مجله‌ی غدد درون‌ریز و متابولیسم ایران
دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی شهید بهشتی
دوره‌ی بیست و پنجم، شماره‌ی ۲، صفحه‌های ۱۶۲ ـ ۱۴۴ (خرداد ـ تیر ۱۴۰۲)

مقاله‌ی مروری

تمرین ورزشی، سطوح پلاسمایی اسیدهای آمینه شاخه‌دار و مقاومت به انسولین: مروری بر بیماری‌های متابولیک

منصوره کریمی[۱]، دکتر مرضیه ثاقب‌جو[۱]، دکتر هادی سریر[۲]، دکتر مهدی هدایتی[۳]

۱) گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه بیرجند، بیرجند، ایران، ۲) گروه علوم دامی، دانشکده کشاورزی، دانشگاه بیرجند، بیرجند، ایران، ۳) مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی غدد، پژوهشکده علوم غدد درون‌ریز، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، **نشانی مکاتبه با نویسنده‌ی مسئول:** بیرجند، بلوار دانشگاه، دانشگاه بیرجند، دانشکده علوم ورزشی، کدپستی ۹۷۱۷۴۳۴۷۶۵،
دکتر مرضیه ثاقب‌جو؛ e-mail: m_saghebjoo@birjand.ac.ir

چکیده

اسیدهای آمینه شاخه‌دار (**BCAAs**) شامل والین، لوسین و ایزولوسین، اسیدهای آمینه ضروری هستند که به‌عنوان پیام‌های مهم مواد مغذی و تنظیم‌کننده‌های متابولیک روی هومئوستاز گلوکز، انتقال عصبی، پاسخ ایمنی و بیوژنز میتوکندری عمل می‌کنند و در بروز و پیشرفت اختلالات متابولیکی مانند چاقی و دیابت نقش دارند. در مقاله مروری حاضر، ارتباط بین کاتابولیسم **BCAAs** و مقاومت به انسولین (**IR**) و نیز اثر تمرین ورزشی در این مسیر مورد بحث قرار گرفته است. در این مرور نقلی، مطالعات اپیدمیولوژیک و مقالات مروری در بازه سال‌های ۱۹٦٤ تا ۲۰۲۳ میلادی از پایگاه داده‌های **PubMed**، **Google Scholar** و **Web of Science** جمع‌آوری و مورد بررسی قرار گرفتند. هم‌چنین برای مقالات به زبان فارسی، پایگاه‌های اطلاعاتی شامل جهاد دانشگاهی، پژوهشگاه اطلاعات و مدارک علمی ایران (ایرانداک) و بانک اطلاعات نشریات کشور (مگیران)، از سال ۱۳۸۰ تا ۱٤۰۱ مورد جستجو قرار گرفتند. نتایج مطالعات مختلف نشان داده‌اند که تنظیم افزایشی یا کاهشی **BCAAs** پلاسما توسط دو آنزیم اول در مسیر کاتابولیک آن‌ها –آمینوترانسفراز شاخه‌دار (**BCAT**) و آلفاکتو اسید دهیدروژناز شاخه‌دار (**BCKD**)– است. بنابراین اختلال در مجموعه آنزیمی محدودکننده سرعت کاتابولیکی **BCAAs**، منجر به کاتابولیسم پایین‌تر **BCAAs** و افزایش سطوح پلاسمایی آن‌ها می‌شود که می‌تواند سهم زیادی در ایجاد شرایط پاتولوژیک مانند دیابت داشته باشد. تمرین ورزشی می‌تواند تجمع واسطه‌های کاتابولیک **BCAAs** را کاهش دهد، یا حتی از بین ببرد و از ایجاد **IR** جلوگیری به عمل آورد. به‌نظر می‌رسد که بهبود اختلال در کاتابولیسم **BCAAs**، از طریق انجام تمرین ورزشی و کنترل رژیم غذایی می‌تواند منجر به بهبودی و یا پیشگیری از ابتلا به بیماری‌های متابولیکی مانند چاقی و دیابت شود.

واژگان کلیدی: اسیدهای آمینه شاخه‌دار، تمرین ورزشی، چاقی، دیابت نوع ۲، مقاومت به انسولین
دریافت مقاله: ۱٤۰۲/٤/۱۲ـ دریافت اصلاحیه: ۱٤۰۲/۵/۲۸ ـ پذیرش مقاله: ۱٤۰۲/٦/۲۱

مقدمه

دیابت نوع ۲[i] (T2DM) به‌عنوان یک بیماری مزمن شایع و مشکل بهداشت عمومی مطرح شده، که منجر به افزایش قابل توجه مرگ و میر در جهان و هم‌چنین افزایش چشمگیر هزینه‌های مراقبت‌های بهداشتی شده است.[۱] بر اساس آخرین بررسی‌ها در سطح جهانی، طبق ویرایش دهم فدراسیون بین‌المللی دیابت[ii] (IDF)، شیوع دیابت در سال ۲۰۲۰– ۲۰۱۹، ۹ درصد (٤٦۳ میلیون بزرگسال) گزارش شده است[۲] و انتظار می‌رود در طول ۲۰ سال آینده به سرعت افزایش یابد.[۱] این در حالی است که می‌توان به سادگی؛ با داشتن یک سبک زندگی سالم‌تر، از بروز بیشتر موارد پیشگیری نمود یا آن را به تعویق انداخت.

i-Type 2 Diabetes Mellitus

ii-International Diabetes Federation

سبک زندگی نامناسب در دراز مدت نقش تعیین‌کننده‌ای در ایجاد تدریجی T2DM ایفا می‌کند. پرخوری مداوم، همراه با رفتار بی‌تحرک، منجر به چاقی شده و این اختلال متابولیک یک ماده اولیه اصلی برای بروز T2DM است.[۳] با توجه به این‌که تغییرات متابولیک همیشه خوش‌خیم نیستند، تجمع برخی از واسطه‌های متابولیک باعث تقویت بیشتر التهاب و استرس سلولی و در نهایت منجر به مقاومت به انسولین[i] (IR) و دیابت می‌شود. به‌عنوان مثال، برخی تغییرات بیوشیمیایی ایجاد شده در بدن، از جمله ذخیره نابجای چربی[ii]، افزایش آسیل کارنیتین‌ها و افزایش اسیدهای آمینه شاخه‌دار[iii] (BCAAs) شامل والین، لوسین و ایزولوسین در حالت پیش دیابتی، نشانگر ایجاد اختلال در متابولیسم اسیدهای چرب و اسیدهای آمینه است.[٤] هومئوستاز BCAAs عمدتا توسط فعالیت‌های کاتابولیکی آن‌ها در بافت‌ها تعیین می‌شود. از این‌رو، نقص در کاتابولیسم BCAAs، یکی از مشکلات اصلی متابولیسم سلولی است که می‌تواند منجر به ایجاد IR شود.[٥] در این راستا نیوگارد[iv] و همکاران (۲۰۰۹)، برای اولین بار ارتباط بین سطح BCAAs در گردش خون، کبد، بافت عضله و ایجاد IR را گزارش کردند.[٦] در بررسی‌های انجام شده نیز ارتباط مثبتی بین افزایشBCAAs در گردش خون و عضله و بروز IR مشاهده شده است.[٦،٧] همان‌گونه که ذکر شد، سبک زندگی نامناسب، پرخوری و بی‌تحرکی منجر به چاقی و افزایش سطح خونی انسولین می‌شود. گزارش شده که پس از القای چاقی با رژیم غذایی پرچرب[v] (HFD)، کاتابولیسم BCAAs در پلاسمای نمونه‌های انسانی و حیوانی به‌طور معنی‌داری کاهش یافته است.[۱،۳] هم‌چنین HFD و چاقی حاصل از آن، بیان برخی از ژن‌های تنظیم‌کننده متابولیسم لیپید و نیز کاتابولیسم BCAAs [٤] در بافت کبد را تغییر می‌دهد؛ و به نظر می‌رسد که بیان این ژن‌ها در سطوح رونویسی و پس از رونویسی توسط این رژیم کنترل می‌شوند.[٨]

در مطالعه‌ای دیگر توسط لفورت[vi] و همکاران (۲۰۱۰)، مشاهده شد که کاهش فعالیت آنزیم‌های متابولیزه کننده BCAAs (مانند متیل مالونات سمی دهیدروژناز[vii] و پروپیونیل کوآ کربوکسیلاز[viii]) در میتوکندری موش‌های تغذیه شده با HFD، با بروز IR ارتباط دارد. نتایج این مطالعه نشان داد که کاهش کاتابولیسم BCAAs در بافت چربی و احتمالا عضله اسکلتی تا حدی مسئول افزایش سطح پلاسمایی BCAAs بوده و در بروز IR موضعی موثر است.[۹] افزایش سطح در گردش BCAAs و متابولیت‌های آن‌ها، به‌عنوان یکی از عوامل مرتبط با بیمارهای متابولیکی شناسایی شده است و بررسی ارتباط نیمرخ متابولیک با IR نشان می‌دهد که تغییرات در سطوح پلاسمایی BCAAs، با IR ارتباط مستقیم دارد.[٦] در این میان، جستجو برای نشانگرهای زیستی به‌عنوان شاخصی برای پیشرفت بیماری یا پاسخ به مداخله درمانی، افزایش یافته است. بنابراین مطالعات عملکردی بر تجزیه و تحلیل در سطح بیان ژن (ترانسکریپتومیکس)، ترجمه پروتئین (پروتئومیکس) از جمله تغییرات پس از ترجمه، و شبکه متابولیک (متابولومیکس)، با دیدگاهی به رویکرد "سیستم بیولوژی/زیست‌شناسی ساختارمند" برای تعریف فنوتیپ و پر کردن شکاف ژنوتیپ به فنوتیپ تاکید کرده‌اند. متابولومیکس به مطالعه و تجزیه و تحلیل بزرگ مقیاس بر روی متابولیت‌های کوچک مولکولی درون‌زا (کوچک‌تر از ۱۵۰۰ دالتون) در داخل سلول، بافت یا اندام، در حضور یک تغییر ژنتیک یا محرک پاتوفیزیولوژیک گفته می‌شود. استفاده از این فناوری می‌تواند یک بازتاب آنی و کامل از کل فیزیولوژی یک موجود زنده ارائه دهد.[۱۰-۱۲] براین اساس، در مطالعه لوتا[ix] و همکاران (۲۰۱٦)، افزایش سطح پلاسمایی BCAAs، به‌عنوان پیش‌بینی‌کننده قوی ابتلا به T2DM شناسایی شده است. نتایج مطالعه آن‌ها نشان داد که مدت‌ها قبل از شروع این بیماری، سطح BCAAs افزایش می‌یابد. آن‌ها در بررسی طیف‌سنجی خود اظهار داشتند که افزایش سطح پایه BCAAs، خطر ابتلا به T2DM را در طی یک دوره ٦ ساله در مردان بیش از ۲ برابر کرد.[۱۳] در همین راستا توبیاس[x] و همکاران (۲۰۱۸) نیز در مطالعه خود بیان داشتند که رابطه مثبتی بین سطوح BCAAs و خطر بیماری عروق کرونری در زنان با عارضه دیابت و بدون دیابت وجود دارد؛ البته این رابطه در افراد دیابتی قوی‌تر بود.[۱٤]

i-Insulin Resistance
ii-Ectopic lipid storage
iii-Branched Chain Amino Acids
iv-Newgard
v-High-fat Diet
vi-Lefort
vii-Methylmalonate-semialdehyde Dehydrogenase
viii-Propionyl-coa Carboxylase
ix-Lotta
x-Tobias

از طرفی، تمرین ورزشی در پیشگیری و درمان چاقی و اضافه‌وزن نقش مهمی دارد، به‌طوری که فعالیت بدنی منظم به‌عنوان یک مولفه مهم و کم‌هزینه در فرآیند درمانی سندروم متابولیک مطرح شده است.[۱۵-۱۷] هم‌چنین، تمرین ورزشی و مدیریت رژیم غذایی به عنوان یک راهکار غیرتهاجمی و موثر برای مقابله با اختلالات جسمانی و متابولیکی (مانند بهبود حساسیت به انسولین و افزایش اکسیداسیون چربی) مورد توجه قرار گرفته است.[۱۸-۲۱]

تمرین ورزشی باعث افزایش جذب گلوکز توسط عضله اسکلتی از طریق یک مسیر مستقل از انسولین می‌شود[۲۲،۲۳] که نشان می‌دهد انقباض عضله به‌طور مستقیم بر هومئوستاز گلوکز تأثیر می‌گذارد. تمرین مقاومتی با افزایش قدرت عضلانی و حفظ توده عضلانی از طریق فعال‌سازی مسیر سنتز پروتئین، اثرات مفیدی بر عضله اسکلتی دارد.[۲۴] هم‌چنین نشان داده شده است که انجام تمرین هوازی، باعث افزایش میزان بیان GLUT4، بهبود حساسیت به انسولین و افزایش بیان آنزیم‌های متابولیزکننده BCAAs در سطح پلاسمایی و هم‌چنین عضله اسکلتی انسان و جوندگان شده است.[۳] بنابراین، با ایجاد این اثرات مثبت، میزان افزایش حساسیت به انسولین بر اثر انجام انواع تمرین ورزشی منظم در افراد سالم نسبت به افراد مبتلا به T2D، می‌تواند ٦ برابر بیشتر شود.[۲۵-۲۹]

به غیر از شرایط اولیه اضافه وزن و چاقی، چندین عامل دیگر وجود دارد که به‌طور قابل توجهی خطر ابتلا به T2DM را افزایش می‌دهد. این عوامل شامل سابقه خانوادگی، نژاد، قومیت، سن، سندرم تخمدان پلی‌کیستیک[i] (PCOS)، عدم فعالیت بدنی منظم و توزیع بیش از حد چربی احشایی می‌باشد.[۳] عوارض طولانی مدت T2DM به تدریج ایجاد می‌شود اما با گذشت زمان، آن‌ها می‌توانند به‌طور فزاینده‌ای تهدیدکننده زندگی افراد شوند.[۳۰] با توجه به نقش حیاتی مسیر کاتابولیک BCAAs در حفظ هومئوستاز BCAAs و ارتباط قوی بین آن‌ها با بیماری دیابت، مسیر کاتابولیک BCAAs ممکن است نقش مهمی در پاتوژنز T2DM و IR ایفا کند. مجموعه‌های آنزیمی مهم در مسیر کاتابولیک BCAAs از نظر ژنتیکی با IR مرتبط هستند.[۳۱] در مطالعه حاضر، ارتباط بین مسیر کاتابولیکی BCAAs و IR مرتبط با چاقی در نمونه‌های انسانی و حیوانی مورد توجه قرار گرفته است.

i-Polycystic Ovary Syndrome

هم‌چنین مطالعات مربوط به اثر HFD و چاقی در ایجاد اختلال در کاتابولیسم BCAAs و بروز IR بررسی شده است. در مجموع هدف مطالعه حاضر، بررسی تاثیر تمرین ورزشی بر سطوح پلاسمایی BCAAs و نقش افزایش کاتابولیسم BCAAs از طریق انجام انواع تمرین ورزشی، به‌عنوان یک راهکار مکمل درمان در IR و T2DM می‌باشد.

مواد و روش‌ها

جمع آوری داده‌ها. در این مرور نقلی، پایگاه‌های پاب‌مد[ii]، گوگل اسکولار[iii] و وب آو ساینس[iv] جهت یافتن مقالات منتشر شده مرتبط با موضوع تحقیق، از سال ۱۹٦٤ تا پایان فوریه ۲۰۲۳ بررسی شدند. پایگاه‌های اطلاعاتی فارسی؛ شامل پایگاه اطلاعات علمی جهاد دانشگاهی، پژوهشگاه اطلاعات و مدارک علمی ایران (ایرانداک) و بانک اطلاعات نشریات کشور (مگیران) نیز از سال ۱۳۸۰ تا انتهای ۱٤۰۱ مورد جستجو قرار گرفتند. جستجو به زبان انگلیسی با واژه‌های کلیدی، «branched-chain amino acids» در ترکیب با «insulin resistance» یا «obesity» یا « Type 2 diabetes mellitus» یا «exercise training» یا « physical activity» یا «endurance exercise » یا « resistance exercise» صورت گرفت. واژه‌های کلیدی مورد استفاده برای جستجوی فارسی، «اسیدهای آمینه شاخه‌دار» در ترکیب با «مقاومت به انسولین» یا «چاقی» یا «دیابت نوع ۲» یا «تمرین ورزشی» یا «فعالیت بدنی» یا «تمرین استقامتی» یا «تمرین مقاومتی» بود.

پس از حذف مقالات تکراری، ۱۲۳ مقاله که به‌طور مستقیم مرتبط با موضوع مطالعه حاضر بود، اعم از مطالعات موردی، مقالات پژوهشی اصیل، مقالات مروری توصیفی و مقالات مروری فراتحلیل، مورد بررسی قرار گرفتند. از این تعداد، ۵ مقاله مرتبط با تمرین ورزشی بود.

پاتوفیزیولوژی دیابت نوع ۲ و ارتباط آن با چاقی

دیابت نوع ۲ وضعیتی است که با اختلال در متابولیسم کربوهیدرات، پروتئین و لیپید مشخص می‌شود و بارزترین ویژگی آن شامل هیپرگلیسمی یا افزایش سطح قند خون و دیس‌لیپیدمی می‌باشد.[۳۰] مسیر بیولوژیکی که باعث شروع

ii-PubMed

iii-Google Scholar

iv-Web of Science

T2DM می‌شود شامل اختلال عملکرد سلول‌های بتای پانکراس و IR در اندام‌های هدف (عمدتاً کبد، عضله، و بافت چربی) است. انسولین یک هورمون پپتیدی است که با تسهیل جذب گلوکز توسط سلول و تنظیم متابولیسم کربوهیدرات، سطح طبیعی گلوکز خون را حفظ می‌کند.[۳۲-۳۴] مفهوم IR اساساً به کاهش قابل توجه پاسخ متابولیک بافت‌های هدف و اختلال در حساسیت به‌خروج گلوکز از خون به واسطه انسولین اشاره دارد.[۳۰،۳۴] چندین سازوکار بیوشیمیایی از جمله اختلال در متابولیسم کربوهیدرات، متابولیسم پروتئین و متابولیسم چربی مسئول گسترش IR هستند.[۳۵] سایر عوامل دخیل در بروز IR شامل مواردی مانند وراثت، کاهش عملکرد میتوکندری، التهاب فراگیر، عوامل استرس‌زای فیزیولوژیک و استرس اکسیداتیو است، که باید مورد توجه و بررسی قرار گیرند. این بیماری در مقیاس وسیعی بر بدن تأثیر منفی گذاشته و بر چندین ارگان اصلی از جمله اعصاب، چشم‌ها، قلب، عروق خونی و کلیه‌ها اثرگذار است.[۳۰]

علاوه براین، در مطالعات پیشین گزارش شده است که IR نقش مهمی در اختلالات متابولیک مرتبط با چاقی ایفا می‌کند. به این صورت که IR معمولاً منجر به افزایش تولید انسولین درون‌زا شده؛ که این امر افزایش وزن را به دنبال دارد و چاقی به نوبه خود IR را تشدید می‌کند. این چرخه معیوب تا زمانی ادامه می‌یابد که فعالیت سلول‌های بتای پانکراس دیگر پاسخگوی نیاز به انسولین ایجاد شده نباشند. با تداوم عدم هماهنگی بین تقاضا و تولید انسولین درون‌زا در بدن، جزایر پانکراس قادر به حفظ انسولین خون نخواهند بود و به‌دنبال آن، عدم تحمل به گلوکز ایجاد شده و کاهش بیشتر انسولین و افزایش تولید گلوکز کبدی منجر به بروز دیابت همراه با افزایش قندخون شده و در نهایت نارسایی سلول‌های بتا رخ می‌دهد.[۳،۳۵،۳۶] نتایج مطالعات حاکی از آن است که BCAAs در بروز IR نقش ایفا می‌کنند. BCAAs به‌عنوان اجزای یک رژیم غذایی اهمیت زیادی در بدن دارند، زیرا اسیدهای آمینه حاصل از کاتابولیسم BCAAs، در تامین واسطه‌های چرخه کربس نقش دارند و بنابراین انرژی سلول‌ها را تامین می‌کنند؛ رشد سلولی را در زمان‌های تامین منابع کافی انرژی، تقویت می‌کنند و هنگامی که بدن گرسنه است با کاتابولیسم آن‌ها منابع انرژی تامین می‌شود. اگرچه تجزیه اسیدهای آمینه در کبد اتفاق می‌افتد، اما آنزیمی که ترانس آمیناسیون BCAAs را کاتالیز می‌کند، در کبد بیان نمی‌شود، لذا BCAAs مستقیماً از روده وارد گردش خون می‌شوند. و بنابراین سطح BCAAs خون بسته به رژیم غذایی و سرعت سنتز یا تخریب پروتئین به سرعت تغییر می‌کند و زمینه بروز T2DM را به‌وجود آورد.[۳،۳۵،۳۶] در مطالعات متعددی، سنجش نیم‌رخ BCAAs در گردش خون افراد چاق و مبتلا به T2DM مورد توجه قرار گرفته است.[۳۷-۴۰] در ادامه به‌بررسی اهمیت BCAAs و ارتباط آن با چاقی و T2DM وهمچنین تعامل بین BCAAs و تجمع چربی بدن در ایجاد اختلالات متابولیک پرداخته می‌شود.

اسیدهای آمینه شاخه‌دار و نقش آن‌ها در اختلالات متابولیک

اسیدهای آمینه از جمله BCAAs، برای سنتز پروتئین ضروری هستند. بنابراین، همراه با هورمون انسولین، نقش پیام‌های آنابولیک را ایفا می‌کنند که می‌تواند رشد بافت‌های مصرف‌کننده انرژی، از جمله عضلات اسکلتی و بافت چربی را تغییر داده[۳۳] و هم‌چنین تجزیه پروتئین را کاهش دهد.[۴۱] با وجود این، BCAAs به‌دلیل نقش‌های نوظهور خود به‌عنوان نشانگرهای زیستی بالقوه بیماری متابولیک، توجه پژوهش‌گران را جلب نموده است.[۳۱،۴۲،۴۳]

اسیدهای آمینه شاخه‌دار که از لوسین، ایزولوسین و والین تشکیل شده‌اند، اسید آمینه‌های ضروری هستند که در پروتئین‌های رژیم غذایی نسبتاً فراوان بوده و ۱۵ تا ۲۰ درصد کل پروتئین دریافتی بدن را تشکیل می‌دهند. بنابراین غلظت آن‌ها در سرم پس از مصرف یک وعده غذایی غنی از پروتئین افزایش می‌یابد. رژیم غذایی معمولی غربی که شامل درصد بالایی از چربی و پروتئین است، می‌تواند مقدار زیادی از BCAAs را فراهم کند. از این سه اسید آمینه، لوسین فراوان‌ترین BCAA است که در بسیاری از پروتئین‌های رژیم غذایی یافت می‌شود و بیش از ۲۰ درصد از کل پروتئین موجود در رژیم غذایی متوسط انسان را تشکیل می‌دهد.[۴۴] اسیدهای آمینه شاخه‌دار، هر سه یک ویژگی ساختاری با زنجیره جانبی شاخه‌دار دارند و به‌عنوان یک گروه در نظر گرفته می‌شوند،[۳۳] زیرا سه واکنش نخست کاتابولیسم آن‌ها با آنزیم‌های مشابهی کاتالیز می‌شود.[۳۱،۴۵] به‌طور کلی، BCAAs جدا از این‌که به‌عنوان سوبسترا برای سنتز پروتئین‌ها در نظر گرفته می‌شوند، چندین نقش متابولیکی و فیزیولوژیکی مهم را ایفا می‌کنند. در یک مطالعه مروری آدوا[i] و همکاران (۲۰۱۲)، گزارش کردند که BCAAs

---

i-Adeva

به‌عنوان مولکول‌های پیام رسان عمل می‌کنند که می‌توانند متابولیسم گلوکز، چربی و پروتئین را تنظیم کنند.[۴۵] علاوه براین، سطوح BCAAs، نقش کلیدی در تداخل متابولیک بین اندام‌ها ایفا می‌کند و بنابراین، اختلال در تنظیم کاتابولیسم BCAAs، ممکن است نقش مهمی در چندین بیماری متابولیک داشته باشد.[۴۶] تغییرات متابولیکی و هورمونی ناشی از چاقی، از طریق تاثیر بر دو پروتئین تنظیمی، کیناز مربوط به دهیدروژناز آلفا کتو اسید شاخه‌دار[i] (BCKDH kinase) و فسفاتاز مربوط به دهیدروژناز آلفا کتو اسید شاخه‌دار[ii] (BCKDH phosphatase)، می‌تواند به غیرفعال شدن مجموعه آنزیمی مسیر کاتابولیکی BCAAs منجر شود. این تغییرات آنزیمی، به تولید بیشتر و کاتابولیسم کمتر BCAAs و در نتیجه افزایش سطوح پلاسمایی این اسیدهای آمینه می‌انجامد.[۴۷،۴۸] گزارش شده است که افزایش سطح BCAAs پلاسما به‌دلیل اختلال در متابولیسم این مسیر، منجر به تجمع متابولیت‌های سمی می‌گردد که سبب اختلال عملکرد میتوکندریایی در سلول‌های بتای جزایر پانکراس می‌شود که با IR و افزایش خطر بروز T2DM همراه می‌باشد. بنابراین سطوح BCAAs در پلاسما ممکن است ابتلا به دیابت را در آینده پیش‌بینی کند.[۴۹] مطالعات متعددی اثرات مثبت مختلف ارائه شده توسط BCAAs را روی مدل‌های حیوانی و انسانی نشان داده‌اند.[۵۰-۵۲] از آن‌جایی که BCAAs (به‌ویژه لوسین) در شکل‌گیری ساختمان پروتئین موثر هستند، در سال‌های اخیر تمرکز قابل توجهی را از سوی جامعه ورزشی به‌خود جلب کرده‌اند. اسیدهای آمینه‌شاخه‌دار سنتز پروتئین را تحریک کرده و هم‌زمان پروتئولیز یا تجزیه پروتئین عضلانی را مهار می‌کنند.[۵۰] لوسین در حالی‌که نقش غالبی در تنظیم و تحریک سنتز پروتئین دارد، به‌عنوان یک پیام غذایی بسیار مهم[۴۱،۵۳] و هم‌چنین به‌عنوان یک محرک فعال متابولیسم سلولی و بیوژنز میتوکندری در انواع سلول‌ها و بافت‌های متابولیکی؛ مانند بافت چربی و عضلات اسکلتی شناخته شده است.[۶] اسیدهای آمینه شاخه‌دار هم‌چنین ممکن است به افزایش محتوای میتوکندری در عضلات اسکلتی و سلول‌های چربی کمک کنند، بنابراین احتمالاً ظرفیت اکسیداتیو را افزایش داده و سلول‌ها را از نظر متابولیکی کارآمدتر می‌کنند.[۵۳] برخی از مطالعات نیز گزارش کرده‌اند که افزایش سطح BCAAs از طریق استفاده از مکمل یا رژیم غذایی غنی از BCAAs در بدن منجر به‌بهبود هومئوستاز گلوکز و تنظیم وزن بدن می‌شود[۳۳،۳۵] و بالعکس، سطوح ناکافی BCAAs در رژیم غذایی با اختلال در رشد و هدر رفتن پروتئین همراه است.[۵۰] از دیگر اثرات مثبت BCAAs، تنظیم ترشح هورمون‌های محرک و سرکوب‌کننده اشتها مانند گرلین و لپتین بوده که می‌تواند به‌طور بالقوه بر مصرف غذا و سطح قند خون تأثیر گذارد.[۴۱] علی‌رغم اثرات مثبت BCAAs بر سلامت متابولیک، افزایش سطح BCAAs با افزایش خطر IR و T2DM در انسان و در مدل‌های جوندگان مرتبط است.[۵۴] از این‌رو نقش متناقض BCAAs در متابولیسم سوالاتی را ایجاد می‌کند و ضرورت نیاز به بررسی‌های بیشتر را تایید می‌کند.

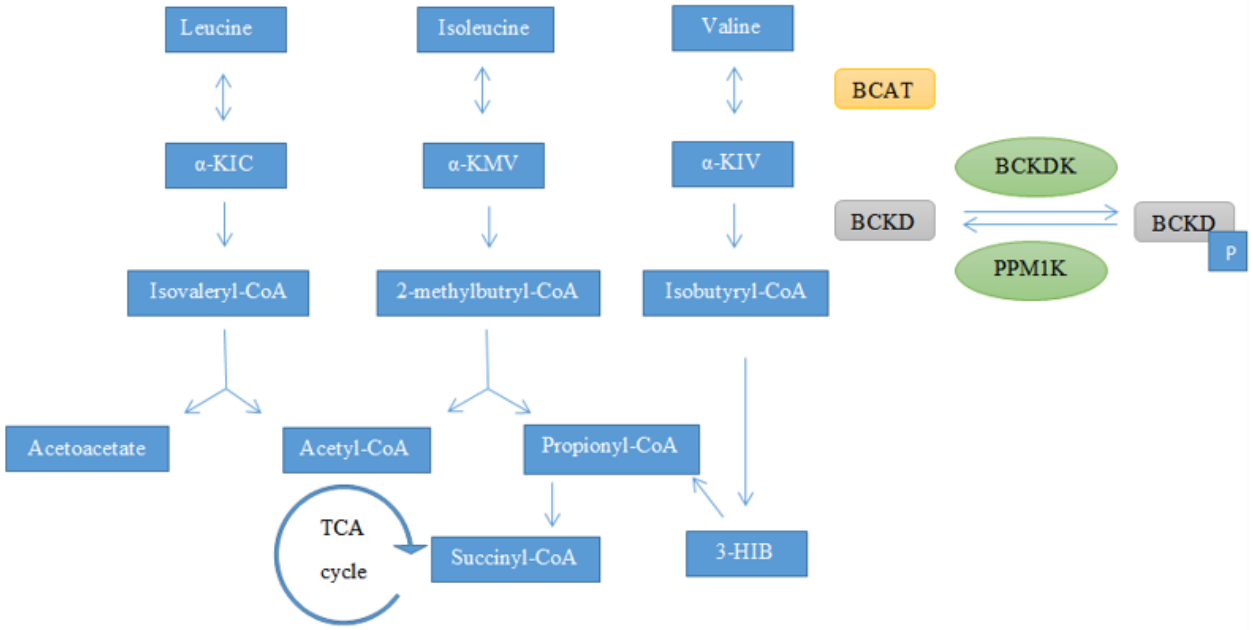
کاتابولیسم اسیدهای آمینه شاخه‌دار و نقش آن در دیابت نوع ۲ و چاقی

کاتابولیسم BCAAs در داخل میتوکندری انجام می‌شود که در آن دو مرحله اول کاتالیز برای همه آن‌ها مشترک است.[۵۰،۵۵] (شکل ۱) اولین واکنش ترانس آمیناسیون برگشت‌پذیر است که توسط آمینوترانسفرازهای شاخه‌دار[iii] (BCAT) کاتالیز می‌شود تا اسیدهای آلفاکتو با زنجیره شاخه‌دار[iv] (BCKA) تشکیل شود: آلفا کتو ایزوکاپروت[v] (α-KIC)، آلفا کتو بتا متیل والرات[vi] (α-KMV) وآلفا ایزو والرات[vii] (α-KIV) به‌ترتیب از لوسین، ایزولوسین و والین تشکیل می‌شوند.[۵۶] مرحله دوم، دکربوکسیلاسیون اکسیداتیو برگشت‌ناپذیر توسط مجموعه پروتئینی آلفاکتو اسید دهیدروژناز شاخه‌دار[viii] (BCKAD)، آنزیم محدودکننده سرعت این مسیر است.[۵۷] مجموعه آنزیمی BCKD شامل سه جزء کاتالیزوری (E1، E2، E3)، توسط یک فرآیند کاتالیزور فسفوریلاسیون-دفسفوریلاسیون تنظیم می‌شود، که به‌موجب آن یک کیناز خاص، کتواسید دهیدروژناز کیناز شاخه‌دار (BCKDK)[ix] مسئول غیرفعال‌سازی و یک پروتئین فسفاتاز میتوکندریایی (PPM1K)[x]، برای فعال‌سازی این مجموعه هستند که هر دو توسط وضعیت مواد مغذی و سطح BCAAs تنظیم می‌شوند.[۵۸،۵۹] بررسی‌ها نشان داده که

i-Branched-chain Ketoacid Dehydrogenase Kinase
ii-Branched-chain Ketoacid Dehydrogenase Phosphatase

iii-Branched-chain Amino Acid Aminotransferase
iv-Branched-chain Alpha-keto Acid
v-α-Ketoisocaproic Acid
vi-α-Keto-β-methylvalerate
vii-α-Ketoisovalerate
viii-Branched-chain Ketoacid Dehydrogenase
ix-Branched Chain Ketoacid Dehydrogenase Kinase
x-Protein Phosphatase 1K Mitochondrial

فسفوریلاسیون در جزء E1 مجموعه پروتئینی BCKD رخ می‌دهد، در حالی که واکنش دفسفوریلاسیون با هر دو جزء E1 و E2 تعامل دارد.[۶۰،۶۱]



شکل ۱- نمای کلی شماتیک کاتابولیسم BCAAs. PPM1K: پروتئین فسفاتاز K۱ میتوکندری، BCKDK: کتواسید دهیدروژناز کیناز شاخه‌دار، BCAT: آمینوترانسفراز شاخه‌دار، BCKD: آلفا کتو اسید دهیدروژناز شاخه‌دار، α -KIC: آلفا کتو ایزوکاپروت، α-KMV: آلفا کتو متیل والرات، α-KIV: آلفا کتوایزووالرات، 3-HIB: ۳-هیدروکسی ایزوبوتیرات.

در نهایت، ترکیبات کوآ[i] (CoA) تشکیل شده توسط مجموعه پروتئینی BCKD، بیشتر به استیل کوآ[ii] (Acetyl-CoA) و سوکسینیل کوآ متابولیزه می‌شود، که در چرخه اسید تری کربوکسیلیک[iii] (TCA) قرار می‌گیرند.[۵۵]

سوخت‌رسانی چرخه TCA نیز از طریق چرخه آلانین رخ می‌دهد که به شدت با کاتابولیسم BCAAs مرتبط است. چرخه آلانین شامل مجموعه‌ای از واکنش‌ها است که در آن گروه‌های آمینه و کربن از عضلات اسکلتی به کبد منتقل می‌شوند.[۶۲] به‌طور خلاصه، در عضله اسکلتی، واکنش BCAAs به BCKA، باعث تولید گلوتامات می‌شود که سپس با پیرووات ترکیب شده و آلانین تولید می‌کند.[۶۳] آلانین توسط عضلات اسکلتی آزاد شده و توسط کبد به‌عنوان یک منبع مهم برای گلوکونئوژنز، جذب می‌شود.[۶۴،۶۵] گلوکز تولید شده توسط کبد به‌گردش خون منتقل می‌شود، توسط سلول‌های عضلانی جذب شده و در نتیجه دوباره به گلوتامات تبدیل می‌شود و از طریق آلفا کتوگلوتارات وارد چرخه TCA خواهد شد.[۶۴]

متابولیسم BCAAs به‌طور خاص در جوندگان مورد بررسی قرار گرفته است. نینست[iv] و همکاران (۲۰۱۹) کاتابولیسم BCAAs کل بدن را در موش‌ها؛ با استفاده از ردیابی ایزوتوپی در درون بدن بررسی کردند و دریافتند که بیشتر بافت‌ها به‌طور فعال BCAAs را اکسید می‌کنند و عضلات اسکلتی و کبد احتمالاً بیشترین سهم را دارند.[۵۵] سایر مطالعات انجام شده روی جوندگان نشان داد که فعالیت BCAT (آنزیم مسئول مرحله ترانس آمیناسیون BCAAs)، در سلول‌های کبدی نسبتاً کم است.[۶۶] علاوه براین، بر خلاف سایر اسیدهای آمینه، مرحله اول کاتالیز BCAAs در کبد اتفاق می‌افتد و عمدتاً در بافت‌های خارج کبدی به BCKA ترانس آمین می‌شود، زیرا BCAT عمدتاً در بافت عضلانی، کلیه و قلب جوندگان بیان می‌شود.[۶۶-۶۸] سپس، BCKA دوباره در گردش خون رها شده و توسط مجموعه پروتئینی BCKD در کبد اکسید می‌شود.[۵۸] براین اساس، فرض شده است که کبد جوندگان دارای بالاترین فعالیت BCKD است،[۶۹] با این حال، BCKD در بافت چربی سفید[v] (WAT) نیز به میزان کمتر بیان می‌شود.[۵۷،۵۸] اطلاعات در مورد اکسیداسیون

i-Coenzyme A
ii-Acetyl Coenzyme A
iii-Tricarboxylic Acid Cycle

iv-Neinast
v-White Adipose Tissues

BCAAs به‌طور خاص در بافت انسان بسیار محدود است. برای مثال در مطالعه سوریاوان[i] و همکاران (۱۹۹۸)، فعالیت‌های آنزیمی BCAT و BCKD در چندین نمونه بافت انسانی ارزیابی شد و تفاوت‌های زیادی در مقایسه با نتایج به دست آمده از بافت جوندگان مشاهده شد.[۵۸] نتایج بررسی آن‌ها نشان داد که عضله اسکلتی و کبد در انسان، بافت‌های کلیدی درگیر در کاتابولیسم BCAAs هستند و BCAT و BCKD را بیان می‌کنند و بالاترین بیان این آنزیم‌ها در عضله اسکلتی است و این یافته توسط دیگر محققان نیز تایید شده است.[۶۲] باید به این نکته توجه کرد که افزایش بیان این آنزیم-ها در بافت‌هایی نظیر قلب و بافت چرب انسان به ظرفیت اکسیداتیو BCAAs نیز بستگی دارد.[۷۰-۷۲] از آن‌جایی‌که دو مرحله اول کاتابولیسم BCAAs برای هر سه BCAAs مشترک است، کاهش شار کاتابولیک BCAAs در یکی از این مراحل، توضیح قابل قبولی را در زمینه افزایش سطح BCAAs پلاسما در افراد چاق مقاوم به انسولین با و یا بدون T2DM ارائه می‌دهد. در واقع، چندین مطالعه به‌کاهش یا تغییر عملکرد آنزیم‌های کلیدی درگیر در کاتابولیسم BCAAs اشاره می‌کنند.[۴۱،۷۳،۷۴]

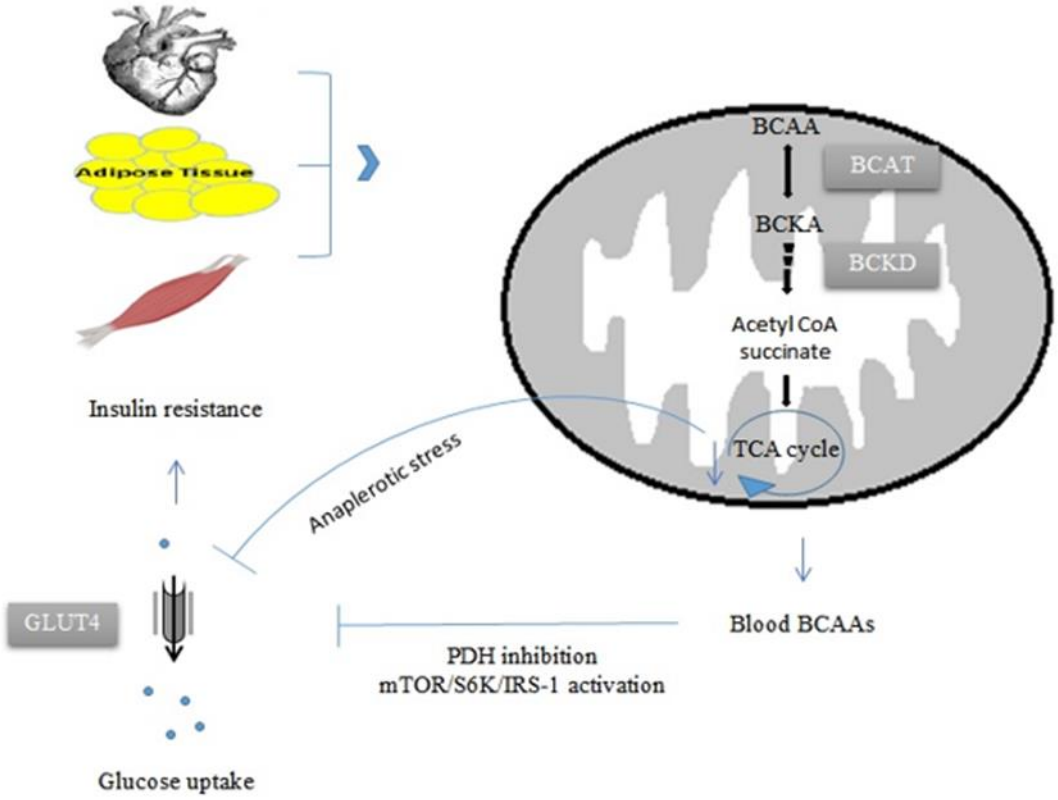
این موضوع در مطالعات مربوط به جوندگان نیز تایید شده است که نشان می‌دهد افزایش سطح BCAAs در پلاسما نتیجه کاهش بیان BCAT یا فعالیت مجموعه پروتئینی BCKD از طریق افزایش بیان BCKDK یا سرکوب PPM1K است.[۷۵] هم‌چنین نشان داده شده است که بیان آنزیم‌های کاتابولیک بافتیBCAAs ، به‌ویژه در بافت چربی و کبد دچار اختلال می‌شوند.[۷۶،۷۷] علاوه براین، تصور می‌شود که کاهش کاتابولیسم BCAAs در WAT در افزایش سطوح پلاسمایی BCAAs که در چاقی و IR دیده می‌شود، نقش داشته باشد.[۷۸] در مطالعه‌ای که هرمن[ii] و همکاران (۲۰۱۰) انجام دادند، ظرفیت WAT برای تعدیل سطوح BCAAs در گردش مورد تایید قرار گرفت. نتایج بررسی آن‌ها نشان داد که پیوند WAT طبیعی و سالم به‌موش‌های تراریخته با نقص در کاتابولیسم BCAAs محیطی، باعث کاهش سطح BCAAs در گردش می‌شود. هم‌چنین اظهار شده که تغییر فعالیت BCAT یا مجموعه پروتئینی BCKD، حداقل در عضله و کبد، در تغییر سطوح BCAAs پلاسما نقش دارد.[۷۹] با این‌حال، نتایج بررسی محققین نشان می‌دهد که BCAAs پلاسما به‌عنوان مولکول‌های پیام‌رسان عمل کرده و به‌ایجاد IR در انسان منجر می‌شود.[۸۰] سازوکارهای متعددی در توضیح چگونگی افزایش سطح BCAAs پلاسما در ابتلا به IR فرض شده است که در شکل (۲) بررسی شده و در قسمت‌های بعدی مورد بحث قرار گرفته است.

نقش اختلال میتوکندریایی در کاتابولیسم اسیدهای آمینه شاخه‌دار

در مطالعات متابولومیکس گزارش کرده‌اند که افراد مبتلا به IR و T2DM، ظرفیت اکسیداتیو میتوکندری عضلانی پایینی دارند.[۸۱،۸۲] محصولات نهایی کاتابولیسم BCAAs در داخل میتوکندری، سوکسینیل CoA و استیل CoA هستند که وارد چرخه TCA می‌شوند و بسترهای آناپلروتیک[iii] مهمی هستند که چرخه TCA را تامین می‌کنند. نقص در آنزیم‌های کاتابولیک BCAAs ممکن است باعث به‌اصطلاح استرس آناپلروتیک شود و زمینه‌ساز میزان پایین تنفس میتوکندریایی شود که منجر به‌اختلال در اکسیداسیون گلوکز و چربی در این افراد می‌شود که توسط مطالعات آزمایشگاهی تایید شده است.[۷،۸۳] در انسان این فرضیه مطرح شده که افراد با اختلال در متابولیسم BCAAs، مستعد ابتلا به IR هستند. در این شرایط استرس آناپلروتیک ناشی از کاهش شار کربن مشتق شده از BCAAs و تبدیل آن به-واسطه‌های چرخه TCA یک عامل اساسی و مهم است. با این‌حال، مطالعه بیشتری برای بررسی این مفهوم ضروری است.[۸۴]

اختلال در عملکرد میتوکندری در کاتابولیسم BCAAs، ممکن است تجمع تعدادی از متابولیت‌های کاتابولیسم BCAAs در پلاسما در افراد مقاوم به انسولین مبتلا به چاقی یا T2DM را توضیح دهد. از جمله این متابولیت‌ها، آسیل کارنیتین‌های مشتق شده از BCAAs (C3 و C5) و ۳ هیدروکسی ایزوبوتیرات[iv] (3-HIB) را می‌توان نام برد.[۸۵]

i-Suryawan
ii-Herman
iii-Anaplerotic
iv-3-Hydroxyisobutyrate

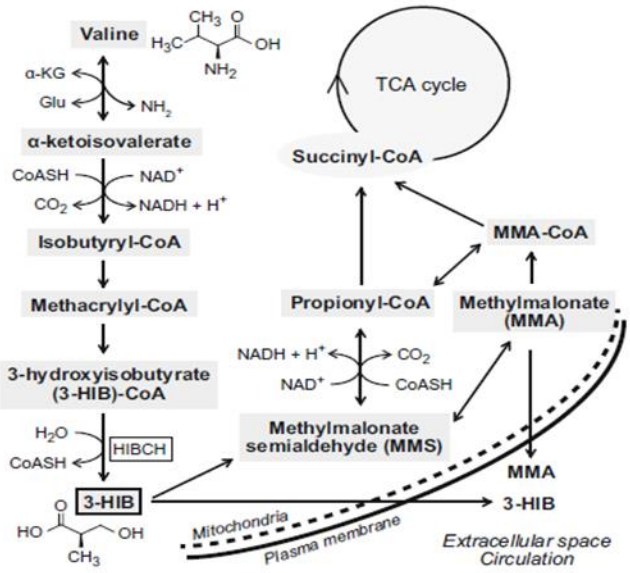


شکل ۲- نمای کلی سازوکارهای مرتبط با کاتابولیسم BCAAs و مقاومت به انسولین. BCAAs: اسیدهای آمینه شاخه‌دار، mTOR: مجموعه پروتئینی هدف راپامایسین در پستانداران، S6K: پروتئین ریبوزومی S6 کیناز، IRS-1: سوبسترای گیرنده انسولین ۱، PDH: مجموعه پروتئینی پیروات دهیدروژناز، GLUT4: ناقل گلوکز نوع ۴، BCAT: آمینوترانسفراز شاخه‌دار، BCKD: آلفا کتو اسید دهیدروژناز شاخه‌دار.

در مطالعات نشان داده شده است که ۲ هیدروکسی بوتیریک اسید[i] (2-HB) و ۲ کتو بوتیریک اسید[ii] (2-KB) از واسطه‌های کاتابولیسم اسیدهای آمینه ضروری هستند، که تجمع آن‌ها می‌توانند اثرات سمی بر عملکرد سلولی داشته باشند.[۷،۳۸،۸۵] هم‌چنین آسیل کارنیتین‌ها می‌توانند باعث اختلال عملکرد میتوکندری شوند.[۴۱،۴۵] علاوه بر این، چندین مطالعه، اختلال در کاتابولیسم BCAA و در نتیجه تجمع متابولیت‌های مخرب را با افزایش سمیت چربی و IR مرتبط می‌دانند.[۴۵،۸۶،۸۷] ۳ هیدروکسی ایزوبوتیرات، که یک واسطه کاتابولیک والین است، می‌تواند از طریق اتصال کووالانسی به CoA از میتوکندری خارج شود.[۸۸]

محققین گزارش کرده‌اند که 3-HIB در پلاسمای افراد مبتلا به IR افزایش داشته است.[۸۸،۸۹] علاوه براین، نیمرخ متابولیک جامع نشان داد که 2-HB و 2-KB، هر دو کاتابولیت متابولیسم متیونین/ترئونین بوده و در افراد با حساسیت به انسولین کاهش یافته است.[۹۰] علاوه براین، در افراد با اختلال تحمل گلوکز، سطوح پلاسمایی2-HB با افزایش قندخون و حساسیت به انسولین مرتبط بوده و یک نشانگر اولیه برای IR و خطر ابتلا به T2DM در آینده است. جالب توجه است، از آنجایی‌که 2-HB می‌تواند از 2-KB تولید شده و دوباره به 2-KB تبدیل شود و از آن‌جا که 2-KB یک سوبسترای BCKD است، افزایش این متابولیت‌ها ممکن است منعکس‌کننده اختلال در کاتابولیسم BCAAs باشد.[۹۱] به‌طور خلاصه، ناکارآمدی میتوکندری در کاتابولیسم BCAAs، در چندین بافت ممکن است باعث استرس آناپلروتیک شود و در نتیجه باعث اختلال در تنظیم گلوکز و اکسیداسیون چربی شود[۹۲] (شکل ۳). تجمع هر یک از این واسطه‌های سمی ممکن است باعث تشدید اختلال عملکرد میتوکندری شود که با نقص در هومئوستاز گلوکز و بروز IR مرتبط است.

i-2-Hydroxybutyric Acid
ii-2-Ketobutyric Acid



شکل ۳- نمای مسیر تجزیه والین و تجمع واسطه‌های متابولیتی. 3-HIB: ۳ هیدروکسی ایزوبوتیرات، MMA: متیل مالونات، NADH: نیکوتین‌آمید آدنین دی‌نوکلئوتید هیدروژن. [۱۲۳]

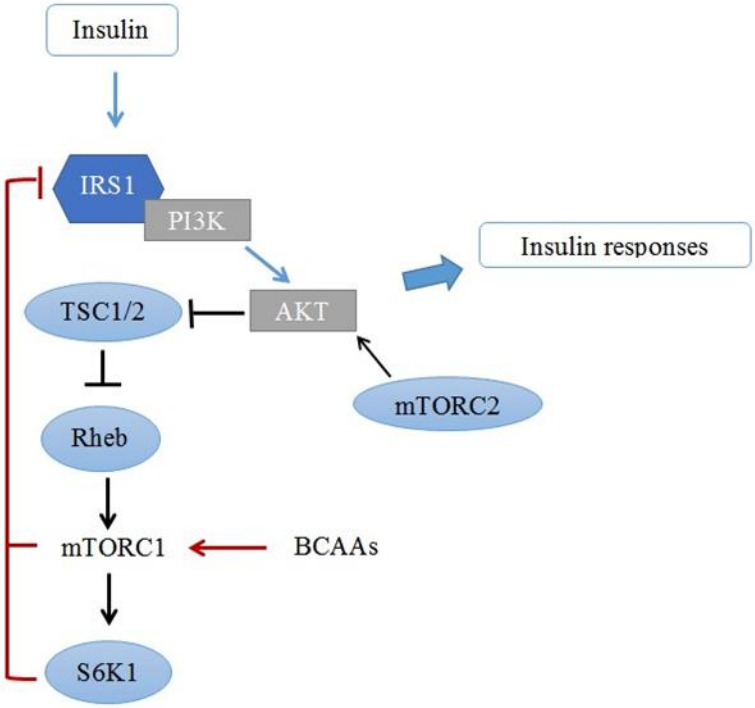
تداخل در مسیر mTOR/S6K و بروز مقاومت به انسولین

انسولین و BCAAs، برای تحریک فعالیت مسیر هدف پستانداران راپامایسین[i] (mTOR) شناخته شده‌اند، هرچند که سازوکارهای عمل آن‌ها هنوز کاملاً شناخته نشده است.[۹۳] در شرایط عادی، انسولین واسطه فسفوریلاسیون سوبسترای گیرنده انسولین[ii] (IRS-1) است که به نوبه خود مسیر فسفاتیدیل ۳ کیناز[iii] (PI3K)/Akt را فعال می‌کند. پروتئین کیناز B[iv] (Akt) انتقال گلوکز را از طریق فسفوریلاسیون سوبسترای ۱۶۰ کیلو دالتون[v] (AS160) تنظیم می‌کند تا انتقال GLUT4 را از داخل سلولی به سطح سلول آغاز کند. به‌طور خلاصه، انسولین قادر است mTOR را از طریق مسیر پیام رسانی PI3K-Akt فعال کند[۳۳] (شکل ٤). افزایش سطح BCAAs می‌تواند منجر به فعال شدن مداوم mTOR و به‌دنبال آن فسفوریلاسیون سرین IRS-1 از طریق S6 کیناز[vi] (p70S6K) شود. فسفوریلاسیون IRS-1 از پیام‌دهی بیشتر Akt که منجر به کاهش انتقال گلوکز و در نتیجه بروز IR می‌شود، جلوگیری می‌کند. بنابراین، افزایش تجمع سطوح BCAAs پلاسما می‌تواند پیام‌دهی انسولین را از طریق فعال‌سازی مسیر mTOR/p70S6K با لوسین، به‌عنوان قوی‌ترین فعال‌کننده mTOR، مختل کند. فعال‌سازی مسیر mTOR/p70S6K ناشی از BCAAs توسط مطالعات متعدد روی جوندگان و آزمایش‌های کشت سلولی نشان داده شده است.[۹۴،۹۵] در مجموع، تحت شرایط in vivo و in vitro، BCAAs در موش باعث کاهش فعال شدن مسیر mTOR و افزایش Akt در کبد و عضله شده و در نتیجه حساسیت به انسولین بهبود یافت.[۹۶] جالب توجه است که نیوگارد و همکاران (۲۰۰۹) گزارش کردند که فعال‌سازی mTOR ناشی از BCAAs فقط در حضور افزایش تجمع چربی رخ می‌دهد. هم‌چنین نشان داده شد که فعال‌سازی Akt تحریک شده توسط mTOR در عضله و در نتیجه ایجاد IR، تنها زمانی رخ می‌دهد که مصرف BCAAs در ترکیب با HFD تجویز شده باشد.[۶] به‌طورکلی، جمع‌آوری داده‌ها در مدل‌های بالینی از این ایده پشتیبانی می‌کند که افزایش BCAAs (به‌ویژه در شرایط مصرف بالای چربی) نقش کلیدی در ایجاد IR دارد که با میانجی‌گری کاهش مسیر پیام‌رسان PI3K-Akt و افزایش فعالیت مسیر mTOR/p70S6K اعمال می‌شود.[۹۵]

بررسی در زمینه نقش BCAAs در پیام‌دهی mTOR و IR در مطالعات انسانی محدود است. در یک مطالعه، اثر استفاده از مداخله خوراکی مخلوطی از اسیدهای آمینه از جمله BCAAs بر مسیر mTOR/p70S6K در هر دو

i-Mammalian Target of Rapamycin
ii-Insulin Receptor Substrate 1
iii-Phosphoinositide 3-kinases
iv-Protein Kinase B
v-Akt Substrate of 160 kDa
vi-Ribosomal Protein S6 Kinase

نمونه‌های حیوانی و انسانی بررسی گردید. بر اساس نتایج، مداخله مذکور منجر به فعال شدن مسیر mTOR شد و به موازات آن، کاهش حساسیت محیطی به انسولین نیز در نمونه‌های انسانی مشاهده گردید.[۹۷]



شکل ۴- نمای شماتیک مسیر ورود و تجمع اسیدهای آمینه شاخه‌دار بر مقاومت به انسولین با تحریک مسیر هدف پستانداران راپامایسین ۱. mTORC1: مسیر هدف پستانداران راپامایسین ۱، mTORC2: مسیر هدف پستانداران راپامایسین ۲، PI3K: فسفواینوزیتیل ۳ کیناز، IRS-1: سوبسترای گیرنده انسولین ۱، TSC1/2: توبروز اسکلروز، Rheb: عامل تنظیم‌کننده بالادست مسیر پیام‌دهی mTOR، S6K1: پروتئین ریبوزومی S6 کیناز، BCAAs: اسیدهای آمینه شاخه‌دار، Akt: پروتئین کیناز بی.

همچنین در مطالعه ویکرت[i] و همکاران (۲۰۱۱) نشان داده شد که اعمال رژیم غذایی با پروتئین بالای غنی شده با لوسین و ایزولوسین به مدت ۶ هفته، باعث ایجاد IR با افزایش سطح p70S6K در بافت چربی می‌شود. اگرچه این نتایج نشان می‌دهد که فعال‌سازی mTOR ناشی از BCAAs در ایجاد IR در انسان نقش دارد. برگشت BCAAs پلاسمایی به مقادیر طبیعی که پس از جراحی بای‌پس معده رخ داد، هرچند به بهبود قابل توجه IR منجر شد، اما موجب کاهش فعال‌سازی mTOR نگردید. بنابراین به‌نظر می‌رسد، کاهش وزن بیش از حد و نه فی‌نفسه تغییر در سطوح پلاسمایی BCAAs، عامل محرک بهبود حساسیت به انسولین در مطالعه مذکور باشد.[۹۸]

تجمع اسیدهای آمینه شاخه‌دار و مهار آنزیم PDH

مجموعه آنزیمی پیروات دهیدروژناز[ii] (PDH) محدودکننده سرعت فرایند اکسیداسیون گلوکز است که گلیکولیز را به چرخه TCA با انتقال پیروات به استیل کوآنزیم A پیوند می‌دهد.[۹۹] یک نشانه آشکار در افراد چاق مبتلا به IR این است که سلول‌های آن‌ها در تغییر مسیر اکسیداسیون اسیدهای چرب به اکسیداسیون گلوکز از حالت ناشتا به حالت تغذیه ناتوان هستند که به آن عدم انعطاف متابولیک نیز می‌گویند.[۷۰] این حالت سرکوب ناشی از اکسیداسیون اسید چرب به گلوکز و همچنین دفع گلوکز را می‌توان با مدل رندل[iii] و همکاران توضیح داد.[۱۰۰] محصولات جانبی اکسیداسیون اسیدهای چرب، مانند استیلCoA، NADH و ATP، به‌عنوان مهارکننده‌های آلوستریک قوی برای گلیکولیز و PDH عمل می‌کنند.[۱۰۱] مطالعه روی نمونه

i-Weickert

ii-Pyruvate Dehydrogenase
iii-Randle

حیوانی نشان داد که تجمع BCAAs و متابولیت‌های مشتق از آن می‌تواند مستقیماً فعالیت PDH را؛ دست‌کم در کبد و قلب مهار کند و در نتیجه جذب و اکسیداسیون گلوکز را کاهش دهد.[۱۰۰] هم‌چنین، مطالعات دیگر نشان می‌دهند که اختلال در اکسیداسیون BCAAs منجر به تجمع BCAAs در بافت قلب می‌شود و زمینه بیماری‌های قلبی_عروقی را ایجاد می‌کند.[۷۱،۱۰۲] لی[i] و همکاران (۲۰۱۷) در یک مطالعه، روی نمونه‌های حیوانی همراه با اختلال در اکسیداسیون BCAAs، نشان دادند که افزایش تجمع BCAAs در بافت قلب، متابولیسم گلوکز را سرکوب می‌کند.[۷۰] به‌طور خاص، سطوح بالای BCAAs به‌طور انتخابی استفاده از پیروات میتوکندری (محصول نهایی اکسیداسیون گلوکز) را از طریق مهار فعالیت PDH مختل می‌کند. ذکر این مورد مهم است که توجه شود، مدت‌ها است ثابت شده که فعالیت PDH یک عامل تعیین‌کننده کلیدی برای IR در بافت قلب است که افزایش BCAAs در بافت قلب ممکن است نقشی محوری داشته باشد.[۱۰۳] از این‌رو، محققان گزارش کرده‌اند که اکسیداسیون مکمل BCAAs منجر به افزایش غلظت استیلCoA مشتق از BCAAs شده و در نتیجه فعالیت PDH را مهار می‌کند. با این حال، افزایش سطوح BCAAs می‌تواند مسئول کاهش استفاده از پیروات باشد.[۹۶،۹۸] اگرچه مدارکی وجود دارد که نشان می‌دهد افزایش سطح BCAAs مسیرهای پیام‌دهی انسولین را مختل می‌کند، اما در مجموع هنوز مشخص نیست که آیا افزایش سطح BCAAs، علت یا بهتر گفته شود نتیجه IR است یا نیست.[۹۸] تحقیقات آینده، به‌ویژه مطالعات کوهورت، می‌تواند اطلاعات بیشتری در مورد علیت بین سطوح BCAAs و IR ارائه دهد.

اثر تمرین ورزشی بر سطوح پلاسمایی اسیدهای آمینه شاخه‌دار

تمرین ورزشی و انجام فعالیت بدنی حاد و مزمن باعث سازگاری‌های گسترده‌ای در اندام‌ها و سیستم‌های بدن شده که منجر به بهبود سلامتی می‌شود و روش موثری برای مقابله با پیامدهای متابولیکی چاقی و اضافه وزن شناخته شده‌اند.[۱۰۴،۱۰۵] جدیدترین دستورالعمل‌های انجمن دیابت آمریکا، انجام حداقل ۱۵۰ دقیقه تمرین هوازی متوسط تا شدید در هفته و ۳-۲ روز تمرین مقاومتی در هفته را توصیه می‌کند. اثربخشی تمرین هوازی در مدیریت و پیشگیری از دیابت به خوبی در مطالعات مورد بررسی قرار گرفته است. مداخلات سبک زندگی در قالب محدودیت کالری غذایی و ۱۷۵-۱۵۰ دقیقه تمرین هوازی در هفته، کاهش ۷۰-۴۰ درصدی خطر ابتلا به دیابت در افراد مبتلا به اختلال تحمل گلوکز را نشان داده است.[۱۰۶] نتایج مطالعه ثاقب‌جو و همکاران (۲۰۱۸) نشان داد، ۱۲ هفته تمرین هوازی با شدت ۸۵-۷۵ درصد ضربان قلب ذخیره[ii] (HRR) در بیماران زن مبتلا به دیابت، موجب کاهش سطوح سرمی پروتئین واکنش-گرC[iii] (hs-CRP) و عامل نکروزدهنده تومور آلفا[iv] (TNF-α) شد. هم‌چنین کاهش معنی‌داری در وزن، شاخص توده بدنی، درصد چربی بدن و نسبت دور کمر به لگن نیز در آزمودنی‌ها مشاهده گردید.[۱۰۷] در مجموع بیان شده است که تمرین هوازی بسیاری از نشانگرهای مرتبط با اختلال عملکرد در بیماران دیابتی شامل سطح هموگلوبین گلیکوزیله[v] (HbA1c)، تنظیم متابولیسم لیپیدها و لیپوپروتئین‌ها، IR، گلوکز ناشتا، انسولین ناشتا و فشار خون سیستولیک را بهبود می‌بخشد.[۱۰۸]

از سوی دیگر، تمرین مقاومتی نیز به‌عنوان یک روش تمرینی مناسب برای مبارزه با عوارض مرتبط با چاقی و دیابت معرفی شده است که با سازگاری‌های فیزیولوژیکی مفیدی مانند افزایش توده بدون چربی بدن، قدرت و تراکم استخوان همراه است.[۱۰۹-۱۱۱] بر اساس نتایج برخی مطالعات، تمرین مقاومتی منجر به کاهش HbA1c و فشار خون و افزایش حساسیت به انسولین در بیماران T2DM می‌شود. هم‌چنین بین توده عضله اسکلتی و ایجاد IR، ارتباط معکوس وجود دارد. این امر نشان می‌دهد که تمرین مقاومتی ممکن است در افراد دیابتی مهم و مفید باشد.[۱۱۱،۱۱۲] شواهدی وجود دارد که نشان می‌دهد یک برنامه ترکیبی (تمرین مقاومتی و هوازی) نتایج بهتری نسبت به هر یک از این روش‌ها به‌تنهایی ایجاد می‌کند[۱۱۳] هم‌چنین گزارش شده که برنامه‌های تمرینی ترکیبی باعث بهبود بیشتر در ترکیب بدن و ویژگی‌های عملکردی مانند توده بدون چربی بدن، توده چربی، قدرت، حداکثر اکسیژن مصرفی[vi] (VO2max) و هم‌چنین سطح HbA1c و نشانگرهای زیستی پیش التهابی مانند اینترلوکین۶[vii] (IL-6) و TNF-α می‌شود.[۱۱۴] علاوه براین،

i-Li

ii-Heart Rate Reserve
iii-C-reactive Protein
iv-Tumor Necrosis Factor
v-Hemoglobin A1c
vi-Maximum Rate of Oxygen Consumption
vii-Interleukin 6

تـأثیر تمـرین ورزشـی بـر سـطوح اسـیدهای آمینـه و متابولیت‌های آن‌ها در افراد چاق و دیابتی مورد توجـه قـرار گرفته است.[۶]

از آن‌جایی‌که BCAAs، خلاف سایر اسـیدهای آمینـه، در عضلات اسکلتی متابولیزه می‌شـوند، بنـابراین مـی‌تواننـد در تولید انـرژی در حـین تمـرین ورزشـی نقـش داشـته باشـند. بنابراین تمرین ورزشی تأثیر تنظیمی زیـادی بـر متابولیسـم BCAAs دارد.[۱۱۵] تمـرین هـوازی بـه صـورت حـاد[۱۱۶،۱۱۷] و مـزمن[۱۱۸] باعـث افـزایش فعالیـت BCKDH و کـاهش بیـان پروتئین BCKDH کیناز می‌شود. با توجه به افزایش ظرفیـت اکسیداتیو و افزایش گردش پـروتئین در عضـلات اسـکلتی از طریق انجـام تمـرین مقـاومتی، تصـور مـی‌شـود کـه تمـرین مقاومتی منظم نیز در تنظیم متابولیسـم BCAAs مفیـد واقـع شود.[۱۱۹] در مطالعه‌ای توسط لی[i] و همکـاران (۲۰۲۱)، اثـر ۱۲ هفته تمرین ورزشی بر حساسیت به انسـولین، چربـی درون کبد[ii] (IHL) و متابولیسم BCAAs در مـردان میانسـال پـیش دیابتی و افراد دارای قند خون طبیعی بررسـی گردیـد. گـروه پـیش دیـابتی دارای چربـی کبـد و BCAAs بـالاتر بودنـد، درحالی‌که کاتابولیسـم BCAAs، در عضـله اسـکلتی و بافـت چربی در گروه پیش دیابتی نسبت به گروه شاهد کمتـر بـود. مجموع BCAAs پلاسمایی در مردان پیش دیـابتی۱۲ درصـد بیشتر بود و همبستگی معکوسی بـا حساسـیت بـه انسـولین داشـت. تمـرین ورزشـی منجـر بـه افـزایش ۴۹ درصـدی حساسـیت بـه انسـولین، کـاهش ۴۷ درصـدی چربـی کبـد و افزایش کاتابولیسم BCAAs در گروه پـیش دیـابتی شـد، در حالی‌که هیچ تغییر معنی‌داری در میانگین پلاسـمایی BCAAs در گروه افراد با قند خون طبیعـی مشـاهده نشـد و تغییـرات BCAAs پلاسما با تغییرات حساسیت به انسـولین همبسـتگی نداشت. در مجموع، مداخله ورزشی با وجود بهبود حساسیت به انسولین، تأثیری بر سطوح پلاسمایی BCAAs نداشـت.[۱۲۰] ونورت[iii] و همکاران (۲۰۲۱) در مطالعه‌ای رابطه بـین سـطوح BCAAs پلاسما و محتوی IHL را متعاقب یک برنامه تمـرین ورزشـی ۱۲ هفتـه‌ای در مـردان بیمـار مبـتلا بـه کبـد چـرب غیرالکلی[iv] (NAFL) و T2DM مورد مطالعه قرار دادند. تعداد ۱۹۸۳ بیمار بر اساس میزان فعالیت بـدنی طبقـه‌بنـدی شـدند. به‌علاوه، اثر یک برنامه تمرین ترکیبـی (مقـاومتی و هـوازی) کنترل شده به مدت ۱۲ هفته (۲ جلسه در هفته با زمان حداقل ۳۰ دقیقـه) روی سـطوح BCAAs پلاسـما، IR و IHL در ۷ بیمار مبتلا به T2DM، ۷ بیمار مبتلا به NAFL و ۷ آزمـودنی به‌عنوان گروه شـاهد بـا BMI یکسـان، مـورد بررسـی قـرار گرفت. نتـایج مطالعـه حـاکی از کـاهش ۱۵ درصـدی سـطوح BCAAs بعد از تمرین ورزشی تحت شرایط افـزایش سـطح خـونی انسـولین در بیمـاران مبـتلا بـه T2DM و NAFL در مقایسه با گروه شاهد بود. به‌علاوه، آن‌ها ارتباط مثبتـی بـین والین، ایزولوسین و لوسین پلاسما و محتـوی IHL مشـاهده کردند. هم‌چنین تمرین ورزشـی، سـطوح BCAAs پلاسـما را در بین گروه‌ها تغییر نداد، اما محتوی IHL را در افراد مبـتلا به NAFL و گروه شاهد کاهش داده و حساسیت به انسـولین را نیـز در افـراد NAFL تـا ۲۳ درصـد بهبـود بخشـید.[۸۱] در مطالعه دیگری کاسنتینو[v] و همکـاران (۲۰۲۱)، نقـش BCAAs و اسیدهای آمینه آروماتیک[vi] (AAA) در چاقی، روابط آن‌هـا با نشانگرهای زیستی بیماری‌های قلبی- عروقـی[vii] (CVD) و پاسخ به یک مداخله ۱۲ هفته‌ای سبک زندگی مبتنی بر تمـرین ورزشی را در دو گروه جوانان با وزن طبیعی و چـاق مـورد بررسی قرار دادند و نیمرخ اسید آمینه‌های در گردش، گلوکز، انسولین، لیپیدها، ادیپـونکتین، پـروتئین متصـل بـه رتینـول٤ (RBP4)، فیبرینوژن، IL-6 و ترکیب بدنی اندازه‌گیری شد. بـر اساس نتایج، در مقایسـه بـا جوانـان بـا وزن طبیعـی، غلظـت اسید آمینه‌های مختلف از جمله BCAAs و AAA در جوانـان چاق، بعد از ۱۲ هفته تمرین کاهش یافت. هم‌چنـین BCAAs و AAA یک همبستگی مثبت را بـا ترکیـب بـدنی و نشـانگرهای زیستی CVD، و به‌ویژه با عوامل التهـابی نشـان دادنـد. بـه-علاوه، کاهش سـطح پلاسـمایی گلوتـامین، گلیسـین، و اسـید اسپارتیک متعاقـب تمـرین ورزشـی در آزمـودنی‌هـای چـاق کاهش یافتند. در نهایت نتیجه‌گیری شد که رابطه شاخص‌های التهـابی مـذکور بـا AAA و BCAAs، از اهمیـت ویـژه‌ای برخـوردار اسـت. زیـرا افـزایش سـطح پلاسـمایی BCAA و AAA ممکن است نشان‌دهنده یک اختلال زود هنگام مرتبط با چاقی و دیگر عوارض مرتبط با آن مانند افزایش خطـر CVD و بروز T2DM، در آینده جوانان چاق باشند.[۱۲۱] هم‌چنـین در مطالعه‌ای دیگر توسـط رسـولی و همکـاران (۱۳۹۸)، تـاثیر ۸

i-Lee
ii-Intrahepatic Lipid
iii-Vanweert
iv-Non-alcoholic Fatty Liver Disease

v-Cosentino
vi-Aromatic Amino Acid
vii-Cardiovascular Disease

هفته تمرین مقاومتی دایره‌ای (۳ جلسه در هفته، با شدت ۷۵-۷۰ درصد یک تکرار بیشینه[i] (1-RM) روی ۳۳ پسر نوجوان چاق (دارای BMI مساوی یا بزرگ‌تر از۳۰) بررسی گردید. نتایج آن‌ها نشان داد که انجام ۸ هفته تمرین مقاومتی دایره ای به ترتیب موجب کاهش وزن، گلوکز، والین و مجموع سطوح BCAAs گردید، ولی غلظت پلاسمایی لوسین تغییر معنی‌داری نداشت. به‌طور کلی نتایج آن‌ها نشان داد که یک دوره تمرین مقاومتی دایره‌ای در نوجوانان چاق منجر به کاهش سطوح اسیدهای آمینه پلاسما می‌گردد که با کاهش وزن، بهبود سطوح گلوکز و IR همراه بود. آن‌ها اظهار داشتند با توجه به این‌که کودکان و نوجوانان چاق بیشتر در معرض ابتلا به‌بیماری‌های مختلف نظیر دیابت هستند، احتمالاً اجرای تمرین ورزشی به‌ویژه تمرین مقاومتی دایره‌ای می‌تواند از ابتلا به اختلالات متابولیک مرتبط با چاقی در آینده پیشگیری نماید.[۱۲۲] گلین[ii] و همکاران (۲۰۱۵) نیز در یک مطالعه نشان دادند که در مردان و زنان بزرگسال دارای اضافه وزن و مقاوم به انسولین، ۲۴ هفته تمرین ترکیبی (هوازی و مقاومتی)، موجب حذف کارآمدتر گروه‌های آسیل مشتق شده از اسیدهای آمینه آروماتیک و شاخه‌دار از طریق تشکیل ترکیب‌های کنژوگه شده با گلیسین در کبد و هم‌چنین موجب کاهش میانگین سطوح دو کتو اسید شاخه‌دار لوسین و ایزولوسین در پلاسما می‌شود. با این‌حال در نتایج آن‌ها تغییرات معنی‌داری در سطوح پلاسمایی BCAAs، پس از ۲۴ هفته تمرین ترکیبی مشاهده نشد.[۱۱۳] هم‌چنین از دیگر نتایج این مطالعه می‌توان در نظر داشت که تمرین ترکیبی و یا تمرین هوازی و مقاومتی، هر کدام به‌طور مستقل می‌توانند ظرفیت اکسایشی یعنی تعداد و عملکرد میتوکندری عضله را بهبود دهند و از آن‌جایی که بخش زیادی از کاتابولیسم BCAAs و اسیدهای چرب در میتوکندری‌ها رخ می‌دهد، بهبود در ظرفیت اکسایشی میتوکندری احتمالا بر سطوح پلاسمایی BCAAs، شاخص‌های ترکیب بدنی و بهبود حساسیت به انسولین تاثیر می‌گذارد.

در جدول ۱، خلاصه‌ای از مطالعات منتشر شده مربوط به بررسی تأثیر تمرین ورزشی بر سطوح پلاسمایی BCAAs آمده است.

جدول ۱-خلاصه‌ای از مطالعات انجام شده مربوطه به تاثیر تمرین ورزشی بر سطوح پلاسمایی BCAAs

لی و همکاران (۲۰۲۱)[۱۲۰]	مردان میانسال پیش دیابتی و افراد دارای قند خون طبیعی	یک برنامه تمرین ترکیبی (هوازی و مقاومتی)، ٤ جلسه در هفته، تمرین مقاومتی شامل ۲ جلسه در هفته تمرین کل بدن (۳ هفته اول تمرین با 12- RM و از هفته ۷-٤ با 10-RM و ٤ هفته آخر با 8-RM) و تمرین هوازی نیز شامل ۲ جلسه در هفته (۱ جلسه با تناوب‌های ۷ دقیقه‌ای با شدت ۸۵ درصد حداکثر ضربان قلب (HRmax) و ۱ جلسه با تناوب‌های ۲ دقیقه‌ای با شدت بالاتر از ۹۰ درصد HRmax) رکاب زدن روی چرخ کارسنج، به مدت ۱۲ هفته	افزایش ٤۹ درصدی حساسیت به انسولین، کاهش ٤۷ درصدی چربی کبد و افزایش کاتابولیسم BCAAs در گروه پیش دیابتی، عدم تغییر در میانگین BCAAs پلاسما در افراد دارای قند خون طبیعی
ونورت و همکاران (۲۰۲۱)[۸۱]	مردان مبتلا به NAFL و T2DM	یک برنامه تمرین ترکیبی هوازی پیش‌رونده و تمرین مقاومتی،۳ جلسه تمرین در هفته شامل ۲ جلسه در هفته دوچرخه سواری به مدت ۳۰ دقیقه با ۷۰ درصد حداکثر بار کار (Wmax) و ۱ جلسه در هفته تمرین مقاومتی شامل ۳ نوبت ۱۰ تکراری با ٦۰ درصد حداکثر انقباض ارادی (MVC) با تمرکز روی گروه‌های عضلانی بزرگ، به مدت ۱۲ هفته	عدم تاثیر تمرین بر سطوح BCAAs پلاسما، کاهش محتوی IHL و بهبود ۲۳ درصدی IR در گروه NAFL
کاسنتینو و همکاران (۲۰۲۱)[۱۲۱]	زنان و مردان جوان چاق	تمرین هوازی ۳ جلسه در هفته، ٤۵ دقیقه در هر جلسه (عمدتاً پیاده‌روی سریع) شامل حرکات چرخشی بازو و پا برای رسیدن به حداکثر کالری مصرفی و پاسخ‌های قلبی-عروقی، به مدت ۱۲ هفته	کاهش غلظت پلاسمایی BCAAs و AAA
رسولی و همکاران (۲۰۱۹)[۱۲۳]	پسران نوجوان چاق دارای BMI بالاتر از ۳۰	تمرین مقاومتی دایره‌ای (۳ جلسه در هفته، با شدت ۷۵-۷۰ درصد 1-RM)، به مدت ۸ هفته	کاهش سطوح پلاسمایی BCAAs همراه با کاهش وزن، بهبود سطوح گلوکز و مقاومت به انسولین
گلین و همکاران (۲۰۱۵)[۱۱۳]	مردان و زنان بزرگسال دارای اضافه وزن و مقاوم به انسولین	تمرین ترکیبی (هوازی و مقاومتی)، ٤-۳ جلسه در هفته تمرین هوازی با۸۰-٦۵ درصد VO2max و تمرین مقاومتی کل بدن شامل ۸ حرکت با دستگاه با ۸۰ درصد 1-RM، به مدت ۲٤ هفته	عدم تغییر معنی‌دار سطوح BCAAs پلاسما

i- One-repetition Maximum
ii- Glynn

–چگونگی و میزان اثربخشی انواع تمرین ورزشی بر مسیرهای زیستی و متابولیکی درگیر در بروز دیابت و چاقی در مطالعات بسیاری در دنیا مورد بررسی قرار گرفته است، اما در تحقیقات متابولومیکس که کمتر از ۲۰ سال قدمت دارد، اطلاعات محدود است. به‌کارگیری متابولومیکس برای بررسی اثرات تغییرات متابولیکی در طی تمرین ورزشی در افراد مختلف مفید است. در واقع انجام فعالیت ورزشی، باعث بروز تغییراتی در وضعیت فیزیولوژیک افراد می‌شود و به‌عنوان یک محرک بیرونی، منجر به یک پاسخ فوری درونی و تغییر در ترکیب متابولوم انسان می شود. پاسخ به استرس جسمانی در طول یا پس از انجام یک جلسه فعالیت ورزشی یا یک دوره تمرین ورزشی، تعادل محیط بیوشیمیایی بدن را تغییر می‌دهد و بر سرعت سنتز و سنتیک متابولیت‌های مرتبط با شدت فعالیت ورزشی تأثیر می‌گذارد. شرکت در انواع تمرین ورزشی، روشی مقرون به‌صرفه و یک راهکار غیر دارویی برای کاهش چاقی و عوارض مرتبط با آن است. هم‌چنین از آن‌جایی که متابولیت‌ها، دقیقا منعکس‌کننده شرایط متابولیکی بدن هستند، انجام تحقیقات در این زمینه اطلاعات مفید و معتبری را فراهم می‌آورد. از این‌رو، نیاز به مطالعات و بررسی‌های بیشتر در این زمینه ضروری به‌نظر می‌رسد.

در مجموع به نظر می‌رسد که BCAAs می‌توانند نشانگرهای زیستی مفیدی برای تشخیص IR و پیش‌بینی‌کننده عوارض بعدی مانند دیابت در آینده باشند. مطالعه حاضر اولین بررسی با تمرکز بر رابطه بین BCAAs و IR و هم‌چنین تاثیر تمرین ورزشی بر کاتابولیسم BCAAs است که روی بافت‌های مختلف نمونه‌های انسانی و حیوانی مورد توجه قرار گرفته است، البته مطالعه حاضر دارای محدودیت‌هایی است. اول این‌که با توجه به قدمت کم تحقیقات در زمینه متابولومیکس ورزشی، امکان بررسی بیشتر در زمینه اثرگذاری انواع تمرین ورزشی بر متابولیت‌های مسیر BCAAs فراهم نگردید. دوم این شاخص‌های متابولیک در بررسی انجام شده حاضر، ممکن است برخی از نشانگرهای اولیه برای پایش بالینی T2D باشند و شاخص‌های متابولیک دیگری نیز در این مسیر موثر باشند که در این مطالعه مورد بررسی قرار نگرفته است. بنابراین انجام مطالعات بیشتری در این زمینه در آینده مورد نیاز است. هم‌چنین، متابولومیکس به عنوان یک تکنیک بیولوژیکی نوظهور، هنوز برای کشف بیومارکرهای جدید بیماری و شناسایی مسیرهای متابولیک هدف جدید برای پیشگیری و درمان، نیاز به بررسی بیشتر دارد و امید است به اهداف بالقوه درمان دارویی منجر شوند.

نتیجه‌گیری

اختلال در تنظیم کاتابولیسم BCAAs ارتباط نزدیکی با چاقی و اختلالات متابولیکی مربوط به T2DM دارد، زیرا سطوح BCAAs نقش کلیدی در تداخل متابولیک بین اندامی ایفا می‌کند. یافته‌های مطالعات حیوانی و انسانی شواهدی را ارائه می‌دهد که نشان می‌دهد کاتابولیسم ناکارآمد BCAAs در چندین بافت می‌تواند توضیح قابل قبولی برای سطوح بالای BCAAs پلاسما باشد که در چاقی و T2DM مشاهده می‌شود، با این‌حال، شکاف‌های دانشی زیادی در کاتابولیسم BCAAs، به‌ویژه در بافت انسان وجود دارد. IR می‌تواند از طریق کاتابولیسم ناکارآمد BCAAs یا افزایش سطوح BCAAs بروز نماید، زیرا به‌عنوان مولکول‌های پیام‌دهنده عمل می‌کنند و مسیرهای پیام‌دهی انسولین را مختل می‌نمایند. بنابراین، BCAAs می‌توانند به‌عنوان یک نشانگر زیستی مفید برای کمک به نظارت بر پاسخ اولیه به مداخلات درمانی در بیماران T2DM عمل کنند. اندازه‌گیری منظم سطوح BCAAs می‌تواند به‌طور مؤثرتری به ثبت کل مراحل پیشرفت بیماری، شروع عارضه همراه با چاقی و عبور از شرایط IR، بروز T2DM و اثربخشی بعدی درمان‌های دارویی کمک کند. این‌که آیا افزایش سطح BCAAs صرفاً نشانگر بروز IR است یا این‌که یک متابولیسم ناکارآمد است که طی فرآیندهایی به‌صورت IR و سایر عوارض متابولیکی ظاهر می‌شود؛ در حال حاضر یک موضوع نامعلوم است و به مطالعات بسیار بیشتری نیاز دارد.

افزایش سطح BCAAs باعث ایجاد IR می‌شود، اما BCAAs عامل مستقیم ایجاد IR نیستند. IR توسط واسطه‌های کاتابولیک سمی BCAAs ایجاد می‌شود و در سازوکارهای بافت‌های متابولیکی مختلف مانند عضلات اسکلتی و کبد نقش دارند. در عضلات اسکلتی، 3-HIB تولید شده توسط والین، باعث جذب اسیدهای چرب عضلات اسکلتی می‌شود و در نتیجه باعث تجمع لیپیدهای ناقص اکسید شده در عضله شده و منجر به IR عضلانی می‌شود. در کبد، BCKD در مقادیر زیاد تجزیه می‌شوند، گلوکونئوژنز کبدی را افزایش می‌دهند و موجب تجمع آسیل کارنیتین‌های متعدد می‌شوند که به‌چرخه TCA میتوکندری آسیب می‌رساند و در نتیجه باعث تجمع محصولات اکسیداسیون ناقص و استرس اکسیداتیو در میتوکندری می‌شود. بنابراین

تمرین ورزشی می‌تواند پتانسیل اکسیداتیو میتوکندری را افزایش دهد، تجمع BCAAs را کاهش دهد یا حتی از بین ببرد و کاتابولیسم BCAAs را به اسید آمینه بتا آمینو ایزوبوتیریک[i] (BAIBA) ارتقا دهد که این فرآیند افزایش غلظت BAIBA پلاسما، بهبود IR را به‌دنبال دارد.[۱۲۲] علاوه براین، BCAAs به‌تنهایی می‌توانند جذب گلوکز در بافت‌های مختلف و سنتز پروتئین عضلات اسکلتی پس از تمرین ورزشی و هم‌چنین تجزیه اکسیداتیو برای تامین انرژی را افزایش دهند. تمرین ورزشی می‌تواند تجمع واسطه‌های کاتابولیک BCAAs را کاهش دهد، یا حتی از بین ببرد و در نتیجه عوامل بالقوه‌ای که باعث ایجاد IR می‌شوند را از بین می‌برد. هم‌چنین، تمرین ورزشی یک راهکار مداخله‌ای موثر برای بهبود حساسیت به انسولین در افراد مبتلا به T2DM است و یک فرایند توصیه شده برای کاهش IR در این افراد می‌باشد. شایان ذکر است که این اطلاعات می‌تواند با اندازه‌گیری‌های طیف‌سنجی به‌دست آید. استفاده از مطالعات متابولومیکس و کشف شاخص‌های درگیر در فرآیندهای زیستی و بیوشیمیایی از اهداف مهم این علم نوظهور است. از این‌رو محققین به‌کمک این علم می‌توانند یک مولکول، آنالیت یا یک مشخصه‌ای که به‌طور طبیعی در شرایط زیستی ایجاد می‌شود و یا به‌عنوان عامل اختلال زیستی ناشی از یک بیماری و یا تغییر در هومئوستاز سلولی به‌وجود می‌آید را سنجش نمایند.

سپاس‌گزاری: بدین‌وسیله از همه اساتید گرانقدری که در تکمیل این مقاله مروری نظرات ارزشمند خود را ارائه نمودند، صمیمانه سپاسگزاری می‌شود. در این مطالعه از هیچ‌گونه حمایت مالی استفاده نشده است.

تعارض منافع: نویسندگان اعلام می‌دارند که هیچ‌گونه تضاد منافعی در پژوهش حاضر وجود ندارد.

i- Beta-aminoisobutyric Acid

References

1. Sangwung P, Petersen KF, Shulman GI, Knowles JW. Mitochondrial dysfunction, insulin resistance, and potential genetic implications potential role of alterations in mitochondrial function in the pathogenesis of insulin resistance and type 2 diabetes. Endocrinology 2020; 161: bqaa017.
2. Sun H, Saeedi P, Karuranga S, Pinkepank M, Ogurtsova K, Duncan BB, et al. IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. Diabetes Res Clin Pract 2022; 183: 109119.
3. Czech MP. Insulin action and resistance in obesity and type 2 diabetes. Nat Med 2017; 23: 804-14.
4. Goetzman ES, Gong Z, Schiff M, Wang Y, Muzumdar RH. Metabolic pathways at the crossroads of diabetes and inborn errors. J Inherited Metab Dis 2018; 41: 5-17.
5. Giesbertz P, Padberg I, Rein D, Ecker J, Höfle AS, Spanier B, et al. Metabolite profiling in plasma and tissues of ob/ob and db/db mice identifies novel markers of obesity and type 2 diabetes. Diabetologia 2015; 58: 2133-43.
6. Newgard CB, An J, Bain JR, Muehlbauer MJ, Stevens RD, Lien LF, et al. A branched-chain amino acid-related metabolic signature that differentiates obese and lean humans and contributes to insulin resistance. Cell Metab 2009; 9: 311-26.
7. Lerin C, Goldfine AB, Boes T, Liu M, Kasif S, Dreyfuss JM, et al. Defects in muscle branched-chain amino acid oxidation contribute to impaired lipid metabolism. Mol Metab 2016; 5: 926-36.
8. Aliakbari M, Saghebjoo M, Sarir H, Hedayati M. Hydroalcoholic extract of dill and aerobic training prevents high-fat diet-induced metabolic risk factors by improving miR-33 and miR-223 expression in rat liver. J Food Biochem 2022; 46: e14195.
9. Lefort N, Glancy B, Bowen B, Willis WT, Bailowitz Z, De Filippis EA, et al. Increased reactive oxygen species production and lower abundance of complex I subunits and carnitine palmitoyltransferase 1B protein despite normal mitochondrial respiration in insulin-resistant human skeletal muscle. Diabetes 2010; 59: 2444-52.
10. Goodacre R, Vaidyanathan S, Dunn WB, Harrigan GG, Kell DB. Metabolomics by numbers: acquiring and understanding global metabolite data. Trends in Biotechnol 2004; 22: 245-52.
11. Hu L, Dong M-X, Huang Y-L, Lu C-Q, Qian Q, Zhang C-C, et al. Integrated metabolomics and proteomics analysis reveals plasma lipid metabolic disturbance in patients with Parkinson's disease. Front Mol Neurosci 2020; 13: 80.
12. Wishart DS. Metabolomics for investigating physiological and pathophysiological processes. Physiol Rev 2019; 99: 1819-75.
13. Lotta LA, Scott RA, Sharp SJ, Burgess S, Luan Ja, Tillin T, et al. Genetic predisposition to an impaired metabolism of the branched-chain amino acids and risk of type 2 diabetes: a Mendelian randomisation analysis. PLoS Med 2016; 13: e1002179.
14. Tobias DK, Lawler PR, Harada PH, Demler OV, Ridker PM, Manson JE, et al. Circulating branched-chain amino acids and incident cardiovascular disease in a prospective cohort of US women. Circ Genom Precis Med 2018; 11: e002157.
15. Levesque J, Lamarche B. The metabolic syndrome: definitions, prevalence and management. Lifestyle Genomics 2008; 1: 100-8.
16. Brambilla P, Pozzobon G, Pietrobelli A. Physical activity as the main therapeutic tool for metabolic syndrome in childhood. Int J Obes 2011; 35: 16-28.
17. Kramer A. An overview of the beneficial effects of exercise on health and performance. Physical Exercise for Human Health 2020: 3-22.
18. Gomez-Pinilla F. The combined effects of exercise and foods in preventing neurological and cognitive disorders. Prev Med 2011; 52: S75-S80.
19. Garber CE. The health benefits of exercise in overweight and obese patients. Cur Sports Med Rep 2019; 18: 287-91.

20. Pojednic R, D'Arpino E, Halliday I, Bantham A. The benefits of physical activity for people with obesity, independent of weight loss: a systematic review. Int J Environ Res Public Health 2022; 19: 4981.
21. Saghebjoo M, Kargar-Akbariyeh N, Mohammadnia-Ahmadi M, Saffari I. How to exercise to increase lipolysis and insulin sensitivity: fasting or following a single high-protein breakfast. J Sports Med Phys Fitness 2020; 60: 625-33.
22. Neess D, Bek S, Engelsby H, Gallego SF, Faergeman NJ. Long-chain acyl-CoA esters in metabolism and signaling: role of acyl-CoA binding proteins. Prog Lipid Res 2015; 59: 1-25.
23. Powell DJ, Turban S, Gray A, Hajduch E, Hundal HS. Intracellular ceramide synthesis and protein kinase Cζ activation play an essential role in palmitate-induced insulin resistance in rat L6 skeletal muscle cells. Biochem J 2004; 382: 619-29.
24. Luo L, Lu A-M, Wang Y, Hong A, Chen Y, Hu J, et al. Chronic resistance training activates autophagy and reduces apoptosis of muscle cells by modulating IGF-1 and its receptors, Akt/mTOR and Akt/FOXO3a signaling in aged rats. Exp Gerontol 2013; 48: 427-36.
25. Rodnick KJ, Slot J, Studelska D, Hanpeter D, Robinson L, Geuze H, et al. Immunocytochemical and biochemical studies of GLUT4 in rat skeletal muscle. J Biol Chem 1992; 267: 6278-85.
26. Flores-Opazo M, McGee SL, Hargreaves M. Exercise and GLUT4. Exerc Sport Sci Rev 2020; 48: 110-8.
27. Takahashi K, Kitaoka Y, Hatta H. Effects of endurance training on metabolic enzyme activity and transporter protein levels in the skeletal muscles of orchiectomized mice. The Journal of Physiological Sciences 2022; 72: 14.
28. Pataky MW, Kumar AP, Robinson MM, Klaus K, Dasari S, Nair KS. 246-OR: Role of skeletal muscle branched-chain amino acid metabolism in exercise training–induced insulin sensitivity. Diabetes 2022; 71(Supplement_1): 246-OR.
29. Lee S, Gulseth HL, Langleite TM, Norheim F, Olsen T, Refsum H, Jensen J, Birkeland KI, Drevon CA. Branched-chain amino acid metabolism, insulin sensitivity and liver fat response to exercise training in sedentary dysglycaemic and normoglycaemic men. Diabetologia 2021; 64: 410-23.
30. Freeman AM, Pennings N. Insulin resistance. StatPearls [Internet]: StatPearls Publishing; 2022.
31. Chen X, Yang W. Branched-chain amino acids and the association with type 2 diabetes. J Diabetes Inves 2015; 6: 369-70.
32. Chatterjee S, Khunti K, Davies MJ. Type 2 diabetes. Lancet 2017; 389: 2239-51.
33. Yoon M-S. The emerging role of branched-chain amino acids in insulin resistance and metabolism. Nutrients 2016; 8: 405.
34. Wilcox G. Insulin and insulin resistance. Clin Biochem Rev 2005; 26: 19.
35. Zhao X, Han Q, Liu Y, Sun C, Gang X, Wang G. The relationship between branched-chain amino acid related metabolomic signature and insulin resistance: a systematic review. JDiabetes Res 2016; 2016: 2794591.
36. Braunwald E, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Longo D, Jameson L. Harrison's principles of internal medicine 15th. NY: McGraw-Hill Book Company. 2001.
37. Okekunle AP, Zhang M, Wang Z, Onwuka JU, Wu X, Feng R, et al. Dietary branched-chain amino acids intake exhibited a different relationship with type 2 diabetes and obesity risk: a meta-analysis. Acta Diabetol 2019; 56: 187-95.
38. Shah S, Crosslin D, Haynes C, Nelson S, Turer C, Stevens R, et al. Branched-chain amino acid levels are associated with improvement in insulin resistance with weight loss. Diabetologia 2012; 55: 321-30.
39. Würtz P, Soininen P, Kangas AJ, Rönnemaa T, Lehtimäki T, Kähönen M, et al. Branched-chain and aromatic amino acids are predictors of insulin resistance in young adults. Diabetes Care 2013; 36: 648-55.
40. Cuomo P, Capparelli R, Iannelli A, Iannelli D. Role of branched-chain amino acid metabolism in type 2 diabetes, obesity, cardiovascular disease and non-alcoholic fatty liver disease. Int J Mol Sci 2022; 23: 4325.
41. Lynch CJ, Adams SH. Branched-chain amino acids in metabolic signalling and insulin resistance. Nat Rev Endocrinol 2014; 10: 723-36.
42. Ramzan I, Ardavani A, Vanweert F, Mellett A, Atherton PJ, Idris I. The association between circulating branched chain amino acids and the temporal risk of developing type 2 diabetes mellitus: a systematic review & meta-analysis. Nutrients 2022; 14: 4411.
43. Nawaz SS, Siddiqui K. The emerging role of branch chain amino acids in the prediction of diabetes: a brief review. Curr Diabetes Rev 2020; 16: 532-7.
44. Nishimura J, Masaki T, Arakawa M, Seike M, Yoshimatsu H. Isoleucine prevents the accumulation of tissue triglycerides and upregulates the expression of PPARα and uncoupling protein in diet-induced obese mice. J Nutr 2010; 140: 496-500.
45. Adeva MM, Calviño J, Souto G, Donapetry C. Insulin resistance and the metabolism of branched-chain amino acids in humans. Amino Acids 2012; 43: 171-81.
46. Gancheva S, Jelenik T, Alvarez-Hernandez E, Roden M. Interorgan metabolic crosstalk in human insulin resistance. Physiol Rev 2018; 98: 1371-415.
47. Lian K, Du C, Liu Y, Zhu D, Yan W, Zhang H, et al. Impaired adiponectin signaling contributes to disturbed catabolism of branched-chain amino acids in diabetic mice. Diabetes 2015; 64: 49-59.
48. Ridaura VK, Faith JJ, Rey FE, Cheng J, Duncan AE, Kau AL, et al. Gut microbiota from twins discordant for obesity modulate metabolism in mice. Science 2013; 341: 1241214.
49. Wang TJ, Larson MG, Vasan RS, Cheng S, Rhee EP, McCabe E, et al. Metabolite profiles and the risk of developing diabetes. Nat Med 2011; 17: 448-53.
50. Holeček M. Branched-chain amino acids in health and disease: metabolism, alterations in blood plasma, and as supplements. Nutr Metab 2018; 15: 1-12.
51. Lo EKK, Xu J-H, Zhan Q, Zeng Z, El-Nezami H. The emerging role of branched-chain amino acids in liver diseases. Biomedicines 2022; 10: 1444.
52. Tambalis KD, Arnaoutis G. The importance of branched-chain amino acids and nitrate in sports performance and health. Journal of Physical Activity Research 2022; 7: 37-46.
53. Gannon NP, Schnuck JK, Vaughan RA. BCAA metabolism and insulin sensitivity–dysregulated by metabolic status? Mol Nutr Food Res 2018; 62: 1700756.
54. Tai E, Tan M, Stevens R, Low Y, Muehlbauer M, Goh D, et al. Insulin resistance is associated with a metabolic profile of altered protein metabolism in Chinese and Asian-Indian men. Diabetologia 2010; 53: 757-67.
55. Neinast M, Murashige D, Arany Z. Branched chain amino acids. Annu Rev Physiol 2019; 81: 139-64.

56. Holeček M. Branched-chain amino acids and branched-chain keto acids in hyperammonemic states: metabolism and as supplements. Metabolites 2020; 10: 324.
57. She P, Van Horn C, Reid T, Hutson SM, Cooney RN, Lynch CJ. Obesity-related elevations in plasma leucine are associated with alterations in enzymes involved in branched-chain amino acid metabolism. Am J Physiol Endocrinol Metab 2007; 293: E1552-E63.
58. Suryawan A, Hawes JW, Harris RA, Shimomura Y, Jenkins AE, Hutson SM. A molecular model of human branched-chain amino acid metabolism. Am J Clin Nutr 1998; 68: 72-81.
59. Wynn RM, Kato M, Machius M, Chuang JL, Li J, Tomchick DR, et al. Molecular mechanism for regulation of the human mitochondrial branched-chain α-ketoacid dehydrogenase complex by phosphorylation. Structure 2004; 12: 2185-96.
60. Shimomura Y, Obayashi M, Murakami T, Harris RA. Regulation of branched-chain amino acid catabolism: nutritional and hormonal regulation of activity and exprression of the branched-chain α-keto acid dehydrogenase kinase. Curr Opin Clin Nutr Metab Care 2001; 4: 419-23.
61. Zhou M, Lu G, Gao C, Wang Y, Sun H. Tissue-specific and nutrient regulation of the branched-chain α-keto acid dehydrogenase phosphatase, protein phosphatase 2Cm (PP2Cm). J Biol Chemy 2012; 287: 23397-406.
62. Wahren J, Felig P, Hagenfeldt L. Effect of protein ingestion on splanchnic and leg metabolism in normal man and in patients with diabetes mellitus. J Clin Invest 1976; 57: 987-99.
63. O'Connell TM. The complex role of branched chain amino acids in diabetes and cancer. Metabolites 2013; 3: 931-45.
64. Felig P. The glucose-alanine cycle. Metabolism 1973; 22: 179-207.
65. Sugden MC, Holness MJ. Recent advances in mechanisms regulating glucose oxidation at the level of the pyruvate dehydrogenase complex by PDKs. Am J Physiol Endocrinol Metab 2003; 284: E855-E62.
66. Hutson S, Wallin R, Hall T. Identification of mitochondrial branched chain aminotransferase and its isoforms in rat tissues. J Biol Chem 1992; 267: 15681-6.
67. Harper A, Miller R, Block K. Branched-chain amino acid metabolism. Annual Review of Nutrition 1984; 4: 409-54.
68. Ding C, Li Y, Guo F, Jiang Y, Ying W, Li D, et al. A cell-type-resolved liver proteome. Mol Cell Proteomics 2016; 15: 3190-202.
69. Shin AC, Fasshauer M, Filatova N, Grundell LA, Zielinski E, Zhou J-Y, et al. Brain insulin lowers circulating BCAA levels by inducing hepatic BCAA catabolism. Cell Metab 2014; 20: 898-909.
70. Li T, Zhang Z, Kolwicz SC, Abell L, Roe ND, Kim M, et al. Defective branched-chain amino acid catabolism disrupts glucose metabolism and sensitizes the heart to ischemia-reperfusion injury. Cell Metab 2017; 25: 374-85.
71. Uddin GM, Zhang L, Shah S, Fukushima A, Wagg CS, Gopal K, et al. Impaired branched chain amino acid oxidation contributes to cardiac insulin resistance in heart failure. Cardiovasc Diabetol 2019; 18: 1-12.
72. Buse MG, Biggers JF, Friderici KH, Buse JF. Oxidation of branched chain amino acids by isolated hearts and diaphragms of the rat: the effect of fatty acids, glucose, and pyruvate respiration. J Bioll Chem 1972; 247: 8085-96.
73. Zhou M, Shao J, Wu C-Y, Shu L, Dong W, Liu Y, et al. Targeting BCAA catabolism to treat obesity-associated insulin resistance. Diabetes 2019; 68: 1730-46.
74. Adams SH. Emerging perspectives on essential amino acid metabolism in obesity and the insulin-resistant state. Adv Nutr 2011; 2: 445-56.
75. Oyarzabal A, Martínez-Pardo M, Merinero B, Navarrete R, Desviat LR, Ugarte M, et al. A novel regulatory defect in the branched-chain α-keto acid dehydrogenase complex due to a mutation in the PPM1K gene causes a mild variant phenotype of maple syrup urine disease. Hum Mutat 2013; 34: 355-62.
76. Bajotto G, Murakami T, Nagasaki M, Sato Y, Shimomura Y. Decreased enzyme activity and contents of hepatic branched-chain α-keto acid dehydrogenase complex subunits in a rat model for type 2 diabetes mellitus. Metabolism 2009; 58:1489-95.
77. White PJ, McGarrah RW, Grimsrud PA, Tso S-C, Yang W-H, Haldeman JM, et al. The BCKDH kinase and phosphatase integrate BCAA and lipid metabolism via regulation of ATP-citrate lyase. Cell Metab 2018; 27: 1281-93. e7. P
78. Biswas D, Duffley L, Pulinilkunnil T. Role of branched-chain amino acid–catabolizing enzymes in intertissue signaling, metabolic remodeling, and energy homeostasis. FASEB J 2019; 33: 8711-31.
79. Herman MA, She P, Peroni OD, Lynch CJ, Kahn BB. Adipose tissue branched chain amino acid (BCAA) metabolism modulates circulating BCAA levels. J Biol Chem 2010; 285: 11348-56.
80. Harris L-AL, Smith GI, Patterson BW, Ramaswamy RS, Okunade AL, Kelly SC, et al. Alterations in 3-Hydroxyisobutyrate and FGF21 metabolism are associated with protein ingestion–induced insulin resistance. Diabetes 2017; 66: 1871-8.
81. Vanweert F, Boone SC, Brouwers B, Mook-Kanamori DO, de Mutsert R, Rosendaal FR, et al. The effect of physical activity level and exercise training on the association between plasma branched-chain amino acids and intrahepatic lipid content in participants with obesity. Int J Obes 2021; 45: 1510-20.
82. Phielix E, Jelenik T, Nowotny P, Szendroedi J, Roden M. Reduction of non-esterified fatty acids improves insulin sensitivity and lowers oxidative stress, but fails to restore oxidative capacity in type 2 diabetes: a randomised clinical trial. Diabetologia 2014; 57: 572-81.
83. Walajtys-Rode E, Williamson J. Effects of branched chain alpha-ketoacids on the metabolism of isolated rat liver cells. III. Interactions with pyruvate dehydrogenase. J Biol Chem 1980; 255: 413-8.
84. Befroy DE, Petersen KF, Dufour S, Mason GF, de Graaf RA, Rothman DL, et al. Impaired mitochondrial substrate oxidation in muscle of insulin-resistant offspring of type 2 diabetic patients. Diabetes 2007; 56: 1376-81.
85. Fiehn O, Garvey WT, Newman JW, Lok KH, Hoppel CL, Adams SH. Plasma metabolomic profiles reflective of glucose homeostasis in non-diabetic and type 2 diabetic obese African-American women. PloS One 2010; 5: e15234.
86. Aguer C, McCoin CS, Knotts TA, Thrush AB, Ono-Moore K, McPherson R, et al. Acylcarnitines: potential implications for skeletal muscle insulin resistance. FASEB J 2015; 29: 336.
87. Newgard CB. Interplay between lipids and branched-chain amino acids in development of insulin resistance. Cell Metab 2012; 15: 606-14.
88. Jang C, Oh SF, Wada S, Rowe GC, Liu L, Chan MC, et al. A branched-chain amino acid metabolite drives vasc-

ular fatty acid transport and causes insulin resistance. Nature Medicine 2016; 22: 421-6.
89. Nilsen MS, Jersin RÅ, Ulvik A, Madsen A, McCann A, Svensson P-A, et al. 3-Hydroxyisobutyrate, a strong marker of insulin resistance in type 2 diabetes and obesity that modulates white and brown adipocyte metabolism. Diabetes 2020; 69: 1903-16.
90. Goffredo M, Santoro N, Tricò D, Giannini C, D'Adamo E, Zhao H, et al. A branched-chain amino acid-related metabolic signature characterizes obese adolescents with non-alcoholic fatty liver disease. Nutrients 2017; 9: 642.
91. Cobb J, Eckhart A, Motsinger-Reif A, Carr B, Groop L, Ferrannini E. α-Hydroxybutyric acid is a selective metabolite biomarker of impaired glucose tolerance. Diabetes Care 2016; 39: 988-95.
92. Dankel SN. 3-Hydroxyisobutyrate (3-HIB): Features and links as a biological marker in diabetes. Biomarkers in Diabetes 2022: 1-12.
93. Nepstad I, Hatfield KJ, Grønningsæter IS, Aasebø E, Hernandez-Valladares M, Hagen KM, et al. Effects of insulin and pathway inhibitors on the PI3K-Akt-mTOR phosphorylation profile in acute myeloid leukemia cells. Signal Transduction and Targeted Therapy 2019; 4: 20.
94. Gleason CE, Lu D, Witters LA, Newgard CB, Birnbaum MJ. The role of AMPK and mTOR in nutrient sensing in pancreatic β-cells. J Biol Chem 2007; 282: 10341-51.
95. Um SH, D'Alessio D, Thomas G. Nutrient overload, insulin resistance, and ribosomal protein S6 kinase 1, S6K1. Cell Metab 2006; 3: 393-402.
96. Xiao F, Yu J, Guo Y, Deng J, Li K, Du Y, et al. Effects of individual branched-chain amino acids deprivation on insulin sensitivity and glucose metabolism in mice. Metabolism 2014; 63: 841-50.
97. Tremblay F, Brûlé S, Hee Um S, Li Y, Masuda K, Roden M, et al. Identification of IRS-1 Ser-1101 as a target of S6K1 in nutrient-and obesity-induced insulin resistance. Proceedings of the National Academy of Sciences 2007; 104: 14056-61.
98. Weickert MO, Roden M, Isken F, Hoffmann D, Nowotny P, Osterhoff M, et al. Effects of supplemented isoenergetic diets differing in cereal fiber and protein content on insulin sensitivity in overweight humans. Am J Clin Nutr 2011; 94: 459-71.
99. Lee I-K. The role of pyruvate dehydrogenase kinase in diabetes and obesity. Diabetes Metab 2014; 38: 181-6.
100. Randle P, Garland P, Hales C, Newsholme E. The glucose fatty-acid cycle its role in insulin sensitivity and the metabolic disturbances of diabetes mellitus. Lancet 1963; 281: 785-9.
101. Muoio DM, Noland RC, Kovalik J-P, Seiler SE, Davies MN, DeBalsi KL, et al. Muscle-specific deletion of carnitine acetyltransferase compromises glucose tolerance and metabolic flexibility. Cell Metab 2012; 15: 764-77.
102. Lian K, Guo X, Wang Q, Liu Y, Wang R-T, Gao C, et al. PP2Cm overexpression alleviates MI/R injury mediated by a BCAA catabolism defect and oxidative stress in diabetic mice. Eur J Pharmacol 2020; 866: 172796.
103. Lewandowski ED, White LT. Pyruvate dehydrogenase influences postischemic heart function. Circulation 1995; 91: 2071-9.
104. Schranner D, Kastenmüller G, Schönfelder M, Römisch-Margl W, Wackerhage H. Metabolite concentration changes in humans after a bout of exercise: a systematic review of exercise metabolomics studies. Sports Med Open 2020; 6: 1-17.
105. Sakaguchi CA, Nieman DC, Signini EF, Abreu RM, Catai AM. Metabolomics-based studies assessing exercise-induced alterations of the human metabolome: A systematic review. Metabolites 2019; 9: 164.
106. Colberg SR, Sigal RJ, Yardley JE, Riddell MC, Dunstan DW, Dempsey PC, et al. Physical activity/exercise and diabetes: a position statement of the American Diabetes Association. Diabetes Care 2016; 39: 2065-79.
107. Saghebjoo M, Nezamdoost Z, Ahmadabadi F, Saffari I, Hamidi A. The effect of 12 weeks of aerobic training on serum levels high sensitivity C-reactive protein, tumor necrosis factor-alpha, lipid profile and anthropometric characteristics in middle-age women patients with type 2 diabetes. Diabetes Metab Syndr 2018; 12: 163-8.
108. Kadoglou NP, Iliadis F, Angelopoulou N, Perrea D, Ampatzidis G, Liapis CD, et al. The anti-inflammatory effects of exercise training in patients with type 2 diabetes mellitus. Eur J Prev Cardiol 2007; 14: 837-43.
109. Gordon B, Benson A, Bird S, Fraser S. Resistance training improves metabolic health in type 2 diabetes: a systematic review. Diabetes Res Clin Pract 2009; 83: 157-75.
110. Honkola A, Forsen T, Eriksson J. Resistance training improves the metabolic profile in individuals with type 2 diabetes. Acta Diabetol 1997; 34: 245-8.
111. Lee J, Kim D, Kim C. Resistance training for glycemic control, muscular strength, and lean body mass in old type 2 diabetic patients: a meta-analysis. Diabetes Ther 2017; 8: 459-73.
112. Annibalini G, Lucertini F, Agostini D, Vallorani L, Gioacchini A, Barbieri E, et al. Concurrent aerobic and resistance training has anti-inflammatory effects and increases both plasma and leukocyte levels of IGF-1 in late middle-aged type 2 diabetic patients. Oxid Med Cell Longev 2017; 2017: 3937842.
113. Glynn EL, Piner LW, Huffman KM, Slentz CA, Elliot-Penry L, AbouAssi H, et al. Impact of combined resistance and aerobic exercise training on branched-chain amino acid turnover, glycine metabolism and insulin sensitivity in overweight humans. Diabetologia 2015; 58: 2324-35.
114. Church TS, Blair SN, Cocreham S, Johannsen N, Johnson W, Kramer K, et al. Effects of aerobic and resistance training on hemoglobin A1c levels in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. JAMA 2010; 304: 2253-62.
115. Shimomura Y, Murakami T, Nakai N, Nagasaki M, Harris RA. Exercise promotes BCAA catabolism: effects of BCAA supplementation on skeletal muscle during exercise. J Nutr 2004; 134: 1583S-7S.
116. Shimomura Y, Fujii H, Suzuki M, Murakami T, Fujitsuka N, Nakai N. Branched-chain α-keto acid dehydrogenase complex in rat skeletal muscle: regulation of the activity and gene expression by nutrition and physical exercise. J Nutr 1995; 125(Suppl 6): 1762S-5S.
117. Kobayashi R, Shimomura Y, Murakami T, Nakai N, Otsuka M, Arakawa N, et al. Hepatic branched-chain α-keto acid dehydrogenase complex in female rats: activation by exercise and starvation. J Nutr Sci Vitaminol 1999; 45: 303-9.
118. Fujii H, Shimomura Y, Murakami T, Nakai N, Sato T, Suzuki M, et al. Branched-chain α-keto acid dehydrogenase kinase content in rat skeletal muscle is decreased by endurance training. IUBMB Life 1998; 44: 1211-6.
119. Atherton P, Smith K. Muscle protein synthesis in response to nutrition and exercise. J Physiol 2012; 590: 1049-57.

120. Lee S, Gulseth HL, Langleite TM, Norheim F, Olsen T, Refsum H, et al. Branched-chain amino acid metabolism, insulin sensitivity and liver fat response to exercise training in sedentary dysglycaemic and normoglycaemic men. Diabetologia 2021; 64: 410-23.

121. Cosentino RG, Churilla JR, Josephson S, Molle-Rios Z, Hossain MJ, Prado WL, et al. Branched-chain amino acids and relationship with inflammation in youth with obesity: a randomized controlled intervention study. J Clin Endocrinol Metab 2021; 106: 3129-39.

122. Rasouli A, Fathi R, Koushkie -Jahromi M. The effect of circuit resistance training on the plasma levels of branched-chain amino acids and insulin resistance in obese adolescents boys. Journal of Applied Exercise Physiology 2019; 15: 129-43. [Farsi]

123. Vanweert F, Schrauwen P, Phielix E. Role of branched-chain amino acid metabolism in the pathogenesis of obesity and type 2 diabetes-related metabolic disturbances BCAA metabolism in type 2 diabetes. Nutr Diabetes 2022; 12: 35.

Review Article

Exercise Training, Plasma Levels of Branched-Chain Amino Acids, and Insulin Resistance in Metabolic Diseases: A Narrative Review

Karimi M[1], Saghebjoo M[1], Sarir H[2], Hedayati M[3]

[1]Department of Exercise Physiology, Faculty of Sport Sciences, University of Birjand, Birjand, Iran, [2]Department of Animal Science, Faculty of Agriculture, University of Birjand, Birjand, Iran, [3]Cellular and Molecular Endocrine Research Center, Research Institute for Endocrine Sciences, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, I.R. Iran.

e-mail: m_saghebjoo@birjand.ac.ir

Received: 03/07/2023 **Accepted:** 12/09/2023

Abstract

Branched-chain amino acids (BCAAs), including valine, leucine, and isoleucine, are essential amino acids that modulate glucose homeostasis, neurotransmission, immune responses, and mitochondrial biogenesis, and thereby, contributing a role in the development of metabolic disorders such as obesity and diabetes. In this review, the relationship between the catabolism of BCAAs and insulin resistance (IR), as well as the effect of exercise training on this pathway, was discussed. Epidemiological studies and review articles published between 1964 and 2023 were collected from PubMed, Google Scholar, and Web of Science databases. Also, to reach Persian language articles, Iranian scientific databases, including the Scientific Information Database (SID), Iran's Information and Scientific Documents Research Institute (Irandoc), and Iran's publications database (Magiran), were searched to find relevant papers published between 2001 and 2023. The results of various studies show that plasma BCAAs are either upregulated or downregulated by the first two enzymes in their catabolic pathway, i.e., branched-chain aminotransferase (BCAT) and branched-chain alpha-acid dehydrogenase (BCKD). Therefore, the disruption of the enzymatic complexes that limit the catabolic rate of BCAAs lowers their catabolism and increases the plasma levels of BCAAs, greatly predisposing to the development of diabetes. Exercise training can reduce the accumulation of BCAAs catabolic mediators and reduce or even prevent IR. Improving BCAAs' catabolism through exercise training and diet control can lead to the recovery or prevention of metabolic diseases such as obesity and diabetes.

Keywords: Branched-chain amino acids, Exercise training, Obesity, Type 2 diabetes, Insulin resistance