociación positiva entre el aumento de BCAA's circulantes y la resistencia a la insulina en pacientes obesos o diabéticos ^[43]. La suplementación con BCAA's no solo mejora la resistencia a la insulina también mejora el metabolismo de la glucosa, mitiga la hipoalbuminemia, disminuye la acumulación de grasa en el músculo esquelético y contribuye a un mejor pronóstico de los pacientes con cirrosis hepática ^[44]. Como medicamento se usan para tratar la cirrosis ^[45], para mejorar la sarcopenia y la caquexia presenta algunos tipos de cáncer, en complicaciones como la encefalopatía ^[46] y la insuficiencia cardiaca ^[47].

6.3 EFECTOS ADVERSOS

Estudios adicionales han demostrado que la suplementación con BCAA's y el aumento de niveles plasmáticos pueden tener consecuencias en la homeostasis del sistema nervioso central, alterar el metabolismo del glutamato y crear una mayor susceptibilidad a la excitotoxicidad ^[27]. La acumulación de BCAA's y sus

subproductos α -cetoácidos se consideran los principales metabolitos neurotóxicos en la enfermedad de orina de jarabe de arce [48].

Evidencias emergentes muestran que los niveles de BCAA's circulantes y metabolitos relacionados están fuertemente asociados con la resistencia a la insulina, a la lesión isquémica, suprimen el metabolismo de la glucosa [49]. También los BCAA's están fuertemente asociados con trastornos metabólicos relacionados con la enfermedad de hígado graso no alcohólico, la obesidad, el síndrome metabólico, la diabetes mellitus tipo 2 [50] y síntomas severos neurológicos [51].

El efecto reconocido de reducción de peso corporal es a expensas de la lipólisis anormal, resultando en hiperlipidemia, resistencia a la insulina en todo el cuerpo y lipotoxicidad hepática [52]. En general la ingesta crónica de grandes cantidades de BCAA's puede inducir un desequilibrio en las concentraciones de aminoácidos en los fluidos corporales, alteran diversas vías bioquímicas, funciones celulares, y la respuesta del cuerpo a diferentes fisiológicas y patológicas, como el desarrollo del cáncer [40].

7. ESTUDIOS QUE DESCRIBEN LOS EFECTOS DE LOS AMINOÁCIDOS DE CADENA RAMIFICADA

A continuación se presentan algunos artículos con el fin de esclarecer dicha controversia:

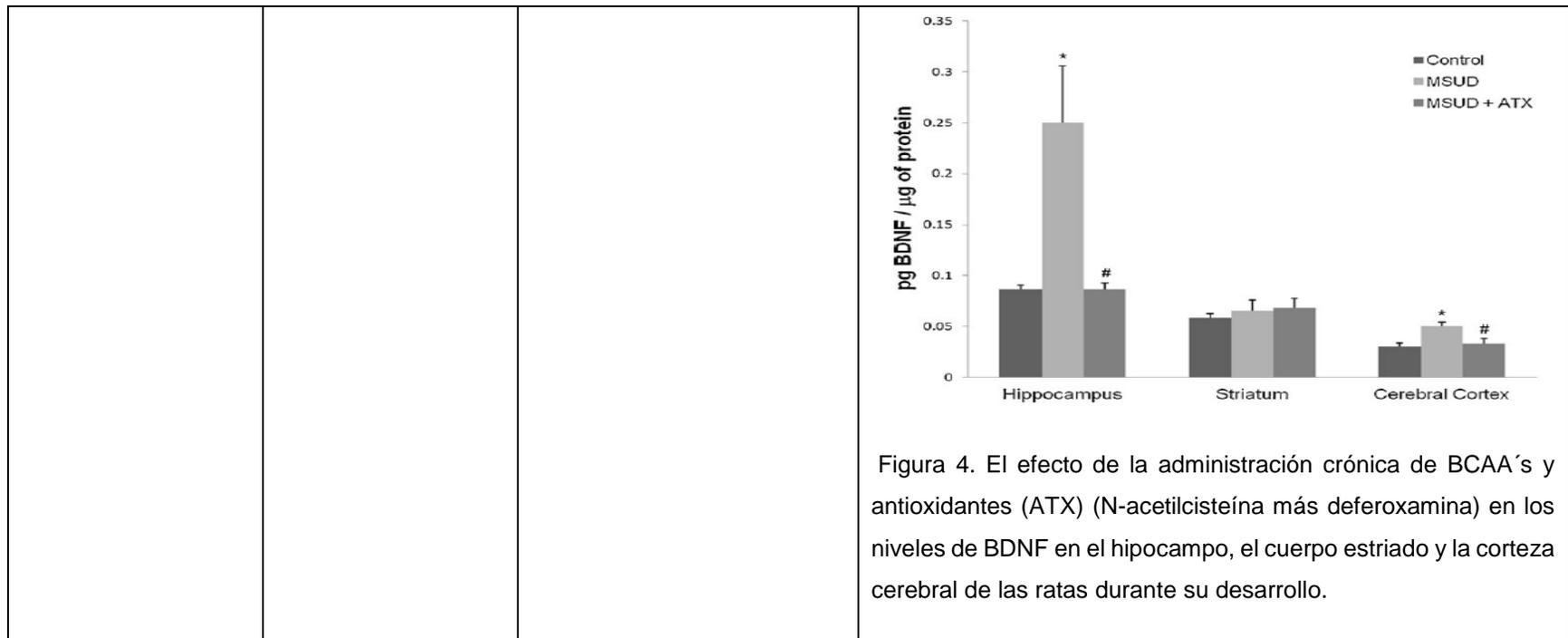
7.1 BCAA´s asociados a neurotoxicidad

Autor/ Título	Modelo:	Concentración de dosis (BCAA´S):	Resultados
<p>Contrusciere Valentina <i>et al.</i>, 2009.</p> <p>Los BCAA´s inducen neurotoxicidad en cultivos corticales en ratas.</p>	<p>Experimentos de excitotoxicidad realizados en modelos <i>in vitro</i>, utilizando cultivos neuronales de cerebro de rata embrionaria.</p>	<p>Se administró por separado durante 7 días valina 2,5 mM, isoleucina 2,5 mM, y una mezcla de BCAA´s (valina 2,5 mM, leucina 2,5 mM, isoleucina 2,5 mM).</p>	<p>Se investigó la relación entre BCAA´s y la degeneración neuronal y se encontró que los BCAA´s en el rango de mM, que está cerca de las concentraciones en sangre de BCAA´s registradas en los atletas durante las competiciones deportivas detienen una toxicidad intrínseca y aumentan la excitotoxicidad del glutamato. El exceso de BCAA´s podría resultar en un exceso de disponibilidad de glutamato y la valina junto a la toxicidad de la mezcla de BCAA´s podría resultar de una estimulación excesiva de los receptores NMDA, que son los</p>

			<p>receptores de glutamato responsables principalmente de la muerte celular neuronal excitotóxica.</p> <p>Los resultados indican que los BCAA's son neurotóxicos <i>in vitro</i> a través de un mecanismo que implica la sobre estimulación de los receptores NMDA, requiere la presencia de astrocitos y ocurre en distintas poblaciones neuronales. Estos datos proporcionan un posible vínculo entre un factor exógeno (alto consumo de BCAA's) y el mayor riesgo de esclerosis lateral amiotrófica en los jugadores de fútbol.</p>
--	--	--	--

Autor/ Título	Modelo:	Concentración de dosis (BCAA'S):	Resultados
Scaini Giselli <i>et al.</i> , 2012 La administración crónica de BCAA's afecta la	Ratas macho Wistar de 7 días de edad (10-15 g). Las ratas fueron destetadas a los 21 días de edad.	Los animales recibieron dos Inyecciones del pool BCAA's (15,8 µL/g de peso corporal a 12h) conteniendo 190 mmol/L de Leucina, 59 mmol/L	Los animales del grupo MSUD (enfermedad de orina de jarabe de arce) presentaron un deterioro en su memoria de reconocimiento de objetos novedosos. Después del tratamiento con N-acetilcisteína más deferoxamina, los animales tuvieron un aumento

<p>memoria espacial y aumenta el factor neurotrófico derivado del cerebro en un modelo de rata.</p>	<p>Administración crónica del pool de BCAA's y tratamiento con antioxidantes en rata.</p> <p>Los animales se dividieron en tres grupos: grupo I: Control (solución salina); Grupo II MSUD (inducido por la administración del pool BCAA's) y el grupo III: MSUD tratados con la Combinación de N-acetilcisteína (20 mg/kg) y deferoxamina (20 mg/kg).</p>	<p>de Isoleucina, y 69 mmol/L Valina en solución salina, administrada durante 21 días. Inmediatamente después de la administración de la primera inyección de BCAA's pool la N-acetilcisteína fue administrado dos veces al día y la deferoxamina se administró una vez cada 2 días durante total de 21 días.</p>	<p>significativo en el índice de reconocimiento en el corto plazo y largo plazo.</p> <p>Estos resultados sugieren que cuando el cerebro es expuesto crónicamente a altas concentraciones de BCAA's (a concentraciones milimolares) se produce un aumento en los niveles de BDNF. Este aumento de BDNF puede estar relacionado con el deterioro de la memoria espacial. Sin embargo, es posible que el aumento de BDNF puede ser un efecto protector en respuesta a la toxicidad BCAA's. Estos datos sugieren que el tratamiento con N-acetilcisteína más deferoxamina (que puede prevenir la generación de radicales hidroxilo a través del depurador de hierro deferoxamina y también puede reducir las especies reactivas de oxígeno a través de la acción de N-acetilcisteína) podría ser útil para prevenir trastornos cognitivos.</p>
---	---	---	--

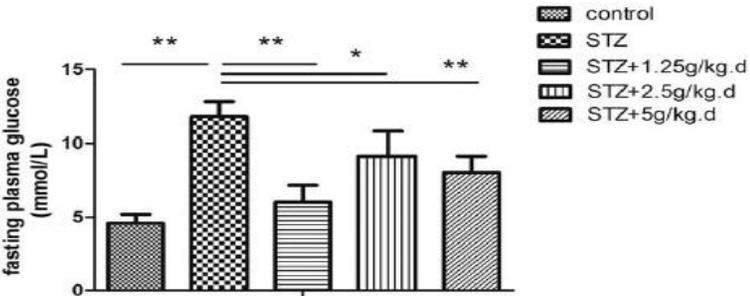


7.2 BCAA's asociados a resistencia a la insulina

Autor/ Título	Modelo:	Concentración de dosis (BCAA'S):	Resultados
Ruiz Henry <i>et al.</i> , 2016	Animales (ratones APP / PS1 machos de	Los ratones se mantuvieron en ayunas durante 24 horas y luego se volvieron a alimentar	La alimentación alta en grasa induce al hipotálamo resistencia a la insulina y, por lo tanto, los niveles de BCAA's fueron mayores en ratones Wt en

<p>Incremento de la susceptibilidad a la desregulación metabólica en un modelo de ratón de la enfermedad de Alzheimer se asocia con la alteración de la señalización de la insulina hipotalámica y niveles elevados de BCAA.</p>	<p>5-6 y 11-12 meses de edad). Las muestras de sangre se recogieron después del ayuno y 1 y 2 horas después de la realimentación para medir la glucosa en sangre, insulina, triglicéridos (TG), ácidos grasos no esterificados (NEFA) y cadena ramificada Aminoácidos (BCAA).</p>	<p>a través de sonda con 300 mL (0,33 kcal) solución que contiene 1,1 kcal/mL con 20% de energía proveniente de grasa, 13% de hidratos de carbono y 18% de proteína.</p>	<p>comparación con los ratones Wt alimentados con comida estándar. La insulina hipotalámica es responsable de la homeostasis alterada de BCAA's, los ratones APP/PS1 mostraron niveles de BCAA's circulantes significativamente más altos. La alimentación con alto contenido de grasa dañó la homeostasis de BCAA's en ratones Wt, mientras que no exacerbó aún más esto en ratones APP / PS1.</p> <p>La patología amiloide cerebral provoca esta alteración de insulina en el hipotálamo y que la intolerancia a la glucosa se produce como resultado de la alteración de la acción de la insulina hipotalámica debido a su importante papel en el control del metabolismo hepático de la glucosa. Además, los BCAA's pueden afectar directamente a la homeostasis de la energía mediante la activación hipotalámica de la señalización mTOR que a su vez puede inducir o aumentar la resistencia a la insulina.</p>
--	---	--	--

			Estas observaciones pueden ser de relevancia clínica, ya que sugiere que los BCAA's plasmáticos pueden servir como marcador para la alteración de la acción de la insulina cerebral en pacientes con Alzheimer.
--	--	--	---

Autor/ Título	Modelo:	Concentración de dosis (BCAA'S):	Resultados												
<p>Lu Ming <i>et al.</i>, 2014</p> <p>La suplementación con BCAA's protege la insulina inducida por la secreción de estreptozotocina el mecanismo correlacionado.</p>	<p>Los animales se inyectaron (i.p) con estreptozotocina (STZ) (60 mg/kg), mientras que las ratas control se inyectaron con tampón citrato de vehículo en un volumen de dosis de 1 mL/kg i.p, respectivamente.</p>	<p>Tres dosis ensayadas: baja: 1,25 g/kg/d, dosis media: 2,5 g/kg/d, y alta: 5 g/Kg/d) de BCAA's.</p> <p>Grupo control: Buffer de citratos.</p> <p>Frecuencia: administración diaria durante dos meses.</p>	<p>La elevación del nivel de glucosa en plasma en ratas diabéticas fue inhibida significativamente por todas las dosis de BCAA's. La dosis baja (1,25 mg/kg/d) presentó los resultados más efectivos en relación a las dosis medias y altas de BCAA's.</p>  <table border="1" data-bbox="1144 954 1894 1250"> <caption>Fasting Plasma Glucose (mmol/L)</caption> <thead> <tr> <th>Group</th> <th>Fasting Plasma Glucose (mmol/L)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>control</td> <td>~4.5</td> </tr> <tr> <td>STZ</td> <td>~12.0</td> </tr> <tr> <td>STZ+1.25g/kg.d</td> <td>~6.0</td> </tr> <tr> <td>STZ+2.5g/kg.d</td> <td>~9.0</td> </tr> <tr> <td>STZ+5g/kg.d</td> <td>~8.0</td> </tr> </tbody> </table>	Group	Fasting Plasma Glucose (mmol/L)	control	~4.5	STZ	~12.0	STZ+1.25g/kg.d	~6.0	STZ+2.5g/kg.d	~9.0	STZ+5g/kg.d	~8.0
Group	Fasting Plasma Glucose (mmol/L)														
control	~4.5														
STZ	~12.0														
STZ+1.25g/kg.d	~6.0														
STZ+2.5g/kg.d	~9.0														
STZ+5g/kg.d	~8.0														

Dos semanas después de la inyección de STZ, se recolectó sangre de la vena de la cola para medir en ayuno la glucosa plasmática.

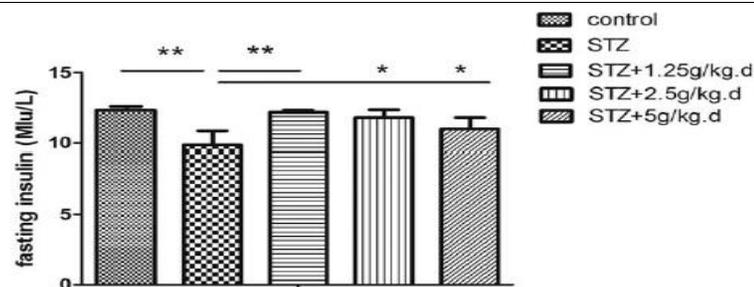


Figura 5 y 6. Niveles de glucosa e insulina en sangre en ayunas de ratas diabéticas inducidas por STZ, grupo de control, y también de diferentes grupos después de diferentes dosis de tratamiento con BCAA.

A dosis bajas de BCAA's, las ratas diabéticas mostraron elevaciones significativas en los niveles de insulina en relación con los niveles en las ratas diabéticas inducidas por STZ.

Concluyen que los BCAA's presentan un efecto protector sobre la recuperación de la función de los islotes en ratas diabéticas. Los BCAA's pueden representar una terapia potencial para la diabetes.

7.3 BCAA's asociados a la respuesta metabólica

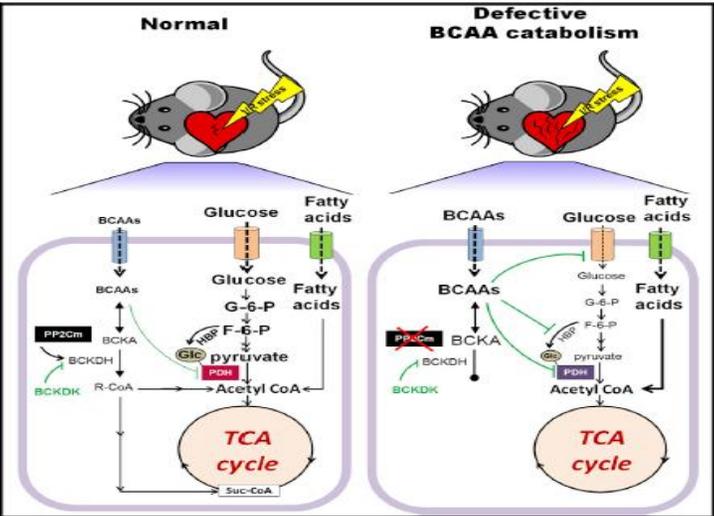
Autor/ Título	Modelo:	Concentración de dosis (BCAA'S):	Resultados
<p>Holecek Milan <i>et al.</i>,2016</p> <p>Alteraciones en el metabolismo de proteínas y aminoácidos en ratas alimentadas con una dieta enriquecida de BCAA's o leucina en los estados posprandial y postabsorptivo.</p>	<p>Ratas Wistar macho, peso aproximado 200g.</p> <p>Tres grupos alimentados con la dieta estándar de laboratorio (SLD).</p> <p>Dieta con reemplazo de 10% con respecto a la dieta basal por una mezcla de valina, leucina e isoleucina en proporciones de 1: 1: 1 (HVLID,</p>	<p>Los contenidos estimados de L-valina, L-leucina y L-isoleucina (g/kg de dieta) respectivamente son:</p> <p>Dieta SLD 14, 21, 12</p> <p>Dieta HVLID 46, 50, 44</p> <p>Dieta HLD 13,120,11</p> <p>Frecuencia: diaria durante dos meses.</p>	<p>Se observaron concentraciones plasmáticas de urea más altas en animales que consumieron crónicamente HVLID o HLD.</p> <p>El grupo con dieta los HLD presentó mayor actividad de alanina aminotransferasa (ALT) más alta y menor concentración de colesterol LDL.</p> <p>Las concentraciones plasmáticas de BCAA's, cetoácidos de cadena ramificada (BCKA), alanina y glutamina aumentaron significativamente en animales alimentados con HVLID.</p> <p>La dieta HVLID aumentó los niveles de valina, leucina e isoleucina y HLD aumentó la leucina y disminuyó las concentraciones de valina e isoleucina en todos los tipos de músculo. Las concentraciones de alanina fueron mayores en todos los tipos de músculos de los animales que consumieron HVLID o HLD y en el</p>

	<p>valina alta, leucina e isoleucina)</p> <p>Dieta con reemplazado de 10% de reemplazo con respecto a la dieta basal de Leucina (HLD, dieta alta en leucina).</p>		<p>yeyuno y riñones de animales que consumieron HLD. Las concentraciones de glutamina aumentaron significativamente sólo en los músculos del grupo HLD.</p> <p>Una disminución en la síntesis de proteínas se encontró en los músculos después de un ayuno durante la noche. La disminución fue más pronunciada en los músculos gastrocnemios de los animales que consumieron HVLID y en el músculo extensor largo de los animales que consumieron HLD. Se observaron valores más altos de la síntesis de proteínas en el estado postabsorción en los riñones de HVLID y HLD en comparación con los grupos de control.</p> <p>La ingesta crónica de una dieta enriquecida con BCAA's o leucina afecta significativamente el metabolismo de todo el organismo, como lo demuestran las alteraciones de la urea, la alanina aminotransferasa y el colesterol LDL en sangre, síntesis de proteínas y proteólisis en diversos tejidos,</p>
--	---	--	---

			<p>concentraciones de aminoácidos en sangre y tejidos, y pesos de hígado y riñón. Sin embargo, los resultados no pudieron demostrar los efectos positivos del consumo crónico de BCAA's o dietas enriquecidas con leucina sobre el balance de proteínas en el músculo esquelético.</p> <p>El efecto no significativo de HVLID y el efecto más bien negativo del HLD sobre el balance de proteínas pueden explicarse por el agotamiento de las reservas de valina e isoleucina en animales alimentados por un HLD.</p>
--	--	--	---

7.4 BCAA's asociados a la lesión isquémica e insuficiencia cardíaca

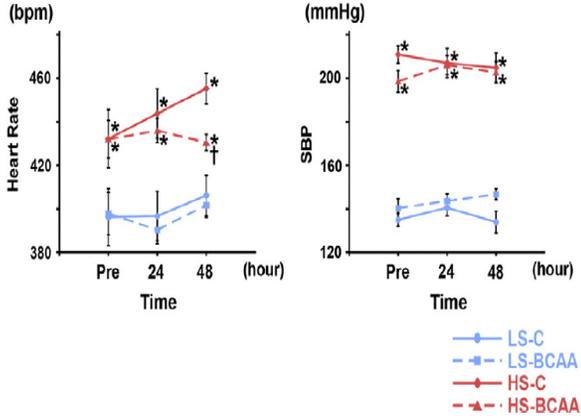
Autor/ Título	Modelo:	Concentración de dosis (BCAA'S):	Resultados
Li Tao <i>et al.</i> , 2017 El catabolismo defectuoso de los	Ratones macho knockout (KO), de	Los BCAA's se administraron (relación en peso, isoleucina:	En los corazones defectuosos del catabolismo de BCAA's, hay disminuciones marcadas en la absorción de glucosa, oxidación, contenido de glucógeno y

<p>BCAA's perturba el metabolismo de la glucosa y sensibiliza al corazón a la lesión por isquemia-reperfusión.</p>	<p>nueve meses de edad.</p>	<p>leucina: valina = 0,8: 1,5: 1) por sonda oral durante 7 días a 1,5 mg/g de peso corporal por día. El compuesto BT2 (3,6 - diclorobenzo [b] tiofeno - 2 - carboxílico) fue administrado por sonda oral a 40 mg/kg de peso corporal por día para 7 días.</p>	<p>glicosilación de proteínas. Se encontró que la actividad de la piruvato deshidrogenasa (PDH) mostró una inhibición dependiente a la dosis se inhibió dependiente de la dosis de BCAA's, lo que contribuye al flujo reducido de PDH y disminuye la oxidación de la glucosa en el corazón.</p>  <p>Figura. 7. Catabolismo de aminoácidos de cadena ramificada</p> <p>La suplementación de BCAA's en ratones que se sometieron <i>in vivo</i> a Isquemia-Reperfusión (I-R) en el plazo de 6 h, se observó un mayor tamaño de infarto,</p>
--	-----------------------------	---	---

			<p>acompañado de un mayor estrés. La estimulación simultánea del catabolismo BCAA's llevó a una disminución en el tamaño del infarto, lo que sugiere que la promoción del catabolismo de BCAA's fue capaz de rescatar el efecto adverso de BCAA's excesivos. Además, la suplementación de BCAA's en los ratones KO no aumentó aún más el tamaño del infarto, lo que sugiere que la toxicidad cardiaca de los BCAA's excesivos podría ser saturada.</p> <p>Los resultados indican una relación causal que vincula el catabolismo defectuoso de BCAA's a la regulación del metabolismo de la glucosa y la respuesta al estrés en el corazón. Estos hallazgos también sugieren que la promoción del metabolismo de la glucosa en condiciones de deterioro del catabolismo BCAA's, como el aumento de la captación de glucosa y el aumento del acoplamiento de la glicólisis y la oxidación de la glucosa mediante la estimulación de la PDH o la inhibición parcial de la oxidación de los ácidos grasos sería beneficioso.</p>
--	--	--	--

			<p>A través de estos mecanismos, el catabolismo BCAA's defectuoso y la acumulación crónica de BCAA's suprimen el metabolismo de la glucosa, reducen la modificación de la proteína O-GlcNAc y exacerbaban la lesión I-R. Por lo tanto, el catabolismo de los BCAA's es esencial para la homeostasis del metabolismo cardíaco, aunque la oxidación de BCAA's es dispensable para la producción de energía.</p>
--	--	--	---

Autor/ Título	Modelo:	Concentración de dosis (BCAA'S):	Resultados
<p>Yohei Tanada <i>et al.</i>, 2015</p> <p>Los BCAA's mejoran la insuficiencia cardíaca con</p>	<p>Ratas macho sensibles a la sal. Se alimentaron con una dieta de 0,3% de NaCl (baja sal: LS) hasta la edad de 6 semanas,</p>	<p>Dosis de mezcla de BCAA's: 5 mg/g de peso corporal por día en agua potable.</p> <p>Frecuencia: 10 semanas</p>	<p>La administración de BCAA's disminuyó significativamente la frecuencia cardíaca del grupo HS-BCAA a las 11, 13, 15 y 17 semanas de edad en comparación con el grupo HS-C. La suplementación con BCAA's mejoró significativamente la supervivencia de las ratas sensibles a la sal (DS) alimentadas con la dieta HS. El peso corporal del grupo HS-BCAA a las 19 semanas de edad fue</p>

<p>caquexia en ratas.</p>	<p>después de lo cual se alimentó con una dieta de NaCl al 8% (Alta sal: HS)</p> <p>Cuatro grupos: Dieta LS y agua potable (LS-C, n = 6). Dieta LS y BCAA (LS-BCAA, n = 6). Dieta HS y agua potable (HS-C, n = 10). Dieta HS y BCAA (HS-BCAA, n = 10).</p>		<p>significativamente mayor que el del grupo HS-C. El peso corporal fue significativamente menor en el grupo LS-BCAA que en el grupo LS-C.</p>  <p>Figura8. Parámetros hemodinámicos (frecuencia cardíaca y la presión arterial sistólica)</p>
---------------------------	--	--	---

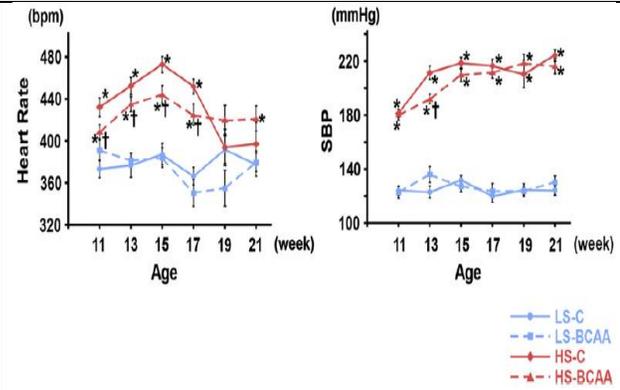


Figura 9. Parámetros hemodinámicos (semanas)

Los BCAA's previeron la disminución en la masa de los músculos esqueléticos y modificó la expresión de genes relacionados con la función mitocondrial en estos músculos. Es posible que la disminución del ritmo cardiaco (HR) mantenido con BCAA's durante varias semanas tuviera un efecto benéfico sobre la función cardíaca.

7.5 BCAA's asociados a la lesión hepática

Autor/ Título	Modelo:	Concentración de dosis (BCAA'S):	Resultados
<p>Zhang Fuyang <i>et al.</i>, 2016</p> <p>Los BCAA's causan lesión hepática en ratones obesos / diabéticos mediante la promoción de la lipólisis adipocitaria y la inhibición de la autofagia hepática.</p>	<p>Ratones transgénicos de un rango de edad entre 8 y 10 semanas.</p> <p>Cuatro grupos:</p> <p>Dieta normal (ND). Dieta normal y mezcla de BCAA. Dieta alta en grasa (HFD). Dieta alta en grasa y mezcla de BCAA.</p> <p>El HFD (60% de grasa kcal) y ND (10% de grasa kcal).</p>	<p>La mezcla de BCAA's (L-leucina 25 g, L- isoleucina 12,5 g, y Lvalina 12,5 g) en 1 L de agua potable.</p> <p>Los ratones tenían acceso ilimitado acceso a comida y agua</p> <p>Frecuencia: 12 semanas</p>	<p>La suplementación con BCAA's atenuó la ganancia de peso inducida por HFD, la disminución de la masa grasa y la reducción del diámetro de las células adipocitarias.</p> <p>La administración de BCAA's exacerbó la inflamación hepática relacionada con la enfermedad de hígado graso no alcohólico (NAFLD) en ratones HFD, incrementó los niveles de triglicéridos circulantes (TG) y los niveles de ácidos grasos libres (FFA). Finalmente, la suplementación con BCAA's dio como resultado una resistencia significativa a la insulina en todo el organismo, como lo demuestra el aumento de los niveles plasmáticos de insulina durante la prueba de tolerancia a la glucosa.</p>

Se administró Acipimox (10 mg/kg de peso corporal,) diariamente por inyección intraperitoneal (i.p). Rapamicina (1 mg/kg de cuerpo Peso) se le dio i.p cada dos días.

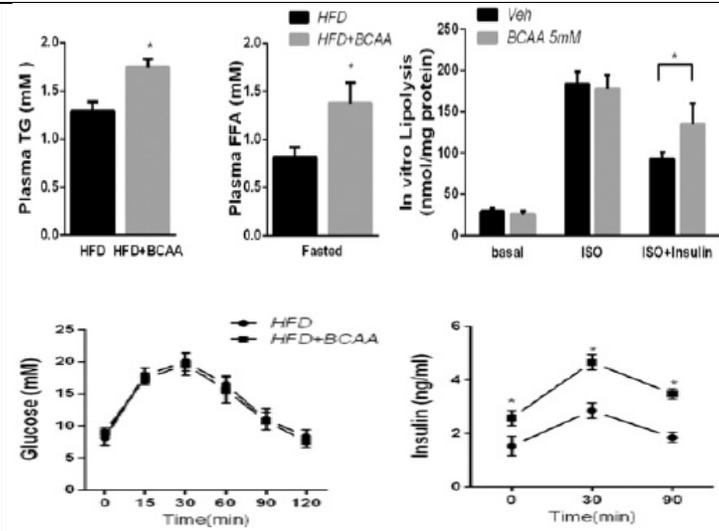
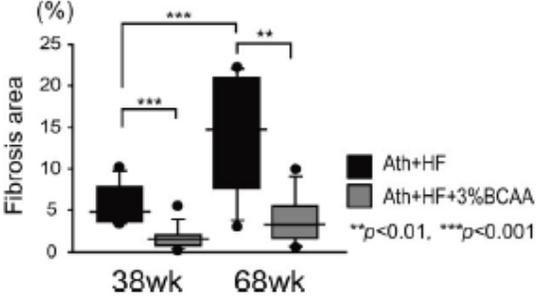


Figura 10. BCAA exacerbó la hiperlipidemia inducida por HFD y la resistencia a la insulina, debido a una lipólisis aberrante.

Los ratones HFD + BCAA fueron tratado con acipimox, un potente inhibidor de la lipólisis. Acipimox abolió la pérdida de peso corporal inducida por BCAA's y la reducción adiposa, los niveles plasmáticos de TG y FFA disminuyeron ligeramente por debajo del control y mejoró la sensibilidad a la insulina corporal total. Sin embargo, el acipimox no bloqueó completamente el daño hepático inducido por

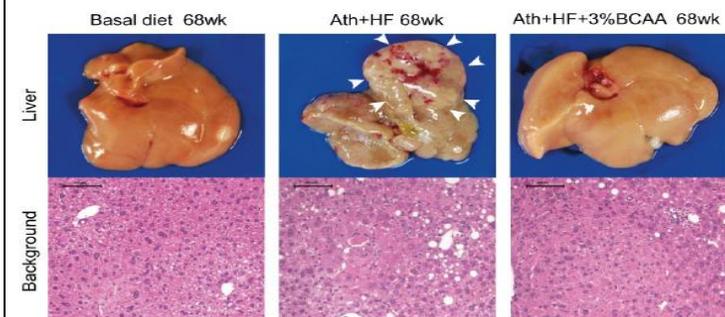
			<p>BCAA's. La muerte celular apoptótica hepática fue significativamente mayor en animales tratados con acipimox que en animales de control de HFD. Estos datos sugieren que BCAA puede tener un efecto deletéreo directo sobre la estructura/función hepática en ratones alimentados con HFD.</p> <p>El tratamiento con rapamicina bloqueó el efecto inhibitorio de BCAA's sobre la autofagia. Estos datos demuestran que los BCAA's activa la señalización de mTOR, y posteriormente inhibe la autofagia en respuesta a la exposición a los lípidos.</p>
--	--	--	---

Autor/ Título	Modelo:	Concentración de dosis (BCAA'S):	Resultados
Takegoshi Kai <i>et al.</i> , 2017 Los BCAA's previenen la fibrosis hepática y	Ratones macho de 8 semanas. Los ratones se sacrificaron a las 38 semanas (38wk)	Tres grupos: Dieta basal. Dieta con alto contenido de grasa (Ath + HF).	La fibrosis hepática fue significativamente reducida en el grupo Ath + HF + BCAA en comparación con el grupo de Ath + HF. Los marcadores de fibrosis fueron sustancialmente regulados en el hígado de la grupo Ath + HF y reprimido en el Ath + HF + grupo BCAA.

<p>el desarrollo de carcinoma hepatocelular en un modelo de ratón de esteatohepatitis no alcohólica.</p>	<p>para analizar la progresión de la fibrosis hepática o a las 68 semanas (68wk) para analizar el desarrollo de tumores hepáticos.</p>	<p>Dieta Ath + HF suplementada con BCAA al 3%.</p> <p>Periodo: 38 o 68 semanas.</p>	 <p>Figura 11: Mejora histológica en el hígado de ratones con dieta Ath + HF mediante la administración de BCAA. Análisis densitométrico de las áreas fibróticas del hígado áreas en ratones alimentados con la dieta Ath + HF o dieta Ath + HF suplementada con BCAA al 3% a 38wk y 68 wk.</p> <p>La expresión de los genes regulados, incluyendo los de inflamación y los relacionados con la fibrosis, aumentaron con la progresión de la enfermedad hepática, y la suplementación con BCAA´s reprimió esta regulación positiva. Por el contrario, la expresión de los genes regulados a la baja, incluyendo muchos del metabolismo y genes relacionados con las mitocondrias, disminuyó con la progresión de la enfermedad hepática y la suplementación con BCAA´s rescataron esta regulación negativa. Estos</p>
--	--	---	--

resultados demostraron que la exposición dietética a largo plazo a la dieta de Ath + HF induce la progresión de la fibrosis y la señalización oncogénica precancerosa acompañada de anomalías genéticas relacionadas con el metabolismo. La suplementación de BCAA´s restauró la expresión de estos genes.

La suplementación con BCAA´s mejoró la apariencia del hígado. El grupo Ath + HF desarrolló tumores hepáticos a alta frecuencia (73,5%), mientras que no se observaron tumores hepáticos en el grupo de dieta basal. La suplementación con BCAA´s redujo significativamente la incidencia de tumores hepáticos (30,8%, $P < 0,01$).



			<p>Figura 12: Efectos de la suplementación con BCAA sobre la tumorigénesis hepática en ratones C57BL/6J alimentados con la dieta Ath + HF.</p> <p>Correlacionando estos resultados <i>in vitro</i>, la expresión de los marcadores iniciadores de tumores EpCAM, CD90 y Myc aumentó significativamente en el grupo Ath + HF comparado con el grupo de dieta basal y su expresión fue significativamente reprimida en el grupo Ath + HF + BCAA.</p>
--	--	--	--

Autor/ Título	Modelo:	Concentración de dosis (BCAA'S):	Resultados
Kitajima Yoichiro <i>et al.</i> , 2017 La suplementación con BCAA's	Pacientes con cirrosis hepática. Los pacientes que tenían cirrosis hepática con niveles	Los pacientes ingerían oralmente un paquete de gránulos de BCAA's tres veces al día después de las	Después del tratamiento con BCAA's, 11 pacientes (52,4%, 6 hombres, 5 mujeres) experimentaron hipoalbuminemia mejorada, disminuciones significativas en el área de grasa visceral (VFA). Diez pacientes (47,6%, 3 hombres y 7 mujeres) experimentaron disminución de los niveles de

<p>mejora la hipoalbuminemia, previene la sarcopenia y reduce la acumulación de grasa en los músculos esqueléticos de los pacientes con cirrosis hepática.</p>	<p>de albúmina sérica ≤ 3.5 g/dL fueron elegibles para el estudio.</p> <p>Los criterios de exclusión fueron: (1) administración de suplementos de BCAA's dentro de los 6 meses previos al inicio; (2) anormalidad congénita del metabolismo de BCAA's; (3) anormalidad del metabolismo de aminoácidos diferente a la hepatopatía; (4)</p>	<p>comidas. Cada paquete de BCAA's contenía 952 mg de L-isoleucina, 1904 mg de L-leucina y 1144 mg de L-valina. Se instruyó a los pacientes para ajustar su consumo total de energía a 25 a 35 kcal/kg/día y su ingesta de proteínas a 1,0 a 1,4 kg/día.</p> <p>Frecuencia: 3 veces/d durante 48 semanas.</p>	<p>albúmina sérica, y sensibilidad a la insulina, e incrementos significativos en insulina plasmática en ayunas (FPI), BCAA's, y tirosina. No hubo diferencias significativas en los cambios en los niveles de glucosa en plasma después de la estimulación en los pacientes antes y después del tratamiento. Once pacientes con niveles crecientes de albúmina sérica también mostraron una mejoría en el contenido de tejido adiposo intramuscular (IMAC). Tanto en pacientes varones como en mujeres, la disminución de IMAC parecía ser similar en aquellos pacientes con un IMAC basal relativamente más alto y aquellos pacientes con IMAC basal relativamente más bajo. Entre estos 11 pacientes, hubo seis pacientes con aumento significativo de índice del área del músculo esquelético (SAI) .Los pacientes con SAI creciente tenían IMC, área de grasa subcutánea (SFA) y VFA más bajos que los no respondedores, pero esta diferencia no fue estadísticamente significativa. El recuento de plaquetas fue significativamente mayor</p>
--	---	---	---

diabetes severa o sospecha de anormalidad del metabolismo de la glucosa en pacientes tratados con altas dosis de esteroides; (5) historial de cáncer de hígado y cáncer de hígado actual.

en los no respondedores que en los pacientes con SAI creciente.

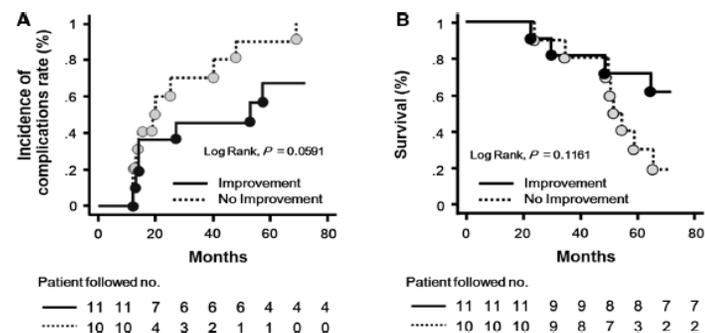


Figura 13. Curvas de Kaplan-Meier que comparan pacientes con y sin aumento de IMAC. A. Tasas de ocurrencia acumulada de enfermedades hepáticas eventos (derrame pleural refractario, ascitis, o ambos, ruptura de varices o tratamiento y hepatocarcinogénesis). Las probabilidades de 72 meses fueron 63.6% en pacientes con una mejora en IMAC y 100.0% en los pacientes sin una mejora de IMAC. B. Relacionado con el hígado tasas de supervivencia sin eventos. Las probabilidades de 72 meses de la supervivencia fue del 63,6% en pacientes con una mejora en IMAC y 20.0% en pacientes sin mejoría en IMAC.

Hubo una tendencia a menores tasas de ocurrencia acumulada en pacientes con IMAC mejorado en comparación con aquellos sin IMAC mejorado. La

			<p>mejoría de la IMAC, la mejoría de la SAI y el sexo (mujer) fueron factores independientes que contribuyeron negativamente a la mortalidad y supervivencia relacionadas con el hígado.</p> <p>El aumento de los niveles de albúmina en los pacientes con hipoalbuminemia se asoció con la suplementación dietética con BCAA's y se relacionaron con la disminución de la acumulación de grasa en el músculo esquelético, que mantuvo la masa muscular esquelética y la tolerancia a la glucosa mejorada. Estas respuestas positivas a los BCAA's probablemente contribuyeron a los pronósticos más favorables de los pacientes con cirrosis hepática.</p>
--	--	--	---

7.6 BCAA's asociados al ejercicio de alta intensidad

Autor/ Título	Modelo:	Concentración de dosis (BCAA'S):	Resultados
Ra Song-Gyu <i>et al.</i> , 2013.	Este ensayo se llevó a cabo con 36 voluntarios	A los sujetos se les administró por vía oral una combinación de	Retraso en el dolor muscular después del ejercicio excéntrico: Las puntuaciones de VAS (escala analógica visual que consistía en una línea de 100 mm

<p>Efecto combinado de los BCAA's y la suplementación de taurina sobre el dolor muscular tardío y el daño muscular en el ejercicio excéntrico de alta intensidad.</p>	<p>universitarios que no tenían ningún trastorno músculo-esquelético y no habían participado en ningún entrenamiento de resistencia regular antes del estudio.</p> <p>Los sujetos fueron divididos de forma aleatoria y equitativa en los siguientes cuatro grupos (n = 9 por grupo): suplementación de control doble placebo (PLCB); Suplementación BCAA's y placebo-2</p>	<p>3,2 g BCAA's (o placebo) y 2,0 g de taurina (o placebo), tres veces al día, durante dos semanas antes y tres días después de realizar ejercicios excéntricos del flexor del codo.</p>	<p>con "sin dolor" en un extremo y "dolor extremo" en el otro extremo) en todos los grupos fueron significativamente mayores en el día 1 en comparación con antes del ejercicio. Las puntuaciones de VAS en los grupos BA y COMB alcanzaron su punto máximo en el Día 1, mientras que las de los grupos PLCB y TAU alcanzaron su máximo en el Día 2. Las puntuaciones de VAS aumentaron en todos los grupos en el Día 4. En el grupo COMB, fue significativamente menor que en el grupo PLCB.</p> <p>Marcador indirecto de daño muscular: Las diferencias de la CIR (circunferencia del brazo superior, se utilizó como marcador indirecto del daño muscular) aumentaron significativamente e inmediatamente después del ejercicio en todos los grupos. A partir de entonces, las diferencias CIR en todos los grupos aumentaron significativamente hasta el final del período experimental. En el grupo COMB, las diferencias CIR fueron menores que en los otros grupos durante todo el período experimental, con</p>
---	---	--	---

(BA); Taurina y placebo-1 (TAU); Y suplementos de BCAA's y taurina (COMB).

diferencias significativas en los días 2 y 3 en comparación con el grupo PLCB.

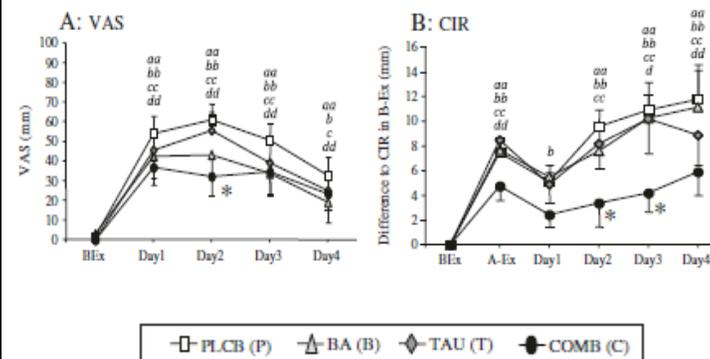


Figura 14. Puntuación VAS (A) y CIR (B) durante todo el experimento. La puntuación VAS se utilizó como una evaluación subjetiva del dolor muscular en el valor de CIR del brazo ejercido como marcador indirecto del daño muscular se presenta como parte del BEx respectivo.

Se confirmó que una combinación de 3,2 g de BCAA y 2,0 g de taurina, tres veces al día, dos semanas antes y tres días después del ejercicio atenúa algunos factores subjetivos y los marcadores objetivos del dolor muscular tardío (DOMS). Por lo tanto, la suplementación combinada con BCAA's y taurina

			puede ser una estrategia útil para atenuar el DOMS y el daño muscular y puede ayudar a motivar a los principiantes a continuar un programa de ejercicios mientras ayudan a los atletas competitivos a entrenar con mayor intensidad.
--	--	--	--

Autor/ Título	Modelo:	Concentración de dosis (BCAA'S):	Resultados
Dudgeon Wesley <i>et al.</i> ,2016 En un diseño de grupo simple ciego, emparejado: la suplementación de BCAA's y el entrenamiento de resistencia	Adultos hombres jóvenes, mediante una dieta restringida de energía mientras se mantiene un vigoroso protocolo de entrenamiento de resistencia.	Al grupo de suplemento de BCAA's se les administró 7 g de BCAA's antes y después de cada entrenamiento para un total de 14 g de BCAA's. Al grupo de suplemento nutricional de hidratos	La masa corporal no cambió en el grupo BCAA's, pero el grupo CHO observó una reducción significativa ($p < 0,05$) en la masa corporal ($-2,3 \pm 0,7$ kg). Contribuyendo al cambio en la masa corporal total fue una pérdida significativa ($p < 0,05$) en la masa magra ($-0,90 \pm 0,06$ kg) en el grupo CHO, mientras que el grupo BCAA's no mostró ningún cambio en la masa magra. Sin embargo, el grupo BCAA's mostró una disminución significativa ($p < 0,05$) en la masa grasa ($-0,05 \pm 0,08$ kg) que no se observó en el grupo CHO. Ambos grupos aumentaron significativamente la

<p>mantienen la masa corporal magra durante una dieta restringida en energía.</p>		<p>de carbono se les administraron 14 gramos antes y después de cada entrenamiento, para un total de 28 g. Así, los sujetos en ambos grupos de tratamiento recibieron un suplemento dietético de 112 calorías en cada tiempo suplementario.</p>	<p>resistencia corporal, pero el cambio en el grupo BCAA's ($15,1 \pm 2,2$ kg) fue significativamente mayor ($p < 0,05$) que el grupo CHO ($4,8 \pm 1,8$ kg). El grupo BCAA's también aumentó significativamente la fuerza de la parte superior del cuerpo ($7,1 \pm 1,6$ kg, $p < 0,05$), mientras que el grupo CHO disminuyó la fuerza ($-3,7 \pm 2,3$ kg, $p < 0,05$), resultando una diferencia significativa entre los grupos ($p < 0,01$). Ningún grupo mostró un cambio significativo en las repeticiones a la fatiga en el banco de prensa. Por último, el grupo BCAA's disminuyó la tasa metabólica en reposo (RMR) (-412 ± 67 kcal/día, $p < 0,05$) de la observación previa a la posterior, sin embargo este cambio no fue diferente al grupo CHO, que no exhibieron ningún cambio en RMR.</p> <div data-bbox="1276 1073 1751 1321" data-label="Figure"> <table border="1"> <caption>Lean Body Mass Change</caption> <thead> <tr> <th>Group</th> <th>Mean Change (kg)</th> <th>Standard Deviation (kg)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>BCAA</td> <td>0.4</td> <td>0.7</td> </tr> <tr> <td>CHO</td> <td>-0.8</td> <td>0.7</td> </tr> </tbody> </table> </div>	Group	Mean Change (kg)	Standard Deviation (kg)	BCAA	0.4	0.7	CHO	-0.8	0.7
Group	Mean Change (kg)	Standard Deviation (kg)										
BCAA	0.4	0.7										
CHO	-0.8	0.7										

Figura 15. Cambio en la masa corporal magra después de un período de estudio de 8 semanas determinado por pesaje hidrostático.

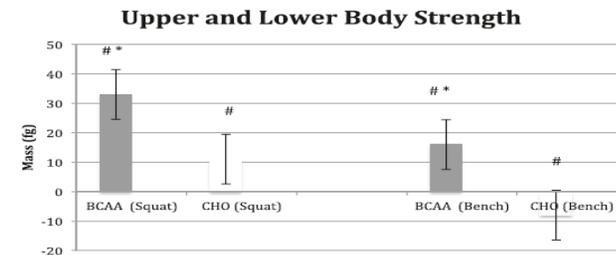


Figura 16. Cambio en la resistencia muscular después del período de estudio de 8 semanas según lo determinado por las repeticiones hasta la fatiga al 80% de 1-RM estimado en la parte posterior sentadillas y press de banca.

Los datos sugieren que bajo condiciones hipoenergéticas, aquellos que participan en entrenamiento de resistencia pesada pueden mantener la masa magra y el rendimiento muscular mediante la utilización de un producto BCAA's antes y después del entrenamiento.

Autor/ Titulo	Modelo:	Concentración de dosis (BCAA'S):	Resultados
<p>I-Fan Chen <i>et al.</i>,2016</p> <p>Los BCAA's, la arginina y la citrulina alivian la fatiga central después de 3 enfrentamientos simulados en atletas de taekwondo: un ensayo aleatorio controlado.</p>	<p>Doce atletas de taekwondo masculinos fueron reclutados. Los sujetos tienen la edad de $20,0 \pm 0,8$ años, la altura de $1,77 \pm 0,04$ m, el peso de $66,9 \pm 5,0$ kg, el índice de masa corporal de $21,29 \pm 0,93$ kg/m² y VO₂max de $44,9 \pm 6,8$ mL/min/kg.</p> <p>Cada sujeto completó los ensayos de aminoácidos (AA) y</p>	<p>En el ensayo AA, los sujetos Ingerió 0,17 g/kg de BCAA (leucina: isoleucina: valina = 10: 7: 3, que contenían vitamina E 6.67 IU/g de BCAA) 0,05 g/kg de arginina y 0,05 g/kg de citrulina. En el ensayo PL, los sujetos consumieron la cantidad idéntica de cápsulas al ensayo AA vacías y 1 cápsula de vitamina E.</p>	<p>Después de la suplementación, los sujetos en el ensayo de AA mostraron un PRT (tiempo de reacción premotora, que es el intervalo entre la presentación de un estímulo y el cambio inicial de la actividad eléctrica de un músculo), significativamente más rápido en los 3 movimientos de una sola tarea, así como el tiempo de reacción en la tarea secundaria en la prueba de doble tarea, en comparación con los del ensayo PL. Estas mejoras coincidieron con una proporción significativamente menor de triptófano/BCAA's en el ensayo AA. Además, la suplementación no condujo a una acumulación adicional de NH₃. La adición de arginina y citrulina a BCAA's resultó en niveles similares de NH₃ plasmático entre los ensayos de AA y PL.</p>

placebo (PL) en un orden aleatorio, separados por un período de lavado de al menos 7 días.

Cada ensayo incluyó 3 partidos simulados. Después del segundo partido, se consumieron 2 suplementos.

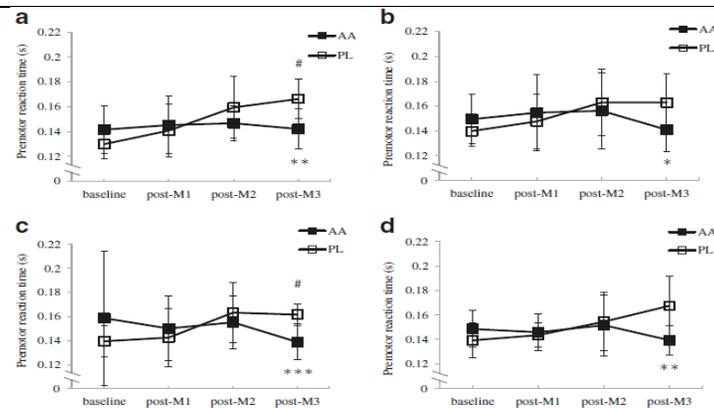
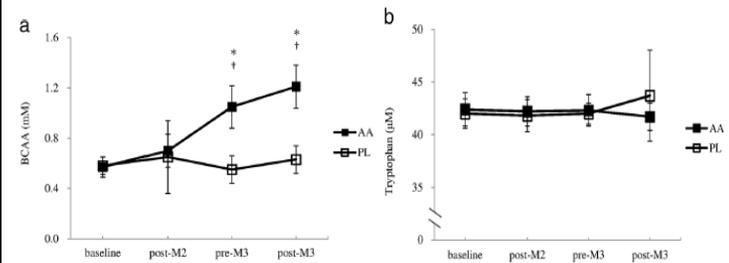


Figura 17. Tiempo de reacción de pre-motor en movimiento A (a), movimiento B (b), movimiento C (c) y tarea primaria en movimiento D (d), en la batería de prueba de reacción específica de taekwondo después de cada coincidencia simulada en las pruebas AA y PL.

La suplementación combinada de BCAA's y arginina también tuvo significativamente mejora en el rendimiento en los sprints intermitentes de alta intensidad en el segundo día, de 2 días consecutivos de ejercicio para aliviar la fatiga central.

En el ensayo de PL, los deterioros significativos en PRT fueron evidentes en todos los movimientos

después del tercer partido simulado, indicando que la acumulación de las demandas físicas resultó en fatiga central. Por otro lado, en el ensayo AA estos los resultados cognitivos se mantuvieron y significativamente mejor que los de la PL ensayo. Una relación significativamente menor plasma triptófano/BCAA, por lo tanto, la reducción de la síntesis de serotonina cerebral podría ser uno de los mecanismos que son responsables de la reducción de la fatiga central. Además, la potencia total durante los 3 partidos también se mantuvo sin cambios en ambos ensayos. Estos resultados indicaron que el sistema neuromuscular periférico no estaba fatigado durante todo el periodo de prueba.



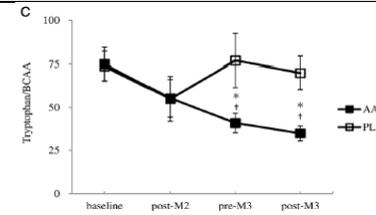


Figura 18. Concentraciones de plasma BCAA (a) y triptófano (b) y relación triptófano / BCAA (c) en las pruebas AA y PL. AA: BCAA, arginina, y citrulina; PL: placebo.

Las mejoras en estas habilidades por la suplementación podrían llevar un beneficio significativo en muchos deportes. Cabe señalar que la fatiga central aparece antes de la disminución del rendimiento físico en atletas bien entrenados.

8. DISCUSIÓN

Marco Regulatorio

El marco regulatorio actual se ha visto rebasado por la creciente demanda de suplementos alimenticios, que evidencia los vacíos en la legislación, los cuales limitan el actuar de los reguladores, afectan los derechos del consumidor y dan incertidumbre a los agentes económicos. El ejemplo más claro es la dificultad de precisar que es un suplemento alimenticio o la incertidumbre en diferenciar un suplemento alimenticio de un fármaco.

Si bien el marco regulador en América Latina es relativamente nuevo, la normatividad actual que tienen países como México y Brasil muestra deficiencia para su cumplimiento. En México los suplementos alimenticios no requieren contar con registro sanitario, solo se realiza el trámite llamado “Aviso de funcionamiento” que los fabricantes o los responsables deben presentar 30 días antes de iniciar operaciones.

En cuanto a publicidad y comercialización, se sigue observando la difusión “productos milagro” que pretenden engañar a los consumidores. A pesar de que cada vez se observan más decomisos a través de COFEPRIS, aún se requiere reforzar las definiciones en la misma ley.

Es complejo saber hacia dónde va esta línea de consumo, por lo que es necesario conocer el marco regulatorio, comercialización, ingredientes y propiedades en virtud de tener consumidores cada vez más informados de las cualidades de cada uno de los productos que consumen, con el fin de evitar caer en el mal uso o un engaño al consumidor.

BCAA´s asociados a neurotoxicidad

Los BCAA´s se usan ampliamente entre los atletas como integradores dietéticos para mejorar condiciones físicas como el dolor muscular, la fatiga y mejorar el rendimiento físico. Sin embargo, Contrusciere ^[27] reporta que la administración

BCAA's tiene efectos neurotóxicos, a través de un proceso patológico causado por la sobreestimulación de los receptores NMDA (N-metil-D-aspartato, receptores de glutamato), en el cual las neuronas son dañadas y destruidas, incrementado el riesgo de desarrollar enfermedades como la esclerosis lateral amiotrófica (enfermedad degenerativa de tipo neuromuscular) en individuos con predisposición genética a disponer ineficazmente del exceso de BCAA's. Estos resultados son de interés en el ámbito deportivo ya que muchos atletas consumen regularmente los BCAA's durante su entrenamiento sin considerar antes dichos efectos.

Adicionalmente, de que una alta ingesta de BCAA's pueda determinar condiciones que favorezcan la neurodegeneración, los resultados sugieren que cuando el cerebro es expuesto crónicamente a concentraciones milimolares de BCAA's se produce un aumento en los niveles del factor neurotrófico derivado del cerebro. Este aumento puede estar relacionado con el deterioro de la memoria espacial y desarrollo de la enfermedad de orina de jarabe de arce [48].

Bajo este escenario, es importante antes de consumir BCAA's evaluar si realmente es necesario ingerirlos mediante suplementación y si lo es, conocer la cantidad requerida a ingerir, ya que la combinación de un consumo excesivo con la ineficaz asimilación aumenta la probabilidad de ocasionar daños neurológicos.

BCAA's asociados a resistencia a la insulina

Con respecto al efecto de los BCAA's sobre la secreción de insulina, existe una controversia significativa dependiendo del enfoque dado a la investigación. Algunos estudios epidemiológicos y clínicos demuestran que la resistencia a la insulina está asociada con un mayor riesgo de Alzheimer y viceversa [53,54]. Esta observación puede ser de relevancia clínica, ya que sugiere que los BCAA's plasmáticos pueden servir como marcador para la alteración de la acción de la insulina cerebral en pacientes con Alzheimer [51].

La dieta es un factor importante ya que la alimentación con un alto contenido de grasas y defectos patognomónicos como la resistencia a la insulina dañan la

homeostasis de BCAA's ^[51]. Otro posible mecanismo es la acumulación de metabolitos BCAA's tóxicos que pueden desencadenar la disfunción mitocondrial que está asociado con la resistencia a la insulina ^[55].

Por otro lado, el tratamiento con BCAA's podría mejorar los niveles de insulina deteriorados y revertir los cambios en las proteínas afectadas. La suplementación con BCAA's ayuda a recuperar la función de los islotes pancreáticos; los BCAA presentan un efecto protector sobre la recuperación de la función de los islotes en ratas diabéticas ^[28].

BCAA's asociados a la respuesta metabólica

La ingesta crónica de BCAA's o una dieta enriquecida con leucina afecta significativamente el metabolismo con alteraciones en la urea, la alanina aminotransferasa y el colesterol LDL (lipoproteínas de baja densidad) en la sangre, la síntesis de proteínas y proteólisis en varios tejidos, concentraciones de aminoácidos en sangre y tejidos, y pesos de hígado y riñón ^[40].

Sin embargo la suplementación de BCAA's. también puede tener efectos favorables. Por ejemplo la influencia positiva de la glutamina en el sistema inmune, el equilibrio de proteínas y la integridad intestinal. También ejercen una influencia positiva en el balance de proteínas musculares mediante los efectos reguladores de BCAAs en la rotación de proteínas ^[40].

Aunque este estudio demostró diferencias significativas de alteraciones metabólicas debido al consumo de BCAA'S se necesitan más investigaciones sobre los efectos del consumo crónico en trastornos de la musculatura, en adultos mayores y durante el ejercicio de resistencia. Ya que el estudio se realizó con individuos sanos sin los efectos adversos de las señales que se producen en varios trastornos.

BCAA's asociados a lesión Isquémica e insuficiencia cardíaca

En el estudio sobre la insuficiencia cardíaca con caquexia cardíaca, la administración de 1,5 mg/g de peso corporal por día de BCAA's durante 21

semanas, disminuyó la frecuencia cardíaca, preservó el peso corporal, retrasó el deterioro de la función cardíaca y prolongó la supervivencia de las ratas con insuficiencia y caquexia cardíaca. Los BCAA's también previeron la disminución en la masa de los músculos esqueléticos y modificó la expresión de genes relacionados con la función mitocondrial en estos músculos [47].

Si bien la oxidación BCAA's es necesaria para la producción de energía en el corazón, partiendo desde el enfoque del catabolismo defectuoso de BCAA's, la acumulación crónica de BCAA's (1,5 mg/g de peso corporal /día durante 7 días) inactiva la piruvato deshidrogenasa, la actividad de la piruvato deshidrogenasa sirve como punto de referencia para las contribuciones relativas de los hidratos de carbono frente a los ácidos grasos. A través de este mecanismo, los corazones sufren disminuciones marcadas en la absorción de glucosa, oxidación, contenido de glucógeno, glicosilación de proteínas y exacerban la lesión Isquemia-reperfusión [49]. Por lo tanto su catabolismo es indispensable para la homeostasis del metabolismo cardíaco.

BCAA's asociados a la lesión hepática

La administración de BCAA's causa lesión hepática en ratones obesos/diabéticos. En los adipocitos, los BCAA's estimulan la lipólisis, aumentando ácidos grasos libres en plasma, que a su vez resulta en la acumulación hepática de ácidos grasos libres [52]. En órganos como el hígado, los BCAA's activan la vía de mTOR, que inhibe la autofagia. La inhibición de la conversión de ácidos grasos libres en triglicéridos circulantes intensifica la lipotoxicidad. El bloqueo de la autofagia impide el mecanismo de autorreparación protector contra la lipotoxicidad, aumentando la muerte celular apoptótica [52].

En ratones alimentados con dieta con alto contenido en grasa durante 68 semanas, la suplementación con BCAA's mejoró significativamente la esteatosis hepática, la inflamación, la fibrosis y los tumores. La suplementación con BCAA's induce un

efecto anti-fibrótico, previene la apoptosis en los hepatocitos, y disminuye la incidencia de carcinoma hepatocelular [56].

En pacientes con cirrosis hepáticas, la administración de 952 mg BCAA's tres veces por día previno la progresión de la sarcopenia asociada con la cirrosis hepática. La suplementación dietética con BCAA's mitigó la hipoalbuminemia, mejoró el metabolismo de la glucosa, disminuyó la acumulación de grasa en el músculo esquelético y contribuyó a un mejor pronóstico de los pacientes con cirrosis hepática. El aumento de los niveles de albúmina en los pacientes con hipoalbuminemia se asoció con la disminución de la acumulación de grasa en el músculo esquelético, que mantuvo la masa muscular esquelética y mejoró la tolerancia a la glucosa [44].

En el estudio con ratones diabéticos/obesos se sugiere precaución respecto a la ingestión de dietas ricas en proteínas (debido a que los BCAA's son abundantes en ellas) en individuos diabéticos y/o obesos, la combinación de un alto contenido de grasa y proteína puede generar trastornos metabólicos [52].

Al contrastar con la idea anterior, la suplementación con BCAA's con ratones alimentados con una dieta rica en grasa sería beneficiosa para los pacientes con fibrosis hepática avanzada con alto riesgo de incidencia de carcinoma hepatocelular. Reforzando lo anterior, la respuesta a la administración de BCAA's de pacientes con cirrosis hepáticas también fue positiva, ya que contribuyó a pronósticos más favorables de los pacientes con dicho diagnóstico [44].

BCAA's asociados al ejercicio de alta intensidad

La suplementación con BCAA's podría no sólo aumentar el rendimiento deportivo, sino incluso mantener o aumentar la salud de los deportistas, dados los altos requerimientos energéticos y nutricionales que existen en estas circunstancias [57].

Las mejorías en estas habilidades por la suplementación podrían llevar un beneficio significativo en muchos deportes, los datos sugieren que bajo condiciones hipoenergéticas, aquellos que participan en entrenamiento de resistencia pesada pueden mantener la masa magra y el rendimiento muscular mediante la utilización de un producto BCAA's antes y después del entrenamiento [41].

Los resultados también advierten que al disminuir la relación triptófano/BCAA's en el plasma ocasiona a su vez la disminución de la síntesis de serotonina cerebral, (que se considera como probable mecanismo responsable de la reducción de la fatiga central) [18], con lo cual el deportista puede rendir al nivel máximo durante un mayor espacio de tiempo.

Además la toma de BCAA's durante el ejercicio prolongado provee de energía a los músculos [13], esa utilización evita que el deportista pierda parte de sus propias proteínas, con lo cual su recuperación sería mucho más lenta, ya que la síntesis de las proteínas perdidas por el propio músculo es un proceso más lento que la recuperación del glucógeno consumido [57].

BCAA's en función de la concentración

Se ha reportado que la acumulación de BCAA's promueve la disfunción mitocondrial e inhibe la oxidación de las células β , afección frecuentemente relacionada con la resistencia a la insulina y la diabetes mellitus tipo 2 [58,59]. El aumento en la ingesta de BCAA's también puede agotar el complejo B del organismo, lo que puede ocasionar serios problemas de salud. Además, el aumento de la concentración de BCAA's puede disminuir el nivel de serotonina que puede conducir a la depresión y otros trastornos mentales [60]. El aumento de la concentración de leucina también puede dar lugar a un aumento significativo en los niveles de amoníaco en la sangre que pueden tener efectos adversos graves [60].

Sin embargo también existe información sobre los diversos benéficos de la suplementación con BCAA's. Los BCAA's desencadenan la síntesis de proteínas e

inhiben la degradación de las células musculares [61,62]. Además, muestran una mejora en la captación de glucosa y sensibilidad a la insulina, por lo tanto, pueden reducir el riesgo de diabetes mellitus [63,64]. En personas obesas, la ingesta de BCAA's aumenta la movilización y utilización de grasa [65]. La ingesta de BCAA's también mejora la fuerza y la resistencia durante el ejercicio y puede disminuir la fatiga mental al inhibir la captación de triptófano en el cerebro [60, 66].

Diversos estudios clínicos han abogado por el uso de los BCAA's como posible tratamiento en trastornos metabólicos como diabetes mellitus tipo 2 y la resistencia a la insulina [28]. Estos trastornos se asocian con el aumento de BCAA's en plasma, lo que ha generado controversia sobre el impacto de los BCAA's como suplementos en la mejora de la salud metabólica. El efecto perjudicial se ha observado en modelos de animales y humanos con niveles plasmáticos de BCAA's elevados y con mayor riesgo de trastornos metabólicos [67, 68].

La suplementación en el desarrollo y la fisiología de los trastornos metabólicos pocas veces se ha estudiado en función de la concertación en modelos humanos y animales. En este paradigma aún falta esclarecer bajo qué concentración, patologías y tipo de dieta es viable su administración.

En patologías asociadas con efectos neurotóxicos, se ha reportado que los niveles de BCAA's superiores a 2 mMol/L son neurotóxicos al inducir la activación microglial en la enfermedad urinaria de jarabe de arce en humanos [69]. Un modelo en ratas sugiere que cuando el cerebro es expuesto crónicamente a altas concentraciones de BCAA's (190 mMol/L de Leucina, 59 mMol/L de Isoleucina, y 69 mMol/L Valina) se daña la memoria espacial y aumenta el factor neurotrófico derivado del cerebro [48]. En cultivos de cerebro de rata embrionaria la administración de una mezcla de BCAA's (valina 2,5 mM, leucina 2,5 mM, isoleucina 2,5 mM), indicó que los BCAA's son neurotóxicos *in vitro* a través de un mecanismo que implica la sobre estimulación de los receptores del glutamato [27].

Respecto a la ingesta crónica de BCAA's, el tratamiento a largo plazo con L-leucina o L-isoleucina de 2 g/kg de peso corporal/d, tiene un efecto promotor sobre la carcinogénesis de la vejiga de rata [70]. En un modelo de ratones obesos/diabéticos el acceso ilimitado de BCAA's causa lesión hepática [37]. En cambio ratas diabéticas alimentadas con 1,25 g/kg/d de BCAA's, mostraron recuperación de la función de los islotes pancreáticos, los BCAA's presentaron un efecto protector sobre la recuperación de la función de los islotes en ratas diabéticas [28].

Siguiendo el orden de ideas, la suplementación con BCAA's mejora la hipoalbuminemia, previene la sarcopenia y reduce la acumulación de grasa en los músculos esqueléticos de los pacientes con cirrosis hepática a los que se les administró 952 mg de L-isoleucina, 1904 mg de L-leucina y 1144 mg de L-valina 3 veces por día [44]. En la misma patología los BCAA's previenen la fibrosis hepática y el desarrollo de carcinoma hepatocelular en un modelo de ratón con dieta suplementada con BCAA's al 3% [56].

Se han obtenido resultados de que la ingesta crónica de BCAA's o leucina a altas concentraciones afecta significativamente el metabolismo de todo el organismo [40]. También el catabolismo defectuoso de BCAA's y la acumulación crónica de BCAA's suprimen el metabolismo de la glucosa y exacerban la lesión isquemia-reperfusión con dosificaciones diarias de 1,5 g/kg de peso corporal [49].

Referente a estudios toxicológicos, se evaluaron los efectos toxicológicos en ratas, se demuestra la ausencia de hallazgos toxicológicos significativos con BCAA's a una dosis igual o inferior al 2.5% (p/p) administrada por vía oral en una dieta durante 13 semanas de exposición continua. El nivel de efectos adversos no observados para L-Isoleucina al 2.5% para ratas ambos sexos son: macho, 1.57 ± 0.06 g/kg/día; hembra, 1.65 ± 0.10 g/kg/día, L-Valina al 5.0% para macho 3.23 ± 0.14 g/kg/día y 2.5% para las hembras 1.85 ± 0.06 g/kg/día, y L-leucina al 5.0% para ambos sexos (macho, 3.33 ± 0.10 g/kg/día: hembra, 3.84 ± 0.26 g/kg/día) [71].

Algunas investigaciones han indicado que en los estudios de toxicidad aguda no se observó efecto tóxico en ratas alimentadas con una dosis única de 10 g/kg/día. En otras investigaciones tampoco se observaron efectos tóxicos después de alimentar a las ratas con una formulación compuesta de BCAA's de 2,5 g/kg/d durante 3 meses o 1,25 g/kg/d durante 1 año [28].

Los pocos estudios realizados en humanos han sido con adultos sanos y adultos mayores sanos, ambos llegaron a la conclusión con base a las variables plasmáticas y urinarias, que el límite superior seguro de la ingesta de leucina en humanos sanos se puede sugerir en 500 mg/kg/d o 35 g/d como una estimación para un individuo que pesa 70 kg [72,73].

Además de las condiciones patológicas descritas anteriormente relacionadas con los niveles elevados de BCAA's, estos aminoácidos se usan comúnmente como suplementos nutricionales que pueden mejorar el rendimiento mental y físico y con el propósito de la construcción muscular [74]. La concentración usada de BCAA's como suplemento en deportes no tiene un valor establecido, únicamente cuenta con una sugerencia de uso. La cantidad y la forma varía según el fabricante, normalmente se encuentran en relación 2:1:1 (leucina, isoleucina y valina) o 3:1:1. Existe variabilidad respecto a la dosificación y fluctúa desde 2 a 15 g/d y de 1 a 5 tomas [75].

Esta dosificación esta en concordancia con artículos en donde se administra a atletas 14 g de BCAA's al día para mantener la masa magra corporal con dieta restringida en energía [41] o 9.6 g de BCAA's/día para atenuar el dolor muscular tardío [42].

La incertidumbre que aborda el papel de los BCAA's solo puede aclararse mediante futuros estudios en humanos y nuevos modelos [76]. Aún se desconoce el potencial de las implicaciones clínicas de la administración crónica de BCAA's. La idea de estos estudios arrojaría nueva luz sobre la patogénesis de las enfermedades

metabólicas, como los diabéticos, la obesidad y las anomalías del sistema nervioso central. Además, los estudios futuros sobre las vías de señalización y el metabolismo de los BCAA´s podrían abrir nuevas puertas para el tratamiento de los trastornos metabólicos, la resistencia a la insulina y la diabetes mellitus tipo 2 ^[60].

9. CONCLUSIONES

Los efectos de la suplementación con aminoácidos de cadena ramificada dependen del estado patológico del sujeto en estudio, de las necesidades y condiciones nutricionales, así como de la variabilidad en los enfoques experimentales adoptados y factores investigados.

El aparente contraste entre los efectos beneficiosos observados de la suplementación y su relación estrecha con la obesidad, la diabetes mellitus y resistencia a la insulina ha generado muchas preguntas que siguen sin respuesta. La mayoría de las condiciones patológicas son caracterizadas por una combinación de señales anabólicas y catabólicas que puede activarse de forma variable e incluso activar vías metabólicas opuestas.

La complejidad para llegar a resultados más generalizados o menos contradictorios depende en gran medida del déficit metabólico, alteraciones en las señales del sistema nervioso periférico que pueden inducir a cambios de absorción, distribución y cambios en el catabolismo de BCAA's.

10. BIBLIOGRAFÍA

1. Instituto internacional de investigación sobre políticas alimentarias (IFPRI). (2016). Informe de la nutrición mundial. Recuperado de: <https://www.ifpri.org> (Agosto, 2017).
2. Instituto Nacional de Salud Pública. (2016). Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de Medio Camino. Recuperado de: <http://promocion.salud.gob.mx> (Agosto, 2017).
3. Secretaria de salud. (2013). Estrategia Nacional para la Prevención y el Control del Sobrepeso, la Obesidad y la Diabetes. Recuperado de: <http://promocion.salud.gob.mx> (Agosto, 2017).
4. Instituto internacional de investigación sobre políticas alimentarias (IFPRI). (2014). Informe de la nutrición mundial. Recuperado de: <https://www.ifpri.org> (Agosto, 2017).
5. Nutrition Business Journal. (2014). Global Supplement & Nutrition Industry Report.
6. COFEPRIS. (27 de febrero de 2017). COFEPRIS y ANAISA impulsan campaña de educación y divulgación sobre suplementos alimenticios. Prensa. Recuperado de: www.gob.mx/cofepris/prensa.
7. ANAISA-COFEPRIS. (8 de octubre de 2015). Los suplementos alimenticios son una industria de 11 mil millones de pesos. Recuperado de: <http://www.anaisa.mx/~anaisamx/files/4814/4433/1031/boletinANAISA-Cofepris081015.pdf>. (Septiembre, 2017).
8. Euromonitor International. (Septiembre 2016). Consumer Health in Mexico.
9. FAO. (2005). Directrices para complementos alimentarios de vitaminas y/o minerales CAC/GL55–2005. Recuperado de: www.fao.org/input/download/standards/10206/cxg_055s.pdf. (Agosto 2017).
10. Ley General de Salud, Artículo 215. Diario Oficial de la Federación, Estados Unidos Mexicanos, junio 2006.
11. Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (2016). Suplementos Alimenticios. Recuperado de:

- <https://www.gob.mx/cofepris/acciones-y-programas/suplementos-alimenticios-62063>. (Agosto 2017).
12. Farmacopea Herbolaria (2013), 2a Edición ISBN: 978-607-460-402-3.
 13. Mahan, Escott-Stump, Raymond. (2013). (pp 525.) *Krause Dietoterapia*, España, Barcelona 13ed.
 14. Mahan, Escott-Stump, Raymond. (2013), (pp 49-50) *Krause Dietoterapia*, España, Barcelona 13ed.
 15. ¿Qué son los aminoácidos ramificados o BCAA? (2017). Recuperado de: <https://aptavs.com/articulos/bcaa-aminoacidos-ramificados>. (Diciembre, 2017).
 16. Hands SL, Proud CG, Wyttenbach A. (2009) mTOR's role in ageing: protein synthesis or autophagy? *Aging* (Albany NY) 1:586–597.
 17. Shihai Z, Xiangfang Z, Man R, Xiangbing M, Shiyan Q. (2017). Novel metabolic and physiological functions of branched chain amino acids: a review. *Journal of Animal Science and Biotechnology*, 8:10-12.
 18. I-Fan C, Huey-June W, Chung-Yu C, Kuei-Ming C, Chen-Kang C. (2016). Branched-chain amino acids, arginine, citrulline alleviate central fatigue after 3 simulated matches in taekwondo athletes: a randomized controlled trial. *Journal of the International Society of Sports Nutrition*, 13:28-10.
 19. Daniel H. (2004). Molecular and integrative physiology of intestinal peptide transport. *Annu Rev Physiol* 66: 361–384.
 20. Mahan, Escott-Stump, Raymond (2013), *Krause Dietoterapia*, España, Barcelona 13ed, 15.
 21. María M, Adeva A, López L, Donapetry C, Fernández C, Sixto C. (2017). Enzymes involved in branched-chain amino acid metabolism in humans. *Springer-Verlag*, 49:1005–1028.
 22. Wang C, Guo F. (2013). Branched chain amino acids and metabolic regulation. *Chinese Science Bulletin*, 58.11: 1228-1235.
 23. Cota D, Proulx K, Smith K A, Kozma C, Thomas G, Woods S, Seeley R. (2006). Hypothalamic mTOR signaling regulates food intake. *Science*, 312: 927–930.

24. Wullschleger S, Loewith R, Hall M N. (2006). TOR signaling in growth and metabolism. *Cell*, 124: 471–484.
25. Inoki K, Corradetti M N, Guan K L. (2005). Dysregulation of the TSCmTOR pathway in human disease. *Nature Genetics*, 37: 19–24.
26. Lynch C J. (2005). Role of leucine in the regulation of mTOR by amino acids: Revelations from structure-activity studies. *Journal of Nutrition*, 131: 861S–865S.
27. Contrusciere V, Paradisi S, Matteucci A, Malchiodi F. (2009). Branched-Chain Amino Acids Induce Neurotoxicity in Rat Cortical Cultures. *Springer Science*, 17:392–398.
28. Lu M, Zhang X, Zheng D, Jiang X, Chen Q. (2014). Branched-chain amino acids supplementation protects streptozotocin-induced insulin secretion and the correlated mechanism. *International Union of Biochemistry and Molecular Biology*, 41:2 127–133.
29. Kilberg M S, Pan Y X, Chen H. (2005). Nutritional control of gene expression: How mammalian cells respond to amino acid limitation. *Annual Review of Nutrition*, 25: 59–85.
30. Carraro V, Maurin A C, Lambert-Langlais S, Averous J, Chaveroux C, Parry L, Jousse C, Örd D, Örd T, Fafournoux P, Bruhat A. (2010). Amino acid availability controls TRB3 transcription in liver through the GCN2/eIF2alpha/ATF4 pathway. *PLoS One*, 5: e15716.
31. Averous J, Bruhat A, Jousse C, Carraro V, Thiel G, Fafournoux P. (2004). Induction of CHOP expression by amino acid limitation requires both ATF4 expression and ATF2 phosphorylation. *Journal of Biological Chemistry*, 279: 5288–5297.
32. Mohamed H A, Yao W, Fioravante D, Smolen PD, Byrne JH. (2005). cAMP-response elements in *Aplysia* creb1, creb2, and Ap-uch promoters: Implications for feedback loops modulating long term memory. *Journal of Biological Chemistry*, 280: 27035–27043.

33. Seo J, Fortunato E S, 3rd, Suh J M, Stenesen D, Tang W, Parks EJ, Adams CM, Townes T, Graff JM. (2009). Atf4 regulates obesity, glucose homeostasis, and energy expenditure. *Diabetes*, 58: 2565–2573.
34. Yoshizawa T, Hinoi E, Jung D Y, Kajimura D, Ferron M, Seo J, Graff M, Kim K, Karsenty G. (2009). The transcription factor ATF4 regulates glucose metabolism in mice through its expression in osteoblasts. *Journal of Clinical Investigation*, 119: 2807–2817.
35. Hardie D G, Ross F A, Hawley S A. (2012). AMPK: A nutrient and energy sensor that maintains energy homeostasis. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 13: 251–262.
36. Hardie D G, Sakamoto K. (2006). AMPK: A key sensor of fuel and energy status in skeletal muscle. *Physiology (Bethesda)*, 21: 48–60.
37. Zhang B B, Zhou G, Li C. (2009). AMPK: An emerging drug target for diabetes and the metabolic syndrome. *Cell Metabolism*, 9: 407–416.
38. Ruderman N, Prentki M. (2004). AMP kinase and malonyl-CoA: Targets for therapy of the metabolic syndrome. *Nature Reviews Drug Discovery*, 3: 340–351.
39. Long Y C, Zierath J R. (2006). AMP-activated protein kinase signaling in metabolic regulation. *Journal of Clinical Investigation*, 116: 1776–1783.
40. Holecek M, Siman P, Vodenicarovova M, Kandar R. (2016). Alterations in protein and amino acid metabolism in rats fed a branched-chain amino acid- or leucine-enriched diet during postprandial and postabsorptive states. *Nutrition & Metabolism* 13:12-12.
41. Dudgeon W, Kelley E, Scheett T. (2016). In a single-blind, matched group design: branched-chain amino acid supplementation and resistance training maintains lean body mass during a caloric restricted diet. *Journal of the International Society of Sports Nutrition*, 13:1-10.
42. Song-Gyu R, Miyazaki T, Ishikura K, Nagayama H, Komine S, et al. (2013). Combined effect of branched-chain amino acids and taurine supplementation on delayed onset muscle soreness and muscle damage in

- high-intensity eccentric exercise. *Journal of the International Society of Sports Nutrition*, 10:51-11.
43. Zhao X, Han Q, Liu Y, Sun C, Gang X, Wang G. (2016). The Relationship between Branched-Chain Amino Acid Related Metabolomic Signature and Insulin Resistance: A Systematic Review. *Journal of Diabetes Research*, 2794591-12.
44. Kitajima Y, Takahashi H, Akiyama T, Murayama K, et al. (2017). Supplementation with branched-chain amino acids ameliorates hypoalbuminemia, prevents sarcopenia, and reduces fat accumulation in the skeletal muscles of patients with liver cirrhosis. *Japanese Society of Gastroenterology*, 10.1007/s00535-017-1370-x.
45. Kawaguchi T, Izumi N, Charlton MR, Sata M. (2011). Branched-chain amino acids as pharmacological nutrients in chronic liver disease. *Hepatology*, 54:1063–1070.
46. Matsumoto T, Nakamura K, Matsumoto H, et al. (2014). Bolus ingestion of individual branched-chain amino acids alters plasma amino acid profiles in young healthy men. *SpringerOpen Journal*, 3:35-13.
47. Yohei T, Tetsuo S, Takao K, Akira K, Junji O, Takeshi K. (2015) Branched-chain amino acids ameliorate heart failure with cardiac cachexia in rats. *Life Sciences*, 137:20-27.
48. Scaini G, Comim C, Oliveira G, Pasquali M, Quevedo J, Gelain DP, Moreira JC, Schuck PF, Ferreira GC, Bogo MR, Streck EL. (2012). Chronic administration of branched-chain amino acids impairs spatial memory and increases brain-derived neurotrophic factor in a rat model. *Springer Science*, 36:721–730.
49. Li T, Zhang Z, Kolwicz S, Raftery D, Sun H, Tian R. (2017). Defective Branched-Chain Amino Acid Catabolism Disrupts Glucose Metabolism and Sensitizes the Heart to Ischemia-Reperfusion Injury. *Cell Metabolism*, 11.005-386.

50. Lynch C, Adams S. (2014). Branched-chain amino acids in metabolic signalling and insulin resistance. *Nature Reviews Endocrinology*, 10 (12), 723–736.
51. Ruiz H, Chia T, Shina A, Lindtner C, Hsieh W, Ehrlich M, Gandy S, Buettner C. (2016). Increased susceptibility to metabolic dysregulation in a mouse model of Alzheimer's disease is associated with impaired hypothalamic insulin signaling and elevated BCAA levels. *Alzheimer's & Dementia*, 12:851-861.
52. Zhang F, Zhao S, Yana W, Xia Y, Chen X, Wang W, Zhang J, Gao C, Peng C, Yan F, Zhao H, Lian K, Lee Y, Zhang L, Lau W, Ma X, Tao L. (2016). Branched Chain Amino Acids Cause Liver Injury in Obese/Diabetic Mice by Promoting Adipocyte Lipolysis and Inhibiting Hepatic Autophagy. *EBioMedicine*, 13:157–167.
53. Janson J, Laedtke T, Parisi JE, O'Brien P, Petersen RC. (2004). Butler PC. Increased risk of type 2 diabetes in Alzheimer disease. *Diabetes*, 53:474–81.
54. Haan MN. (2006). Therapy Insight: type 2 diabetes mellitus and the risk of late-onset Alzheimer's disease. *Nat Clin Pract Neurol*, 2:159–66.
55. Abdalla SAS, Elfaghi R. (2014). A perspective on interaction between lipid and branched chain amino acids (BCAA) in developing insulin resistance. *Journal of Nutrition*, 144(1): 8-12.
56. Takegoshi K, Honda M, Okada H, Takabatake R, Matsuzawa N, Campbell J, Nishikawa M, Shimakami T, Shirasaki T, Sakai Y, Yamashita T, Takamura T, Tanaka T, Kaneko S. (2017). Branched-chain amino acids prevent hepatic fibrosis and development of hepatocellular carcinoma in a non-alcoholic steatohepatitis mouse model. *Oncotarget*, 8:11 18191-18205.
57. Arasa G. (2005). *Manual de Nutrición Deportiva* (pp.145-146). Barcelona 1ed: Paidotribo.
58. Piccolo B.D, Comerford K.B, Karakas S.E, Knotts T.A, Fiehn O, Adams S.H. (2015). Whey protein supplementation does not alter plasma branched-chained amino acid profiles but results in unique metabolomics patterns in obese women enrolled in an 8-week weight loss trial. *Journal of Nutrition*, 145 691–700.

59. Piccolo B.D, Graham J.L, Stanhope K.L, Fiehn O, Havel P.J, Adams S.H. (2016). Plasma amino acid and metabolite signatures tracking diabetes progression in the UCD-T2DM rat model of type 2 diabetes. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 19 57–62.
60. A.Rohini, Neeraj Agrawal, Harish Kumar, Vipin Kumar. (2018). Emerging role of Branched Chain Amino Acids in Metabolic Disorders: A mechanistic review. *PharmaNutrition*, 2018.01.003.
61. Wolfson R.L, Chantranupong L, Saxton R.A, Shen K, Scaria S.M., Cantor J.R, Sabatini D.M. (2018). Sestrin2 is a leucine sensor for the mTORC1 pathway. *Science*, 351 43–48.
62. Yoon M.S, Du G, Backer J.M, Frohman M.A, Chen J. (2011). Class III Pi-3-kinase activates phospholipase D in an amino acid-sensing mTORC1 pathway. *Journal of Cell Biology*, 195 435–447.
63. Lynch C.J, Adams S.H. (2014). Branched-chain amino acids in metabolic signaling and insulin Resistance. *Nature Reviews Endocrinology*. 10 723–736.
64. Wang T.J, Larson M.G, Vasan R.S, Cheng S, Rhee E.P, McCabe E, Lewis G.D, Fox C.S, Jacques P.F, Fernandez C. (2011). Metabolite profiles and the risk of developing diabetes. *Nature Medicine*, 17 448–453.
65. Baum JI, O'Connor JC, Seyler JE, Anthony TG, Freund GG, Layman DK. (2005). Leucine reduces the duration of insulin-induced PI 3-kinase activity in rat skeletal muscle. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 288(1) E86–E91.
66. Barry A. (1999). Nutritional Support in Hepatic Encephalopathy. *Nutrition*, 15 220-228.
67. Wang T.J, Larson M.G, Vasan R.S, Cheng S, Rhee E.P, McCabe E, Lewis G.D, Fox C.S, Jacques P.F, Fernandez C. (2011). Metabolite profiles and the risk of developing diabetes. *Nature. Medicine*, 17 448–453.
68. Giesbertz P, Daniel H. (2016). Branched-chain amino acids as biomarkers in diabetes. *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care*, 19 48–54.

69. Zhenyukh O, Civantos E, Ruiz M, Sánchez M, Vázquez C, Peiró C, Egado J, Mas S. (2017). High concentration of branched-chain amino acids promotes oxidative stress, inflammation and migration of human peripheral blood mononuclear cells via mTORC1 activation. *Free Radical Biology and Medicine*, 104 165–177.
70. Xiao-Li Xie, Min Wei, Takayuki Yunoki, Anna Kakehashi, Shotaro Yamano, Minoru Kato, Hideki Wanibuchi. (2012). Long-term treatment with L-isoleucine or L-leucine in AIN-93G diet has promoting effects on rat bladder carcinogenesis. *Food and Chemical Toxicology*, 50 3934–3940.
71. Tsubuku S, Hatayama K, Katsumata T, Nishimura N, Mawatari K, Smriga M, et al. (2004). Thirteen-week oral toxicity study of branched-chain amino acids in rats. *International Journal of Toxicology*, 23:119–26.
72. Elango R, Chapman K, Rafii M, Ball RO, Pencharz PB. (2012). Determination of the tolerable upper intake level of leucine in acute dietary studies in Young men. *American Journal of Clinical Nutrition*, 96:759–67.
73. Betina R, Erin G, Abrar T, Kenneth M, Rajavel E. (2016). Determination of the safety of leucine supplementation in healthy elderly men. *Springer-Verlag Wien*, 48:1707–1716.
74. V.F. Cruzat, M. Krause, P. Newsholme. (2014). Amino acid supplementation and impact on immune function in the context of exercise. *Journal of the International Society of Sports Nutrition*, 11 (2014) 61.
75. Shop online Lucky Vitamin Recuperado de: <https://es.luckyvitamin.com/c-1925-bcaa-formulas?LanguageCode=ES> (Marzo, 2018).
76. Mee-Sup Yoon. (2016). The Emerging Role of Branched-Chain Amino Acids in Insulin Resistance and Metabolism. *Nutrients*, 8(7) (2016) 405.