

# Znaczenie aminokwasów rozgałęzionych w żywieniu człowieka oraz profilaktyce i przebiegu niektórych chorób

Małgorzata Ewa Drywień<sup>1</sup>, Jakub Dźwigala<sup>1</sup>, Marzanna Staszewska-Skurczyńska<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Zakład Oceny Żywienia, Wydział Nauk o Żywieniu Człowieka i Konsumpcji, Szkoła Główna Gospodarstwa Wiejskiego, Warszawa

<sup>2</sup> Oddział Chorób Wewnętrznych i Kardiologii ze Stacją Dializ, Wojewódzki Szpital Chirurgii Urazowej św. Anny w Warszawie

Drywień ME, Dźwigala J, Staszewska-Skurczyńska M. Znaczenie aminokwasów rozgałęzionych w żywieniu człowieka oraz profilaktyce i przebiegu niektórych chorób. Med Og Nauk Zdr. 2013; 19(3): 379–384.

## Streszczenie

Aminokwasy rozgałęzione (leucyna, izoleucyna, walina) przede wszystkim są składnikami białek, ale regulują także wiele procesów fizjologicznych w organizmie człowieka. Celem pracy było dokonanie analizy obecnego stanu wiedzy na temat znaczenia BCAA dla organizmu człowieka, wykorzystania ich w żywieniu ludzi zdrowych i chorych oraz w profilaktyce wybranych chorób. Zapotrzebowanie dorosłego człowieka na leucynę, walinę i izoleucynę wynosi odpowiednio: 40; 17–25; 19 mg/kg masy ciała. Niedobory w spożyciu aminokwasów rozgałęzionych są rzadkie i dotyczą głównie osób należących do grup spożywających niedostateczne ilości białka w diecie oraz osób cierpiących na choroby nerek i wątroby, u których metabolizm białek został zaburzony. Z dostępnych danych wynika, iż dawki dwu-, a nawet trzykrotnie wyższe od zalecanych są dobrze tolerowane i nie powodują żadnych efektów ubocznych. Odpowiednio wysokie stężenie aminokwasów rozgałęzionych we krwi jest czynnikiem powodującym ograniczony wychwyt tryptofanu, tyrozyny i fenyloalaniny do mózgu. Właściwość ta jest wykorzystywana w leczeniu szeregu schorzeń takich jak: marskość i encefalopatia wątrobowa, fenyloketonuria, zaburzenie afektywne dwubiegunowe, dyskineza późna oraz zespół wyniszczenia nowotworowego. Aminokwasy rozgałęzione, poza budulcową, pełnią też funkcję regulacyjną w zakresie oddziaływania na sekrecję hormonów i katecholamin, powstawanie neurotransmiterów, pobudzanie syntezy białek. Mogą stanowić źródło energii, wpływać na samopoczucie, redukować zmęczenie fizyczne. Stanowią substrat do syntezy innych aminokwasów oraz są ważnym czynnikiem w leczeniu niektórych chorób.

## Słowa kluczowe

aminokwasy rozgałęzione, leucyna, izoleucyna, walina, zapotrzebowanie

## WPROWADZENIE I CEL PRACY

Aminokwasy rozgałęzione (BCAA) należą do grupy aminokwasów egzogennych i muszą być dostarczane z pożywieniem, gdyż organizm ludzki nie potrafi ich wytwarzać. Występują one jednak bardzo powszechnie w surowcach i produktach spożywczych zawierających białko, przez co niedobory w spożyciu notowane są rzadko. Jedynie grupy ludności spożywające niedostateczne ilości białka lub cierpiące na choroby zaburzające jego metabolizm mogą być na nie narażone. Osoby te powinny w miarę możliwości zwiększyć spożycie produktów będących źródłem BCAA, np. produktów mlecznych lub czerwonego mięsa, i starać się, aby podaż tych składników nie była mniejsza od ustalonych zaleceń. Jest to o tyle ważne, iż aminokwasy rozgałęzione biorą udział w szeregu przemian metabolicznych, a przede wszystkim budują białka organizmu.

Celem pracy było przeprowadzenie analizy obecnego stanu wiedzy na temat znaczenia BCAA dla organizmu człowieka, wykorzystania ich w żywieniu ludzi zdrowych i chorych oraz w profilaktyce wybranych chorób.

## OPIS STANU WIEDZY

### Zawartość aminokwasów rozgałęzionych w organizmie człowieka

Aminokwasy rozgałęzione w organizmie człowieka występują przede wszystkim w tkance mięśniowej, stanowiąc 14–18% wszystkich aminokwasów budujących białka tej tkanki. Masa mięśniowa przeciętnego człowieka wynosi około 40% masy ciała, zatem mięśnie są bardzo dużym rezerwuarem aminokwasów rozgałęzionych. Dla przykładu, u ważącego 70 kg mężczyzny, którego masa mięśniowa stanowi około 28 kg zawartość BCAA to około 4,2 kg. Z drugiej strony, mięśnie zawierają także pulę wolnych aminokwasów niewkomponowanych w struktury białek, której wartość wydaje się nie ulegać znacznym wahaniom. Zawartość aminokwasów rozgałęzionych w tej puli to około 0,1 g/kg mięśni (0,6–1,2 mmol/kg). Pula ta jest zatem zdecydowanie mniejsza od ilości BCAA znajdującej się w białkach budujących mięśnie. Całkowita koncentracja aminokwasów rozgałęzionych we krwi ludzkiej wynosi 0,3–0,4 mM/dl i w porównaniu z innymi aminokwasami jest relatywnie wysoka. Wyjątek stanowi glutamina, której stężenie jest zdecydowanie większe [1].

### Zapotrzebowanie na aminokwasy rozgałęzione u osób dorosłych i starszych

W ostatnich latach zaktualizowano wiedzę na temat zapotrzebowania na aminokwasy niezbędne dla człowieka. Badania bazujące na bilansie azotu, na których opierano dotych-

Adres do korespondencji: Małgorzata Ewa Drywień, Zakład Oceny Żywienia, Wydział Nauk o Żywieniu Człowieka i Konsumpcji, Szkoła Główna Gospodarstwa Wiejskiego, Warszawa ul. Nowoursynowska 159 C, 02-776 Warszawa  
e-mail: malgorzata\_drywie@sggw.pl

Nadesłano: 5 lipca 2012; zaakceptowano do druku: 14 czerwca 2013



czasowe informacje, uznano za niewystarczająco dokładne. W efekcie przeprowadzenia nowych badań z wykorzystaniem aminokwasów znaczących izotopami stałymi węgla i azotu oraz danych pochodzących z metaanalizy ustalono, że średnie dzienne zapotrzebowanie dorosłego człowieka na leucynę i walinę wynosi odpowiednio: 40 i 17–25 mg/kg masy ciała. W związku z tym, że nie przeprowadzono badań izotopowych w przypadku izoleucyny, zapotrzebowanie na nią określono w odniesieniu do zapotrzebowania na leucynę i ustalono na około 19 mg/kg masy ciała/ dzień [2, 3].

### Zapotrzebowanie na aminokwasy rozgałęzione u niemowląt i dzieci

Dzięki nowym ustaleniom odnoszącym się do zapotrzebowania na aminokwasy u niemowląt i dzieci, bazującym na badaniach izotopowych [4], Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) opublikowała uaktualnione wartości referencyjne (Tab. 1) [5].

**Tabela 1.** Zapotrzebowanie na aminokwasy rozgałęzione u niemowląt i dzieci [mg/kg m.c./dobę]

Wiek [lata]	izoleucyna	leucyna	walina
0.5	36	73	49
1-2	27	54	36
3-10	23	44	29
11-14	22	44	29
15-18	21	42	28

### Skutki niedoborowego i nadmiernego spożycia aminokwasów rozgałęzionych

Niedobory w spożyciu aminokwasów rozgałęzionych są rzadkie i dotyczą głównie osób należących do grup spożywających niedostateczną ilość białka w diecie oraz osób cierpiących na choroby nerek i wątroby, u których metabolizm białek został zaburzony. U badanych, u których niedobory zostały stwierdzone, najczęstszymi objawami były: zawroty i bóle głowy, drażliwość, zmęczenie oraz depresja. Chroniczne niedobory aminokwasów rozgałęzionych w diecie prowadzą do katabolizmu białek mięśniowych, zatrzymania wzrostu i zahamowania odbudowy tkanek [6].

Wysokie dawki aminokwasów rozgałęzionych są dobrze tolerowane, co jest spowodowane dużym zapasem w aktywności enzymów biorących udział w ich metabolizmie w tkankach całego ciała. Oczywiście jest, że istnieją granice w podaży aminokwasów rozgałęzionych, po przekroczeniu których ich metabolizm staje się niemożliwy, aczkolwiek badania na ten temat nie zostały dotąd przeprowadzone [6]. Z danych uzyskanych w dotychczasowych doświadczeniach wynika, iż dawki dwukrotnie, a nawet trzykrotnie wyższe od zalecanych są dobrze tolerowane i nie powodują żadnych efektów ubocznych. Marchesini i wsp. leczyli chorych na encefalopatię wątrobową podając im preparaty aminokwasów rozgałęzionych w ilości 240 mg/kg m.c. na dobę przez okres 3 miesięcy [7]. Raport z badań nie zawierał żadnych informacji na temat toksyczności bądź niepożądanych efektów wywołanych przez BCAA. DeLorenzo i wsp. oceniali efekty podaży 14,4 g aminokwasów rozgałęzionych na dobę (ok. 300% wartości zalecanych) w grupie 10 zdrowych mężczyzn [8]. Zauważono, że podawanie aminokwasów rozgałęzionych przez 30 dni nie powoduje efektów ubocznych,

a ponadto przyczynia się do wzrostu siły uścisku dłoni. W badaniach przeprowadzonych na szczurach, świniach i kurczętach wykazano, iż czynnikiem, który w największym stopniu odpowiada za tolerancję BCAA, jest poziom białka w diecie. Wykazano, że zdecydowany wzrost poziomu leucyny w stosunku do ilości białka spożywanej z dietą może skutkować anoreksją [9].

### ROLA AMINOKWASÓW ROZGAŁĘZIONYCH W PROFILAKTYCE I PRZEBIEGU NIEKTÓRYCH CHOROÓB

#### Choroba syropu klonowego

Choroba syropu klonowego (ang. *maple syrup urine disease*, MSUD) jest dziedzicznym schorzeniem metabolicznym, którego częstotliwość występowania szacuje się na 1:200000 urodzeń. W przebiegu choroby występują niekorzystne efekty neurologiczne wywołane przez wyjątkowo duże stężenie aminokwasów rozgałęzionych w krążeniu. MSUD spowodowane jest niedoborem lub uszkodzeniem podjednostek katalitycznych enzymu dehydrogenazy rozgałęzionych  $\alpha$ -ketokwasów. Przyczynia się to do poważnego obniżenia poziomu metabolizmu BCAA objawiającego się wyjątkowo wysokim stężeniem we krwi i tkankach zarówno aminokwasów rozgałęzionych, jak i pochodzących od nich rozgałęzionych  $\alpha$ -ketokwasów [10]. Mechanizm odpowiedzialny za występowanie neurologicznych problemów w przebiegu choroby nie jest do końca poznany i pozostaje w ciągłym zainteresowaniu badaczy. Istnieją jednak przypuszczenia, że za występowanie komplikacji odpowiada nadmierna nagromadzona ilość  $\alpha$ -ketoizokapronianu ( $\alpha$ -ketokwasu pochodzącego od leucyny), który, biorąc udział w odwracalnej reakcji transaminacji katalizowanej przez aminotransferazę aminokwasów o rozgałęzionym łańcuchu bocznym, przyczynia się do zakłócenia metabolizmu glutaminianu. Nieprawidłowość ta może także wywierać pośredni wpływ na poziom kwasu  $\gamma$ -aminomasłowego – neuroprzekaznika hamującego, który wywodzi się z glutaminianu. Zmiany w stężeniu aminokwasów rozgałęzionych krążących we krwi mogą ponadto prowadzić do zmian w stężeniu innych aminokwasów w mózgu ze względu na konkurencyjny charakter transportu tych cząsteczek do ośrodkowego układu nerwowego. To z kolei jest powodem zmian w syntezie serotoniny oraz katecholamin [11]. Głównymi klinicznymi objawami choroby syropu klonowego są zahamowanie rozwoju psychicznego i fizycznego oraz charakterystyczny zapach moczu przypominający woń syropu klonowego. Wyniki badań przeprowadzonych przez Korein i wsp. [cyt. za 10] wskazują, iż leczenie dietetyczne polegające na ograniczeniu spożycia aminokwasów rozgałęzionych zdecydowanie przyczynia się do zmniejszenia stężenia BCAA we krwi i ograniczenia częstotliwości występowania niekorzystnych efektów neurologicznych. Zahamowanie rozwoju psychicznego i fizycznego nie jest jednak dokładnie skorelowane ze stężeniem BCAA we krwi i nie jest możliwe ustalenie maksymalnego poziomu aminokwasów rozgałęzionych w krążeniu, przy którym negatywne efekty zdrowotne nie są obserwowane [10].

#### Marskość, encefalopatia, rak wątroby

Jedną z cech chorób wątroby jest zmieniony metabolizm aminokwasów, który przejawia się między innymi niskim poziomem krążących we krwi aminokwasów rozgałęzionych, a podwyższonym aminokwasów aromatycznych (fenyloala-

nina, tryptofan, tyrozyna) oraz metioniny. Stan taki uważany jest obecnie za czynnik powstawania niebezpiecznych powikłań marskości wątroby, a w szczególności encefalopatii wątrobowej, gdyż zwiększona podaż aminokwasów aromatycznych do mózgu stymuluje produkcję neurotransmiterów oraz amin biogennych, które sprzyjają rozwojowi choroby. Wiele dowodów wskazuje na to, że częstość występowania komplikacji związanych z chorobami wątroby wzrasta wraz z niedożywieniem. Patofizjologia niedożywienia w schorzeniach wątroby jest złożona i wieloczynnikowa, a wynika głównie ze zmniejszonego spożycia, podwyższonego zapotrzebowania, zmienionego utleniania substratów oraz zmienionego metabolizmu białek i aminokwasów. W związku z tym terapia dietetyczna staje się nieodłącznym elementem leczenia [12]. Marskość wątroby jest schorzeniem polegającym na postępującym włóknieniu mięszu wątroby, co prowadzi do niszczenia struktury narządu i upośledzenia funkcji metabolicznych. Pacjenci cierpiący na to schorzenie charakteryzują się podwyższonym tempem metabolizmu, przez co ich zapotrzebowanie na białko i aminokwasy jest również zwiększone. Jak wspomniano wcześniej, metabolizm aminokwasów rozgałęzionych odbywa się w głównej mierze w mięśniach szkieletowych, podczas gdy pozostałe aminokwasy są metabolizowane przede wszystkim w wątrobie. Udowodniono, że podczas gdy upośledzeniu uległy metaboliczne funkcje wątroby, suplementacja BCAA wywierała korzystny wpływ na utrzymanie bilansu azotu, a także nie prowadziła do encefalopatii wątrobowej tak jak ma to miejsce w przypadku zwiększenia podaży azotu pochodzącego z większości białek pożywienia. Aminokwasy rozgałęzione, a w głównej mierze leucyna, aktywują ponadto syntezę czynnika wzrostu hepatocytów (HGF) – cytokiny, która bierze udział w regeneracji wątroby, a ponadto jest silnym miogieniem. Suplementacja BCAA podczas marskości wątroby wydaje się być zatem korzystna, gdyż postępujące niszczenie hepatocytów może być częściowo hamowane przez zwiększenie tempa procesów odbudowy [7]. W 12-miesięcznych badaniach przeprowadzonych przez Marchesini i wsp. [13] na grupie pacjentów z zaawansowaną marskością analizowano wpływ suplementacji 14,4 g preparatu aminokwasów rozgałęzionych, podzielonych na 3 dawki w ciągu dnia, na stan zdrowia chorych. Leczenie zmniejszyło okres hospitalizacji, poprawiło wyniki badań biochemicznych chorych, a także zredukowało występowanie anoreksji, która często towarzyszy marskości. Als-Nielsen i wsp. dokonali w 2003 roku analizy dostępnych wyników przeprowadzonych doświadczeń, potwierdzając korzystny wpływ suplementacji aminokwasów rozgałęzionych w przebiegu marskości wątroby [cyt. za 7]. Według tego zespołu, liczba chorych zapadających na encefalopatię wątrobową w wyniku schorzeń wątroby była niższa o 18% u pacjentów uzupełniających dietę w porównaniu z pacjentami poddanymi leczeniu kontrolnemu. Encefalopatia wątrobowa jest schorzeniem polegającym na występowaniu niekorzystnych zmian w centralnym układzie nerwowym głównie z powodu zaburzenia funkcjonowania marskiej wątroby i zaburzonej detoksykacji w organizmie. Istnieje kilka powodów, dla których aminokwasy rozgałęzione mogą być uznawane za korzystne w leczeniu encefalopatii. Po pierwsze, aminokwasy rozgałęzione mogą stanowić źródło energii w celu ograniczenia katabolizmu białek, który przyczynia się do zachwiania równowagi w prawidłowych stężeniach aminokwasów i ich metabolitów we krwi. Po drugie, BCAA dostarczone z pożywieniem lub suplementami mogą stanowić pulę, która zostanie przetransportowana do mózgu

i w ten sposób ograniczy dostęp toksycznych amin do tego narządu. Ponadto, mogą bezpośrednio zwiększać metabolizm amoniaku w mięśniach szkieletowych, co przyczynia się do zmniejszenia natężenia tego procesu w mózgu, a w następstwie do ograniczenia dostępu toksycznych amin [14]. Na podstawie tych założeń naukowcy podjęli próbę zbadania korzystnego wpływu suplementacji aminokwasami rozgałęzionymi na stan zdrowia pacjentów cierpiących na ostrą encefalopatię wątrobową. W przebiegu ostrej encefalopatii wątrobowej, gdzie pacjentom zaleca się 1–2-dniowe ograniczenie podaży białka w diecie do około 0,5 g/kg m.c. na dobę, po zastosowaniu standardowego leczenia i przywróceniu podaży białka do poziomu >1 g/kg m.c. na dobę, u niektórych pacjentów dochodzi do nietolerancji tego składnika odżywczego. W badaniach Calvey i wsp. oraz Christie i wsp. [cyt. za 12] dowiedziono, iż wprowadzenie w takich przypadkach doustnej suplementacji aminokwasami rozgałęzionymi w ilości 0,25 g/kg m.c. na dobę może wywierać korzystny wpływ i zapobiegać rozwojowi przewlekłej postaci encefalopatii poprzez zwiększenie tolerancji białka dostarczanego z pożywieniem. W przeprowadzonej przez Naylor i wsp. metaanalizie [cyt. za 14], uwzględniającej 7 doświadczeń wykonanych na pacjentach cierpiących na ostrą postać encefalopatii wątrobowej, w 5 próbach potwierdzono, że dożylne podawanie preparatu aminokwasów rozgałęzionych przyczynia się do poprawy stanu zdrowia w większym stopniu, niż zastosowanie wyłącznie standardowego leczenia.

Podawanie doustne BCAA okazało się skuteczne w terapii raka wątroby u pacjentów z niewyrównaną marskością. Hayaisi i wsp. ustalili, że dawka 12 g/dobę podawana przez 6 miesięcy może zmniejszać częstość występowania pierwotnego raka wątroby u pacjentów z marskością oraz może zapobiegać marskości u pacjentów z klasą A w skali Child-Pugh [15]. Postęp raka wątroby może być powstrzymany dzięki zapobieganiu proliferacji komórek nowotworowych poprzez zwiększenie apoptozy będącej efektem hamowania ekspresji genów anti-apoptotycznych, a indukowania genów pro-apoptotycznych. Działanie takie jest możliwe ponieważ BCAA inaktywują szlak PI3K/Akt i NF-kB poprzez hamowanie aktywności kinazy mTOR w kierunku Akt. BCAA mogą mieć zastosowanie u pacjentów otyłych z zaawansowanym schorzeniem wątroby [16].

Pilotażowe badania przeprowadzone u pacjentów po transplantacji wątroby pochodzącej od żyjącego dawcy (LDLT) wykazały, że przedoperacyjna suplementacja BCAA znacznie zmniejszała ryzyko wystąpienia pooperacyjnej bakteriemii [17] oraz poprawiała stan odżywienia i regulowała dysfunkcje metaboliczne związane ze schyłkową niewydolnością wątroby we wczesnej fazie potransplantacyjnej, jednocześnie skracając ją [18].

### Fenyloketonuria

Stosowanie suplementów diety zawierających aminokwasy rozgałęzione jest korzystne dla pacjentów chorych na fenyloketonurię. Jest ona dziedziczną chorobą metaboliczną, która polega na braku hydroksylazy fenyloalaninowej – enzymu katalizującego przemianę fenyloalaniny w tyrozynę. W rezultacie u chorych spożywających normalobiałkową dietę (0,8 g/kg m.c./d.), która zawiera około 5% fenyloalaniny, dochodzi do znacznego podniesienia poziomu tego aminokwasu we krwi – nawet powyżej 20 razy w stosunku do osób zdrowych [10]. Konsekwencje niewykrycia choroby i niewdrożenia leczenia mogą być bardzo groźne. Nadmiar fenyloalaniny oraz jej nie-

prawidłowych metabolitów prowadzi do uszkodzenia układu nerwowego, a w konsekwencji do upośledzenia umysłowego, zaburzeń neurologicznych i gorszego rozwoju fizycznego, a zmiany te mają charakter nieodwracalny [19]. Podawanie chorym na fenyloketonurię preparatów zawierających aminokwasy rozgałęzione sprzyja obniżaniu stężenia fenyloalaniny w mózgu, gdyż podwyższenie poziomu BCAA we krwi powoduje obniżenie absorpcji fenyloalaniny przez ten narząd. W badaniach Pietz i wsp. [20], wykonanych na pacjentach chorych na fenyloketonurię, mierzono przy użyciu spektroskopii rezonansu magnetycznego stężenie fenyloalaniny w mózgu po doustnym podaniu fenyloalaniny zarówno oddzielnie, jak i w połączeniu z innymi aminokwasami naturalnymi, w tym aminokwasami rozgałęzionymi. Wyniki potwierdziły tezę, że wzrost poziomu fenyloalaniny w mózgu po spożyciu tego aminokwasu jest tłumiony przez jednoczesne spożycie BCAA.

### Zaburzenie afektywne dwubiegunowe

Kolejnym schorzeniem, dla którego podjęto próbę leczenia aminokwasami rozgałęzionymi, było zaburzenie afektywne dwubiegunowe czyli psychiczne zaburzenie maniako-depresyjne, polegające na występowaniu cyklicznych, naprzemiennych epizodów depresji, hipomanii, manii, stanów mieszanych oraz stanu pozornego zdrowia psychicznego. Za podstawę podjęcia leczenia przyjęto fakt, iż zwiększona podaż aminokwasów rozgałęzionych zmniejsza dostęp tyrozyny do mózgu, a to z kolei powinno spowolnić syntezę katecholamin które odpowiadają za rozwój choroby [21]. Uzyskane z badań wyniki potwierdziły przypuszczenia, że aminokwasy rozgałęzione, podawane chorym pacjentom przez 7 dni w ilości 60 g/dobę powodowały znaczącą redukcję objawów manii [22].

### Dyskineza późna

Wpływ aminokwasów rozgałęzionych na poprawę stanu zdrowia był również badany wśród pacjentów chorych na dyskinezę późną. Jest to zespół objawów neurologicznych, w przebiegu którego dochodzi do nadmiernej wrażliwości na dopaminę – neuroprzebieżnik regulujący m.in. napęd ruchowy, koordynację ruchową oraz napięcie mięśni. Objawami choroby są mimowolne nieprawidłowe ruchy mięśni – głównie twarzy, ale także szybkie ruchy kończyn górnych i kończyn dolnych. Podjęcie próby leczenia aminokwasami rozgałęzionymi wynikało z faktu, iż stężenie fenyloalaniny we krwi osób chorych jest zwiększone, co powoduje większy jej wychwyty do mózgu i niekorzystne zmiany neurologiczne. Natomiast aminokwasy rozgałęzione, dzieląc tę samą ścieżkę transportu oraz konkurując z innymi aminokwasami obojętnymi o przechodzenie przez barierę krew – mózg, obniżają stężenie fenyloalaniny w tym narządzie. W badaniu przeprowadzonym przez Richardson i wsp. chorzy otrzymywali przez okres 2 tygodni preparat aminokwasów rozgałęzionych w ilości 209 mg/kg m.c./dobę w trzech dawkach [23]. Taka forma leczenia doprowadziła do znacznego obniżenia częstości występowania mimowolnych ruchów oraz nie wywołała skutków ubocznych u żadnego pacjenta.

### Stwardnienie zanikowe boczne

Stwardnienie zanikowe boczne (choroba Charcota, choroba Lou Gehriga) jest to przewlekła, postępująca choroba neurologiczna, prowadząca do osłabienia i zaniku mięśni oraz ograniczenia ruchów czynnych (niedowład kończyn) [24]. Istotą choroby jest zwyrodnienie komórek nerwowych odpowiedzialnych za sygnały przekazywane do odpowiednich

mięśni [25]. Mózg osoby chorej zawiera zdecydowanie obniżony poziom dehydrogenazy GLU, enzymu odpowiedzialnego za katabolizm kwasu glutaminowego, co prowadzi do jego kumulacji i powstania wyjątkowo wysokich stężeń w płynach zewnątrzkomórkowych. Jako że kwas glutaminowy jest pobudzającym neuroprzebieżnikiem, to jego nadmierna ilość może nadmiernie stymulować neurony i w konsekwencji powodować ich śmierć. Badano wpływ aminokwasów rozgałęzionych na wzrost aktywności dehydrogenazy GLU, zwiększenie tempa usuwania kwasu glutaminowego z mózgu, a w związku z tym na obniżenie neurotoksycznego efektu nadmiaru neuroprzebieżnika w płynach zewnątrzkomórkowych. W badaniach Plaitakis i wsp. [cyt. za 10] wykazano, że podawanie 26,4 g aminokwasów rozgałęzionych dziennie przez okres jednego roku pacjentowi choremu na stwardnienie zanikowe boczne przyczynia się do niższego tempa zmian neurologicznych w porównaniu z próbą kontrolną, nie powodując żadnych efektów ubocznych. Jednak w badaniach Bastone i wsp. oraz Tandan i wsp. [cyt. za 10] zauważono uboczne efekty suplementacji takie jak wzrastająca śmiertelność i przyspieszone powstawanie niewydolności oddechowej. Jak dotąd nie ustalono jednoznacznego poglądu dotyczącego wpływu suplementacji diety aminokwasami rozgałęzionymi na leczenie stwardnienia zanikowego boczne, a temat ten pozostaje w zainteresowaniu badaczy.

### Zespół wyniszczenia nowotworowego

Aminokwasy rozgałęzione były testowane jako czynnik mający powodować poprawę stanu zdrowia pacjentów cierpiących na zespół wyniszczenia nowotworowego. Schorzenie to jest częstym powikłaniem występującym u pacjentów z chorobą nowotworową. Prawie 45% pacjentów hospitalizowanych z powodu choroby nowotworowej zgłasza utratę masy ciała o więcej niż 10% w porównaniu do wyjściowej, a 25% pacjentów o ponad 20%. Główny objaw zespołu wyniszczenia u chorych na nowotwory złośliwe, jakim jest ubytek masy ciała, jest konsekwencją systemowego i miejscowego wpływu nowotworu. W przebiegu zespołu wyniszczenia dochodzi do zmian w dowozie pożywienia, zmiany zapotrzebowania oraz prawidłowego zużycia substratów energetycznych i budulcowych [25]. Przeprowadzony przez Cangiano i wsp. eksperyment [cyt. za 10] miał na celu zbadanie wpływu suplementacji aminokwasami rozgałęzionymi na redukcję jadłowstrętu występującego u większości chorych. Przez okres 7 dni pacjentom podawano 14,4 g BCAA w trzech dawkach w ciągu dnia. Spożycie żywności u pacjentów przyjmujących aminokwasy rozgałęzione wzrosło zdecydowanie, podczas gdy efektu takiego nie zaobserwowano u grupy kontrolnej, której podawano placebo. Wzrost spożycia żywności jest wynikiem ograniczenia wychwyty tryptofanu przez mózg, co skutkuje zmniejszeniem syntezy serotoniny i w konsekwencji prowadzi do zwiększonego łaknienia [26]. Poza oreksygenicznymi, aminokwasy rozgałęzione mają też właściwości anaboliczne. Stwierdzono, że beta-hydroksy-beta-metyloasmań (HMB), będący metabolitem leucyny, efektywnie hamuje degradację białek mięśniowych [27].

### PODSUMOWANIE

Leucyna, izoleucyna i walina, wywierając pośredni wpływ na syntezę serotoniny, mogą regulować samopoczucie. Zależność ta jest szczególnie ważna u sportowców, gdyż odpowied-



nia podaż aminokwasów rozgałęzionych może ograniczać zmęczenie wywoływane długotrwałym wysiłkiem. Ponadto, u osób z dużą aktywnością fizyczną, jak również w stanach wygłodzenia, BCAA mogą stanowić źródło energii, a także być substratem do syntezy innych aminokwasów. Udowodniono także, że związki te stymulują syntezę białek, głównie mięśniowych, przez co suplementy diety zawierające w swoim składzie leucynę, izoleucynę i walinę stały się bardzo popularne wśród sportowców. Aminokwasy rozgałęzione regulują także wydzielanie hormonów takich jak: insulina, glukagon, hormon wzrostu oraz katecholamin: dopaminy i noradrenaliny, przez co mogą wywierać wpływ na przemiany energetyczne i procesy metaboliczne zachodzące w organizmie. Istotną jest również rola BCAA w prawidłowym funkcjonowaniu układu nerwowego, gdyż podczas przemian tych związków powstaje glutaminian, który jest ważnym neurotransmiterem.

Odpowiednio wysokie stężenie aminokwasów rozgałęzionych we krwi jest czynnikiem powodującym ograniczony wychwyt tryptofanu, tyrozyny i fenyloalaniny do mózgu. Właściwość ta jest wykorzystywana w leczeniu szeregu schorzeń, w przebiegu których stan pacjenta pogarsza się na skutek podwyższonej kondensacji wymienionych związków w tym narządzie. Dlatego zwiększenie podaży BCAA zaleca się w przebiegu takich chorób jak: marskość i encefalopatia wątrobowa, fenyloketonuria, zaburzenie afektywne dwubiegunowe, dyskineza późna oraz zespół wyniszczenia nowotworowego. Odwrotna sytuacja ma miejsce w chorobie syropu klonowego. W tym przypadku wysokie stężenie aminokwasów rozgałęzionych we krwi przyczynia się do powstawania zakłóceń w metabolizmie glutaminianu, a także zmian w syntezie serotoniny i katecholamin, a podejmowane leczenie dietetyczne polega na ograniczeniu podaży produktów bogatych w leucynę, izoleucynę i walinę.

Obecny stan wiedzy na temat znaczenia leucyny, izoleucyny i waliny (aminokwasów rozgałęzionych, BCAA) dla organizmu ludzkiego na pierwszy plan wysuwa ich rolę jako związków budujących białka tkanek, a na szczególną uwagę zasługuje tutaj ich zawartość w białkach mięśniowych, gdzie stanowią 14–18% wszystkich aminokwasów. Nie mniej ważna jest również funkcja regulacyjna w zakresie oddziaływania na sekrecję hormonów i katecholamin, powstawanie neurotransmiterów, pobudzanie syntezy białek. Aminokwasy te mogą stanowić źródło energii, wpływać na samopoczucie, redukować zmęczenie fizyczne. Stanowią substrat do syntezy innych aminokwasów oraz są ważnym czynnikiem w leczeniu chorób takich jak: marskość i encefalopatia wątrobowa, fenyloketonuria, zaburzenie afektywne dwubiegunowe, dyskineza późna oraz zespół wyniszczenia nowotworowego.

## PIŚMIENNICTWO

- Riazzi R, Wykes LJ, Ball RO, Pencharz PB. The total branched-chain amino acid requirement in young healthy adult men determined by indicator amino acid oxidation by use of L-[1-<sup>13</sup>C]phenylalanine. *J Nutr.* 2003; 133: 1383–1389.
- Kurpad AV, Regan MM, Raj TD, Gnanou JV, Rao VN, Young VR. The daily valine requirement of healthy adult Indians determined by the 24-h indicator amino acid balance approach. *Am J Clin Nutr.* 2005; 82: 373–379.
- Elango R, Ball RO, Pencharz PB. Amino acid requirements in humans: with a special emphasis on the metabolic availability of amino acids. *Amino Acids.* 2009; 37: 19–27.
- Mager DR, Wykes LJ, Ball RO, Pencharz PB. Branched-chain amino acid requirements in school-aged children determined by indicator amino acid oxidation (IAAO). *J Nutr.* 2003; 133: 3540–3545.
- WHO Technical Report Series 935. Protein and amino acid requirements in human nutrition. 2007. [http://www.who.int/trs/WHO\\_TRS\\_935\\_eng.pdf](http://www.who.int/trs/WHO_TRS_935_eng.pdf) (dostęp: 11.05.2012).
- Harris RA, Joshi M, Jeoung NH, Obayashi M. Overview of the molecular and biochemical basis of branched-chain amino acid catabolism. *J Nutr.* 2005; 135: 1527–1530.
- Marchesini G, Marzocchi R, Noia M, Bianchi G. branched-chain amino acid supplementation in patients with liver diseases. *J Nutr.* 2005; 135: 1596–1601.
- De Lorenzo A, Petroni ML, Masala S, Melchiorri G, Pietrantonio M, Periello G i wsp. Effect of acute and chronic branched-chain amino acids on energy metabolism and muscle performance. *Diabetes Nutr Metab.* 2003; 16: 291–297.
- Baker DH. Tolerance for branched-chain amino acids in experimental animals and humans. *J Nutr.* 2005; 135: 1585S–1590S.
- Fernstrom JD. Branched-chain amino acids and brain function. *J Nutr.* 2005; 135: 1539S–1546S.
- Watford M. Lowered concentrations of branched-chain amino acids result in impaired growth and neurological problems: insights from a branched-chain – keto acid dehydrogenase complex kinase-deficient mouse model. *Nutr Rev.* 2007; 65: 167–172.
- Charlton M. Branched-chain amino acid enriched supplements as therapy for liver disease. *J Nutr.* 2006; 136: 295–298.
- Marchesini G, Bianchi G, Merli M, Amodio P, Panella C, Loguercio C i wsp. Nutritional supplementation with branched-chain amino acids in advanced cirrhosis: a double-blind, randomized trial. *Gastroenterology.* 2003; 124: 1792–1801.
- Marchesini G, Bianchi G, Rossi B, Brizi M, Melchionda N. Nutritional treatment with branched-chain amino acids in advanced liver cirrhosis. *J Gastroenterol.* 2000; 35 [Suppl XII]; 7–12.
- Hayaishi S, Chung H, Kudo M, Ishikawa E, Takita M, Ueda T. i wsp. Oral branched-chain amino acid granules reduce the incidence of hepatocellular carcinoma and improve event-free survival in patients with liver cirrhosis. *Dig Dis.* 2011; 29: 326–332.
- Hagiwara A, Nishiyama M, Ishizaki S. Branched-chain amino acids prevent insulin-induced hepatic tumor cell proliferation by inducing apoptosis through mTORC1 and mTORC2-dependent mechanisms. *J Cell Physiol.* 2012; 227: 2097–2105.
- Shirabe K, Yoshimatsu M, Motomura T, Takeishi K, Toshima T, Muto J, i wsp. Beneficial effects of supplementation with branched-chain amino acids on postoperative bacteremia in living donor liver transplant recipients. *Liver Transplant.* 2011; 17: 1073–1080.
- Yoshida R, Yagi T, Sadamori H, Matsuda H, Shinoura S, Umeda Y, i wsp. Branched-chain amino acid-enriched nutrients improve nutritional and metabolic abnormalities in the early post-transplant period after living donor liver transplantation. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2011; DOI: 10.1007/s00534-011-0459-5.
- Makarewicz-Wujec M, Kozłowska-Wojciechowska M. Dieta w fenyloketonurii. 2000. <http://www.resmedica.pl/zdard60012.html>. (dostęp: 27.04.2012).
- Pietz J, Kreis R, Rupp A, Mayatepek E, Rating D, Boesch Ch, i wsp. Large neutral amino acids block phenylalanine transport into brain tissue in patients with phenylketonuria. *J Clin Invest.* 1999; 103: 1169–1178.
- Montgomery AJ, McTavish SF, Cowen PJ, Grasby PM. Reduction of brain dopamine concentration with diet ary tyrosine plus phenylalanine depletion: an [<sup>11</sup>C]raclopride PET study. *Am J Psychiat.* 2003; 160: 1887–1889.
- Gijsman HJ, Scarna A, Harmer CJ, McTavish SB, Odontiadis J, Cowen PJ, i wsp. A dose-finding study on the effects of branch chain amino acids on surrogate markers of brain dopamine function. *Psychopharmacology.* 2002; 160: 192–197.
- Richardson MA, Bevans ML, Read LL, Clelland JD, Suckow RF, Maher TJ, i wsp. Efficacy of the branched-chain amino acids in the treatment of tardive dyskinesia in men. *Am J Psychiat.* 2003; 160: 1117–1124.
- Adamek D, Tomik B. Stwardnienie boczne zanikowe. ZOZ Ośrodek UMEA Shinoda-Kuracejo, Wyd. I Kraków, 2005 ([http://www.neuro.cm-uj.krakow.pl/download/Poradnik\\_SLA.pdf](http://www.neuro.cm-uj.krakow.pl/download/Poradnik_SLA.pdf))
- Lizak A, Kałmuk A, Huras B, Prudło I. Zespół wyniszczenia nowotworowego – etiopatogeneza w świetle aktualnej wiedzy. *Współcz Onkol.* 2003; 7: 441–447.
- Muscaritoli M, Costelli P, Aversa Z, Bonetto A, Baccino FM, Fanelli FR. New strategies to overcome cancer cachexia: from molecular mechanisms to the “Parallel Pathway”. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2008; 17: 387–390.
- Laviano A, Muscaritoli M, Cascino A, Preziosa I, Inui A, Mantovani G, i wsp. Branched-chain amino acids: the best compromise to achieve anabolism? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2005; 8: 408–414.



# The importance of branched chain amino acids in human nutrition and prevention, and the course of certain diseases

## ■ Abstract

Branched chain amino acids (leucine, isoleucine, valine) are mainly constituents of proteins, but also regulate many physiological processes in the human body. The aim of this study was to analyze the current state of knowledge about the importance of BCAA in human beings, their use in the nutrition of the healthy and sick, and in the prevention of some diseases. Adult needs for leucine, valine and isoleucine are, respectively: 40, 17–25, 19 mg / kg body weight. Deficiencies in the intake of BCAA's are rare and concerns groups consuming inadequate amounts of protein in the diet, and those suffering from kidney and liver diseases in which protein metabolism is disturbed. The available data show that doses of two or even three times higher than those recommended are well tolerated and do not cause any side effects. A sufficiently high concentration of branched chain amino acids in the blood is a factor in the limited uptake of tryptophan, tyrosine and phenylalanine to the brain. This property is used in the treatment of several diseases, such as cirrhosis and hepatic encephalopathy, phenylketonuria, bipolar disorder, tardive dyskinesia and cachexia syndrome. Branched chain amino acids, in addition to their constituent function, also play a regulatory role in the effect on the secretion of hormones and catecholamines, the formation of neurotransmitters, and stimulation of protein synthesis. They can be a source of energy, influence wellbeing, reduce physical fatigue. They are a substrate for the synthesis of other amino acids and are an important factor in the treatment of certain diseases.

## ■ Key words

branched chain amino acids, leucine, isoleucine, valine, demand

