



**Universitat**  
de les Illes Balears

## **TRABAJO DE FIN DE MÁSTER**

# **EFFECTO DE LA SUPLEMENTACIÓN CON BETAÍNA EN EL PERIODO PERINATAL SOBRE LA PROGRAMACIÓN METABÓLICA**

**Aitana Espinosa Martínez**

**Máster Universitario en Nutrigenómica y Nutrición Personalizada**

**Especialidad/Itinerario 2A Investigación en Nutrigenómica y Nutrición**

**Personalizada**

**Centro de Estudios de Postgrado**

**Año Académico 2021-22**

# **EFFECTO DE LA SUPLEMENTACIÓN CON BETAÍNA EN EL PERIODO PERINATAL SOBRE LA PROGRAMACIÓN METABÓLICA**

**Aitana Espinosa Martinez**

**Trabajo de Fin de Máster**

**Centro de Estudios de Postgrado**

**Universidad de las Illes Balears**

**Año Académico 2021-22**

Palabras clave del trabajo:

Betaína, suplementación, perinatal, epigenética, metilación, mecanismos epigenéticos, expresión génica.

*Nombre Tutor/Tutora del Trabajo: Ana María Rodríguez Guerrero*

## ÍNDICE:

1. Abreviaturas.....	pág. 1
2. <i>Abstract</i> Español/Inglés.....	pág. 2-3
3. Introducción .....	pág. 4-8
4. Objetivos .....	pág. 9
5. Material y métodos	
Identificación .....	pág. 10-11
Screening .....	pág. 11
Inclusión y Exclusión.....	pág. 11-12
Elegibilidad.....	pág. 12
Clasificación de artículos .....	pág. 12
6. Diagrama de flujo .....	pág.13
7. Tabla resumen de resultados .....	pág. 14-19
8. Discusión	
El metabolismo lipídico.....	pág. 20-22
La glucemia y el metabolismo de los carbohidratos .....	pág. 22
El metabolismo proteico.....	pág. 22-23
El desarrollo fetal.....	pág. 23-24
La microbiota.....	pág. 24
Epigenética.....	pág. 24-25
Interacción con los niveles de homocisteína.....	pág. 25
Limitaciones y fortalezas de los estudios analizados .....	pág. 26
9. Recapitulación y conclusiones.....	pág. 27
10. Bibliografía.....	pág. 28-31
11. Anexo .....	pág. 32-33

## 1. ABREVIATURAS

5-MTHF: 5-metiltetrahidrofolato

ABCA1: Subfamilia A de casetes de unión a ATP, miembro 1

BHMT: Betaina homocisteína metiltransferasa

CYP46A1: Colesterol-24-hidroxilasa

DMG: Dimetilglicina

DMR: Región de metilación diferencial

DNMT: ADN metiltransferasas

DNMT1: ADN (citosina-5) metiltransferasa-1

DNMT3B: ADN metiltransferasa beta

FAS: Sintetasa de ácidos grasos

HDL: Lipoproteína de alta densidad

HMGCR: HMG-CoA reductasa

HMGB1: Proteínas de alta movilidad del grupo 1

IGF-1: Factor del crecimiento insulínico-1

IGF-2: Factor del crecimiento insulínico-2

IRS1: Receptor de glucosa-1

LDL: Lipoproteína de baja densidad

LEP: Gen de la leptina

MAT: L-metionina S-adenosiltransferasa

mDNA: ADN metilado

MTHFR: Metileno tetrahidrofolato reductasa

NF- $\kappa$ B: Factor Nuclear-  $\kappa$ B

PPAR $\alpha$ : Receptor activado por el proliferador de peroxisomas- $\alpha$

RXRA: Receptor X retinoide alfa

SAH: S-adenosilhomocisteína

SAH hidrolasa: S-adenosil-L-homocisteína hidrolasa

SAM: S-adenosil metionina

SCD: Esteroil-CoA desaturasa

SREBPC: Proteína de unión a elementos de respuesta a esteroides

SHMT: Serina hidroximetiltransferasa

T3: Triyodotironina

T4: Tiroxina

THF: Tetrahidrofolato

tHcy: Homocisteína total

VLDL: Lipoproteína de muy baja densidad

## **2. ABSTRACT**

### **Español**

Diversos estudios demuestran que la betaína es un compuesto esencial para el metabolismo. Niveles bajos de este nutriente son asociados con enfermedades cardiovasculares, síndrome metabólico, alteraciones en el metabolismo lipídico y diabetes. Esto se debe a que es un donador de grupos metilo importante que se encuentra implicado en el ciclo del metabolismo de 1 carbono. Los donadores de grupos metilo son de gran relevancia para los mecanismos epigenéticos del ADN como la metilación se lleven a cabo. La embriogénesis, el desarrollo fetal y la lactancia son momentos críticos para la modulación del epigenoma.

El objetivo principal de este trabajo es revisar la bibliografía existente sobre la suplementación materna de betaína en la época perinatal y sus efectos en los mecanismos epigenéticos de la descendencia y establecer unas conclusiones de su posible impacto.

Para ello, se ha realizado una revisión al respecto por el método PRISMA. Los 27 artículos utilizados fueron escogidos de PubMed. Entre los criterios de inclusión se encuentra el año y el tema a tratar, que debía ayudar a lograr los objetivos marcados.

La suplementación materna de betaína pudo estar relacionada con metilaciones en genes relacionados con el metabolismo, cambiando así la expresión génica de distintas proteínas. Estos resultados fueron observados en distintos modelos animales e incluso en más de una generación, lo que muestra que podrían heredarse. Sin embargo, parece necesario realizar estudios en humanos que valoren los efectos de la suplementación materna durante la gestación y la lactancia en la edad adulta del descendiente.

### **Inglés**

Studies show that betaine is an essential compound for metabolism. Low levels of this nutrient are associated with cardiovascular disease, metabolic syndrome, alterations in lipid metabolism and diabetes. This is because it is an important methyl donor involved in the 1-carbon metabolism cycle. Methyl group donors are of great importance in the epigenetic processes of DNA methylation. Embryogenesis, foetal development and lactation are critical times for epigenome modulation.

The main objective of this paper is to review the existing literature on maternal betaine supplementation in the perinatal period and its effects on epigenetic mechanisms in the offspring and to draw conclusions on its potential impact.

For this purpose, a review was carried out using the PRISMA method. The 29 articles used were selected from PubMed. The inclusion criteria included the year and the topic to be covered, which should help to achieve the objectives set.

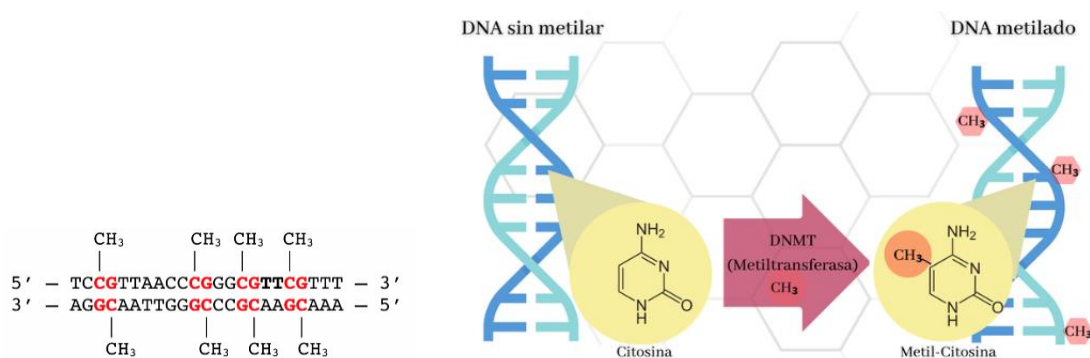
Maternal betaine supplementation could be linked to methylations in metabolism-related genes, thus changing the gene expression of different proteins. These results were observed in different animal models and even in more than one generation, showing that they could be inherited. However, human studies assessing the effects of maternal supplementation during gestation and lactation on the offspring's adulthood appear to be needed.

### 3. INTRODUCCIÓN

El genoma es el conjunto de información genética hereditaria que se encuentra en el núcleo de la célula y en menor medida en las mitocondrias. En humanos el genoma está compuesto por 23 pares de cromosomas y cada conjunto contiene aproximadamente 3.100 millones pares de bases. Dentro del genoma humano también se encuentra el genoma mitocondrial<sup>1</sup>.

Alteraciones en el genoma pueden dar lugar a una mayor propensión como a cierta protección innata ante enfermedades. Las alteraciones varían desde mutaciones hasta el silenciamiento de la expresión de distintos genes<sup>2</sup>.

El campo emergente de la ciencia llamado epigenética estudia los cambios del genoma causados por la activación o silenciamiento de genes sin cambios en la secuencia del ADN<sup>3</sup>. Los mecanismos epigenéticos más estudiados son las metilaciones en el ADN. La metilación del ADN es un proceso por el cual un grupo metilo ( $\text{CH}_3$ ) se une al anillo de la pirimidina que posee la citosina. Además, cabe destacar que este proceso solamente se dará cuando las citosinas van acompañadas de una guanina en la misma hebra, es por ello por lo que se les llama dinucleótidos CpG, sin embargo, no se debe confundir con el término "islas CpG". Las islas CpG son regiones que poseen un tamaño de 500 pb o más donde el porcentaje de citosina y guanina es mayor al 50% (**Figura 1 y 2**)<sup>4,5</sup>. Este mecanismo, que puede ser un silenciador del ADN, está mediado por distintas enzimas llamadas ADN metiltransferasas (DNMT) y depende de la disponibilidad del derivado de la metionina, la S-adenosilmetionina (SAM)<sup>4,6</sup>.

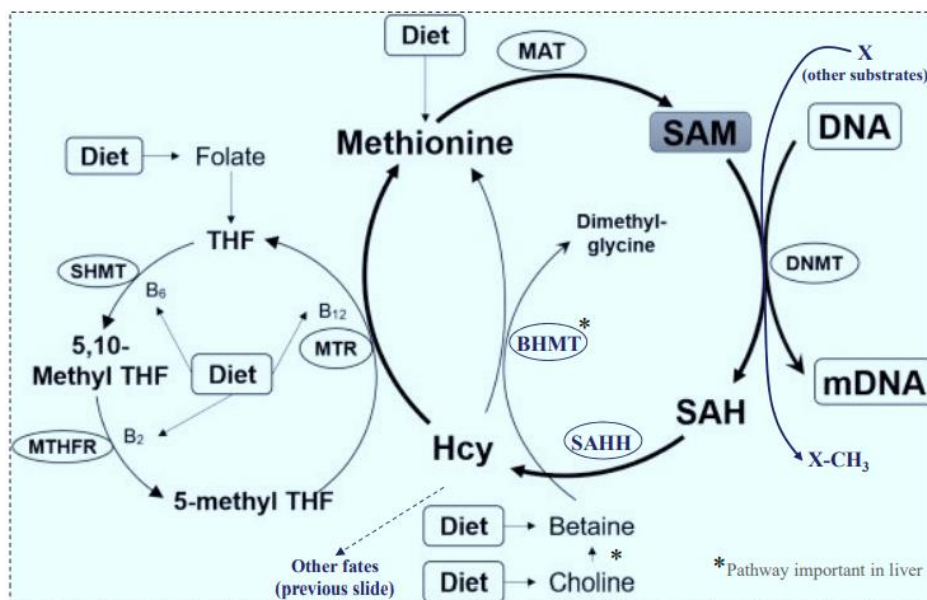


**Figura 1.** Dinucleótidos CpG del ADN (rojo) con metilaciones en ambas hebras. Como se puede ver son zonas en las que en la misma hebra se encuentran la citosina junto a la guanina<sup>7</sup>.

**Figura 2.** Proceso de metilación del ADN. En el cual la enzima DNMT o metiltransferasa cataliza el proceso. Para llevar a cabo este proceso los grupos de metilos son necesarios<sup>8</sup>.

El embarazo se considera un momento crucial para los mecanismos epigenéticos. En este periodo las necesidades de distintos compuestos se ven incrementadas, entre otros se encuentra el grupo de donantes de metilos como el folato, la metionina, la colina y la betaína. Los déficits, según diversos estudios, pueden causar problemas como espina bífida en el descendiente, es por ello por lo que se recomienda que la gestante se suplemente de folato (recomendación de 400  $\mu\text{g}$ )<sup>6,9</sup>. Los donantes de metilo tienen una función muy importante en la síntesis del ADN y la división celular y, por lo tanto, con el crecimiento de los órganos fetales y uteroplacentarios la demanda se ve incrementada. Por lo general, los compuestos mencionados son imprescindibles para que la metilación se lleve a cabo, estos forman parte del ciclo conocido como metabolismo de un carbono, donde se podrán obtener los grupos metilo necesarios para la metilación (**Figura 3**). Como se ha mencionado, el metabolismo anabólico y los procesos anabólicos son los predominantes en esta fase por lo que las necesidades de los mismos se encuentran incrementadas durante la gestación<sup>6</sup>.

El ADN puede encontrarse tanto hipometilado como hipermetilado. Ambos tienen múltiples efectos a nivel genético, epigenético y metabólico. Es por ello por lo que se considera que el aporte dietético de donantes de metilo puede prevenir un estado de enfermedad<sup>10</sup>. Por tanto, parece que la betaína puede tener un papel importante en la prevención a ciertas afecciones como las enfermedades metabólicas como las enfermedades cardiovasculares<sup>11</sup>.



**Figura 3.** Posibles vías en las que los nutrientes afectan a la metilación del ADN. MAT: metionina adenosiltransferasa; SAM: S-adenosil metionina; SHMT: serina hidroximetiltransferasa; THF: tetrahidrofolato; DNMT: DNA metiltransferasa; MTR: 5-metiltetrahidrofolato-homocisteína metiltransferasa; MTHFR: metilentetrahidrofolato reductasa; Hcy: homocisteína; SAH: S-

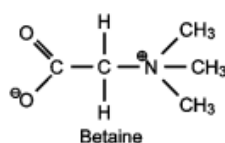


adenosilhomocisteína; mDNA: ADN metilado; BHMT: betaina homocisteína metiltransferasa; SAHH: S-adenosil-L-homocisteína hidrolasa (SAH hidrolasa). Figura adaptada de<sup>12</sup>.

En el ciclo de un carbono el SAM es producido a partir de la metionina por la catalización de la enzima L-metionina S-adenosiltransferasa (MAT). La metionina se adquiere de forma exógena a partir de la dieta o de forma endógena a partir de la homocisteína por la vía metionina sintasa o vía betaína homocisteína metiltransferasa (BHMT). La vía BHMT está presente particularmente en el hígado y en el riñón, dos órganos que almacenan una gran cantidad de betaína. El SAM inhibe la BHMT reduciendo así la capacidad de donar metilos de la betaína. Además, inhibirá también la metileno tetrahidrofolato reductasa (MTHFR) y, por ende, se reducirá la disponibilidad del 5-metiltetrahidrofolato (5-MTHF) como donador de metilos (**Figura 3**)<sup>10</sup>.

El conocimiento sobre la existencia de la betaína se remonta a 1860, cuando un químico alemán aisló un nuevo compuesto que correspondía a la N,N,N-trimetilglicina o más conocido como betaína. Diversos estudios posteriores demuestran que la betaina es un compuesto esencial para el metabolismo de los mamíferos. Niveles bajos de este osmolito esencial son asociados con enfermedades cardiovasculares, síndrome metabólico, alteraciones en el metabolismo lipídico y diabetes. En mamíferos se reconocen dos funciones esenciales de la betaína. Se considera un metabolito esencial para la regulación del volumen celular y un gran donante de grupos metilo<sup>11</sup>.

La betaína, como ya se ha comentado, contiene tres grupos metilo, unidos a un átomo de nitrógeno (**Figura 4**)<sup>10,11</sup>. Está presente en alimentos como el salvado de trigo, el germen de trigo, las espinacas y la remolacha. Su ingesta, aunque varía según la población, oscila entre 100-400 mg/día<sup>10</sup>.



**Figura 4.** Estructura química de la betaina<sup>13</sup>

Tanto la betaína plasmática como la excretada por la vía urinaria son determinantes de la concentración de homocisteína plasmática<sup>11</sup>. Como se ha mencionado, la betaína está presente en la vía betaína homocisteína metiltransferasa y esta es una vía que se da particularmente en el hígado y en el riñón. Sin embargo, el SAM, inhibe la vía BHMT, reduciendo así la utilización del uso de la betaína como donante de grupos metilo<sup>10,11</sup>.

En cuanto al embarazo, la betaína se convierte en el mayor determinante de la homocisteína. En los casos de ausencia de folato, la betaína por la vía BHMT

compensará esa falta y, a su vez, podrá suplir las necesidades de SAM. Cuantos más donadores de metilo se posee más aumenta la expresión génica y la actividad de la vía BHMT, más aún cuando el aporte de metionina de la dieta es limitado. La vía está regulada por retroalimentación negativa por la dimetilglicina (DMG) y en menor medida por la metionina, aunque también su expresión se ve influenciada por hormonas como la insulina, el estradiol, los corticoides, las hormonas tiroideas y la testosterona<sup>11</sup>.

La concentración plasmática de la betaína disminuye durante la gestación. Además, se ha reportado que con niveles bajos de folato aumenta la metilglicina y disminuye la betaína y la homocisteína. La homocisteína, concretamente, se encuentra con niveles más bajos en el segundo trimestre del periodo de gestación<sup>14,15</sup>. Durante el embarazo, desciende o se incrementa la concentración de diversos compuestos que participan en el ciclo de un carbono (**Tabla 1**). Mediante la tabla se puede observar cómo, dado que siguen rutas metabólicas parecidas, mientras que un compuesto disminuye su concentración plasmática, otro lo incrementa. Niveles bajos de betaína durante el embarazo pueden asociarse a complicaciones en el descendiente relacionadas con la elevación de homocisteína. En general, la betaína en plasma disminuye hasta la semana gestacional número 20 y la homocisteína, en cambio, aumenta ligeramente<sup>10,1114</sup>. Estos cambios oscilaciones pueden deberse a que de esta manera se asegura la disponibilidad de colina para la transferencia placentaria al feto en crecimiento<sup>11</sup>.

	SEMANA GESTACIONAL							
	9	16	20	24	28	32	36	PP
tHcy (umol/L)	9.42	7.28	7.33	7.11	6.89	7.17	7.6	10.15
Folato (mol/L)	16.38	19.61	18.46	17.31	19.98	20.04	20.46	14.93
Vitamina B12 (umol/L)	293.2	221.1	195.4	185.5	179.3	164.4	164.1	276.7
Colina (umol/L)	6.62	7.32	7.94	8.87	9.36	9.78	10.77	7.92
Betaina (umol/L)	16.27	11.47	10.29	10.29	10.73	10.76	10.93	27.45
DMG (umol/L)	1.96	1.54	1.57	1.61	1.74	1.71	1.76	2.66
PP, post parto; DMG, dimetilglicina; tHcy, Homocisteina total								
<b>Tabla 1.</b> Muestras sanguíneas recogidas de 50 mujeres durante y después del embarazo. Las mujeres eran originarias de la isla de Curazao donde la población es de ascendencia predominantemente africana occidental. Acudieron en ayunas a la extracción y no padecían complicaciones durante el embarazo <sup>14</sup> .								

Es por ello que tanto la dieta de la madre como la ingesta de suplementos de donadores de metilo afectan bebé incluso después de haber dado a luz. Por ejemplo, la ingesta de grupos metilo de la madre se asocia con la metilación del ADN en células

bucales del lactante en genes relacionados con el crecimiento (*IGF-2*, *DMR*), el metabolismo (*RXRA*) y el apetito (*leptina*), por lo tanto, podría estar relacionado con futuras enfermedades metabólicas que podría desarrollar el gestante<sup>16</sup>. En general, la embriogénesis es un momento crítico para la programación metabólica, puesto que los gametos poseen un nivel de metilación mayor al de las células somáticas<sup>4</sup>.

La suplementación de betaína en adultos parece ser beneficiosa también para las enfermedades cardiovasculares y el metabolismo lipídico y energético<sup>10</sup>. Un estudio realizado en cerdos mostro como la suplementación de betaína disminuyó la síntesis de ácidos grasos disminuyendo la expresión de enzimas involucradas en la lipogénesis<sup>11</sup>. Además, de cara a futuros estudios parece interesante el papel del mismo para enfermedades relacionadas con la metilación como el síndrome de Angelman, el síndrome de Rett o incluso el autismo. Las conductas estereotipadas y la microcefalia que se observa en el síndrome de Rett, por ejemplo, parece estar asociada a la disminución de metilación del gen *MeCP2* en las islas CpG del promotor. Sin embargo, aunque *a priori* un tratamiento con betaína parezca seguro puede conllevar complicaciones como edemas cerebrales gracias a una hipermetilación<sup>17</sup>.

Un ejemplo clásico en cuanto a la importancia de los cambios epigenéticos es el del ratón amarillo viable agutí, que posee un pelaje amarillo y padece obesidad e hiperinsulinemia. Esto se debe a una mutación en el promotor, pero que se manifiesta según el estado de metilación. Cuando el promotor se encuentra hipometilado la expresión del gen agutí estará activada y, por tanto, el ratón será amarillo y padecerá obesidad e hiperinsulinemia. Sin embargo, cuando el promotor se encuentra hipermetilado la expresión del gen es silenciada y el ratón no poseerá las características mencionadas. Los suplementos maternos de donantes de grupos metilo como ácido fólico, vitamina B12 o betaína pueden causar metilaciones en el gen agutí de la descendencia, disminuyendo así la susceptibilidad a ciertas enfermedades metabólicas<sup>18</sup>.

La importancia de la betaína reside en su posible impacto a nivel epigenético y la escasa evidencia científica que existe al respecto. Si bien los resultados de artículos sobre ácido fólico en PubMed rondan los 66.417, los de la betaína únicamente son 8.615. Por tanto, es posible que sea uno de los donantes de grupos metilo menos estudiados hasta la fecha. No obstante, como ya se ha comentado, podría tener una gran influencia en los mecanismos epigenéticos<sup>19,20</sup>.

#### 4. OBJETIVOS

La betaína es un compuesto que participa en el ciclo de un carbono. Como se ha indicado en la introducción, este ciclo es fundamental para la obtención de grupos metilo por los cuales se llevarán a cabo mecanismos epigenéticos. Diversos estudios muestran como cambios epigenéticos como por ejemplo las metilaciones, pueden afectar a la expresión génica y, consecuentemente, a la salud. Esto se debe a que los cambios en la expresión génica pueden aumentar o disminuir la probabilidad de padecer algunas enfermedades.

Mediante este Trabajo de Fin de Máster, siguiendo la bibliografía ya existente sobre el tema, se establecerán una serie de conclusiones en cuanto al impacto de la suplementación de betaína de las madres en los mecanismos epigenéticos del descendiente.

Los objetivos principales son los siguientes:

- Observar cómo influye la suplementación de betaína durante la gestación en la programación metabólica del descendiente.
- Observar cómo influye la suplementación de betaína durante la lactancia en el descendiente.

De manera transversal los objetivos secundarios que se cumplirán son los siguientes:

- Conocer el impacto de la suplementación materna de betaína en la época perinatal en los mecanismos epigenéticos del descendiente.
- Conocer qué es la betaína y entender que función tiene en el ciclo de un carbono.
- Observar que impacto pueden tener las metilaciones (hipermetilaciones e hipometilaciones) en la salud.
- Conocer la relación entre los mecanismos epigenéticos y el desarrollo enfermedades en la edad adulta.

## 5. MATERIAL Y MÉTODOS

La selección de artículos para llevar a cabo este trabajo y los procesos de inclusión/exclusión se detallan en el diagrama de flujo (**Figura 5**). El proceso de selección ha sido dividido en cinco fases: la identificación de estudios, el *screening*, los *criterios de inclusión y exclusión*, la elegibilidad y la clasificación de artículos. El trabajo ha sido elaborado siguiendo el método PRISMA por el cual se facilita la realización de trabajos de revisión o metaanálisis transparentes y completos<sup>21</sup>.

### Identificación

Recurriendo a la base de datos PubMed se llevaron a cabo distintas búsquedas. En primer lugar, se introdujo el término *“Betaine” donde se obtuvieron un total de 8473* artículos, los cuales fueron ordenados por fecha de publicación del más nuevo al más antiguo. Se observaron las cuatro primeras páginas de resultados para conocer de forma muy general los estudios que se habían realizado sobre este compuesto y que implicaciones parece tener en la salud, es decir, con que se relaciona la betaína. Todos los artículos a excepción de dos fueron descartados mediante el título. El primero trataba sobre la betaína en términos generales y el segundo sobre la significancia clínica de la misma. Para obtener más estudios relacionados y con interés para este trabajo se *acudió al apartado de artículos similares, por lo que en total con la búsqueda “Betaine”* se escogieron 6 estudios que también se relacionaban con su importancia clínica y la repercusión de la betaína en los mecanismos epigenéticos o en los demás componentes del ciclo de un carbono. Además del título un criterio de inclusión para escoger los estudios o un criterio que se tuvo en cuenta, como se ha mencionado, fue el año de publicación (más recientes).

Se fue *afinando la búsqueda introduciendo “Betaine supplementation”* y se obtuvieron un total de 701 resultados. Se revisaron las cuatro primeras páginas de resultados ordenadas por fecha de publicación de los más nuevos a los más antiguos. El objetivo fue conocer un poco más que se había realizado sobre la suplementación de betaína. En esta primera revisión general se escogieron distintos artículos que trataban de la suplementación de betaína en madres embarazadas. No se escogieron aquellos que trataban la suplementación en cualquier etapa de la vida. También se *acudió al apartado de artículos similares que trataran la suplementación de betaína en madres gestantes. Dando así lugar a un total de 20 estudios de interés para este trabajo.*

*Finalmente, se realizó una última búsqueda más concreta de “Betaine supplementation AND pregnant”, donde se obtuvieron tan solo 24 resultados. Tras leer*

todos los títulos de los resultados obtenidos se escogieron tres únicos artículos que parecían de gran interés. Según el título, el primero, trataba sobre la suplementación las ratas gestantes y la diabetes. El segundo, sobre la suplementación materna y el metabolismo muscular. Finalmente, el último se escogió puesto que trataba de la alimentación paterna y su influencia en el metabolismo fetal.

De esta manera, se eligieron 32 artículos totales por medio de la base de datos de PubMed.

### **Screening**

El siguiente paso a realizar fue un screening general de cada estudio, se leyó el *abstract* de cada uno para valorar si eran verdaderamente de nuestro interés o no. De los 32 estudios dos fueron descartados ya que solamente trataban la toxicidad o la oxidación de otros compuestos y ligeramente mencionaban a la Betaína. Otro artículo más fue descartado por únicamente estar disponible en inglés el abstract y el artículo entero en chino. Por lo tanto, de los 32 estudios seleccionados inicialmente 3 fueron descartados dejando un total de 29 estudios de interés.

Los criterios clave para que fueran incluidos o escogidos mediante el *abstract* fueron tratar sobre la betaína y el desarrollo de enfermedades y solamente tratar sobre la suplementación de betaína en periodo de gestación o lactancia.

### **Inclusión y Exclusión**

En este apartado se detallará cuáles fueron los criterios utilizados para escoger los artículos. Son unos criterios muy concretos por lo que a la hora de realizar la lectura completa de los estudios escogidos muy pocos fueron descartados. En primer lugar, para poder ser escogido el título debía *contener la palabra "betaína"* o donador de grupos metilo, en caso de tratar otros donadores de grupos metilo como la colina no era seleccionado. En caso de que el título tratase de los donadores de grupos metilo en general en la lectura del *abstract* se aseguraba de que el artículo tratara sobre la betaína. Por otro lado, debía de tratar sobre la etapa perinatal. Los artículos que trataban de la suplementación en adultos y el impacto de la suplementación en adultos no eran de nuestro interés.

A la hora de realizar la búsqueda no nos centramos en ningún modelo experimental en concreto. Además, hay muchos modelos experimentales animales distintos con los cuales se han realizado estudios sobre la suplementación de betaína en la gestante en el embarazo y en la lactancia. Entre los artículos escogidos se encuentran estudios en humanos, cerdos, ratas y pollos, por ejemplo. También se

escogió uno que trataba sobre el impacto de la suplementación en la etapa gestacional de las ratas gestantes y la posible influencia que podría tener en sus dos siguientes generaciones y otro artículo sobre el impacto de los niveles de donadores de grupos metilo del macho en la descendencia. Se consideró interesante el influir estudios tan diversos para poder obtener una óptica panorámica de la influencia de la betaína en las primeras etapas de la vida.

### **Elegibilidad**

Tras la elección de los artículos con el título y el *abstract* en *PubMed*, se pasó a la lectura de todos los artículos escogidos. Este procedimiento se pudo llevar a cabo puesto que solamente se han seleccionado 29 artículos totales, por tanto, no es un número elevado para realizar una lectura total.

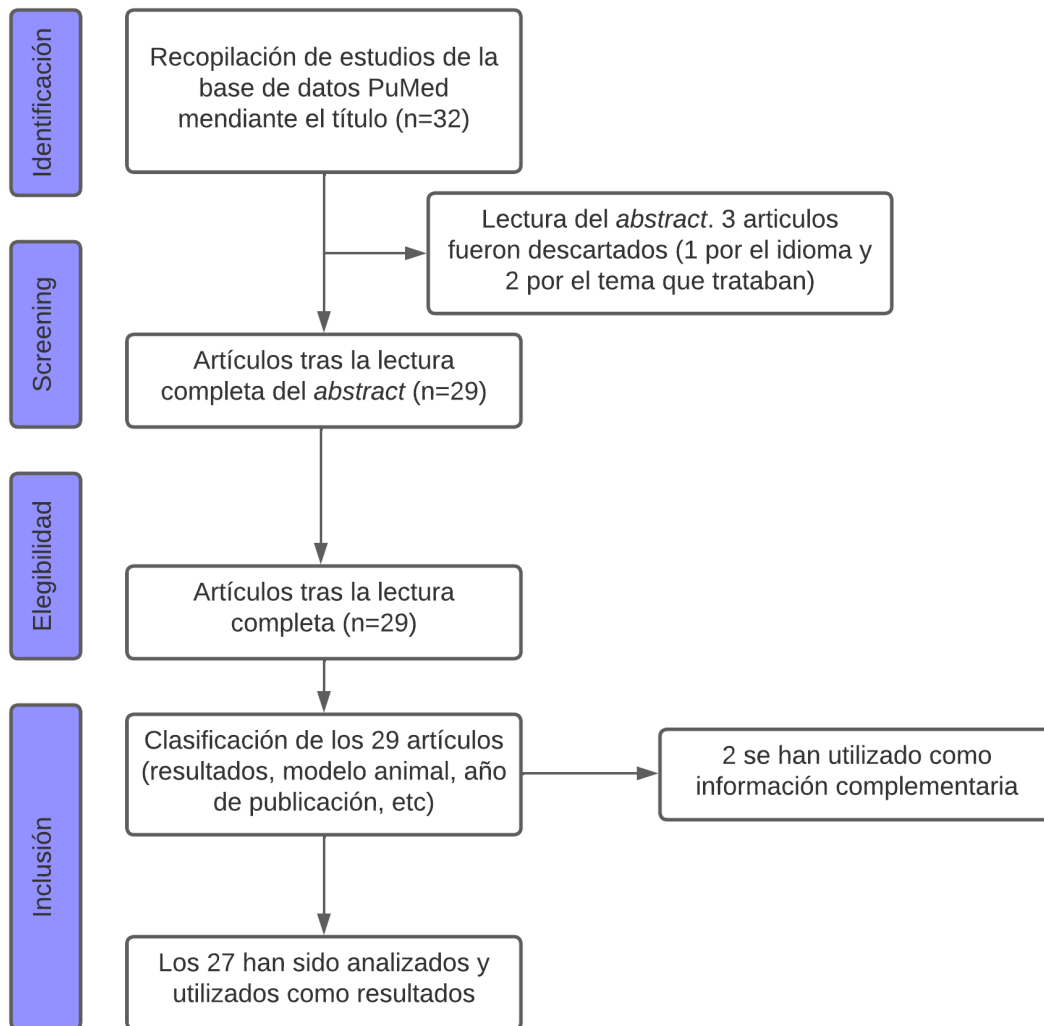
Como los criterios para escoger los artículos han sido demasiado estrictos y concretos no se ha descartado ninguno tras su lectura completa.

### **Clasificación de artículos**

Este último paso trató de ordenar o clasificar los artículos seleccionados para poder realizar así la revisión de manera más sencilla y lograr una mejor comprensión de la importancia de la betaína en la época perinatal. En este paso se decidió únicamente utilizar 27 artículos como resultados y los 2 restantes como información complementaria para la discusión.

Tras intentar clasificar los artículos por los resultados obtenidos en los estudios, es decir, los que obtenían mejoras o encontraban beneficios para la salud por un lado y, por otro lado, los que trataban la glucemia, etc. se decidió clasificarlos según el modelo animal utilizado en el experimento. Todos los artículos fueron en la tabla del **Anexo I**, donde también se recogió información muy concreta de cada uno. Los artículos del **Anexo I** aparecen ordenados por tipo de estudio, modelo animal utilizado y fecha (del más antiguo al más actual).

## 6. DIAGRAMA DE FLUJO



**Figura 5.** Diagrama de flujo dónde se representa la metodología aplicada para la elección y utilización de los artículos.



## 7. TABLA RESUMEN DE RESULTADOS

Los resultados han sido divididos en función del tipo de estudio. En primer lugar, se han reunido las características de los estudios preclínicos en modelos animales, es decir, los que suplementaban con betaína al grupo experimental y comparaban los resultados con el grupo control. La siguiente tabla (**Tabla 2**) muestra los resultados de dichos artículos.

Ref. y año de publicación	Autores	Diseño Experimental			Resultados
		Modelo materno/paterno	Muestras utilizadas	Origen de las muestras	
<sup>22</sup> 2014	Denim Cai, et al.	Dieciséis cerdas de 8 meses divididas en grupo control y grupo con betaína. Ambos grupos recibieron una dieta basal, sin embargo, el grupo de betaína recibió una suplementación de 3g/kg de betaína durante la gestación.	<u>Suero</u> : Colesterol total <u>Hígado</u> : Colesterol total, concentraciones totales de ácidos biliares, análisis del RNA, metilaciones del DNA y de las proteínas.	Las muestras y los análisis se realizaron en las crías.	Los crías de las madres del grupo betaína poseían mayor cantidad de betaína en el hígado y metionina sérica. No hay cambios estadísticamente significativos en el colesterol LDL, HDL y en la <i>ratio</i> LDL-HDL. El colesterol total estaba incrementado en el grupo betaína. Hipermetilación significativa en el DNA del grupo betaína.
<sup>23</sup> 2014	Denim Cai, et al.	Dieciséis cerdas divididas en dos, el grupo control y grupo suplemento de betaína. Ambos grupos recibieron una dieta basal, el segundo grupo fue suplementado con 3g/kg de betaína.	<u>Suero</u> : metabolitos y hormonas. <u>Hígado</u> : análisis del RNA, metilaciones del DNA y de las proteínas.	Las muestras y los análisis se realizaron en las crías.	Las crías de madres suplementadas tenían una menor expresión de SREBP1C, FAS y mRNA SCD en el hígado. La concentración hepática de SAH en ambos grupos era igual, sin embargo, el ratio de SAM-SAH era mayor en el grupo control. Se detectó una hipermetilación significativa en los promotores de los genes FAS y SCD del grupo experimental.
<sup>24</sup> 2016	Denim Cai, et al.	Dieciséis cerdas divididas en dos, el grupo control y grupo suplemento de betaína. Ambos grupos recibieron una dieta basal, el segundo grupo fue suplementado con 3g/kg de betaína.	<u>Suero</u> : Metabolitos, hormonas y perfil de aminoácidos. <u>Hígado</u> : Glucógeno, actividad de la PEPCK1 y análisis proteico	Las muestras y los análisis se realizaron en las crías.	La concentración de aminoácidos glucogénicos no era estadísticamente significativa entre ambos grupos. La arginina, en cambio, era menor en el grupo experimental. La actividad de la PEPCK1 en el hígado era mayor en el grupo control. Se encontró que el promotor del gen de la enzima PEPCK1 y FBP1 estaban hipometilados en el grupo experimental.

Ref. y año de publicación	Autores	Diseño Experimental			Resultados
		Modelo materno/paterno	Muestras utilizadas	Origen de las muestras	
<sup>25</sup> 2020	Quin He, et al.	Un total de 43 cerdas, 22 de ellas llevaron una dieta basal (grupo control) y las restantes llevaron una dieta alta en donantes de grupos metilo.	<u>Suero y cordón umbilical:</u> hormonas <u>Calostro:</u> hormonas y composición <u>Musculo:</u> proteínas y ARN	Las muestras y los análisis se realizaron en las crías. El calostro se obtuvo de la leche materna.	El calostro del grupo experimental poseía una mayor concentración de proteínas. Además, la prolactina sérica fue mayor en las cerdas suplementadas que en las cerdas control, pero no hubo diferencias en la prolactina del calostro. El grupo control poseía menor concentración de SAM sérico. El grupo experimental tenía una mayor expresión de ARNm relacionados con la miogénesis
<sup>26</sup> 2020	Billie Jaye Brougham, et al.	Se seleccionaron 62 ovejas con mellizos, las cuales se dividieron en dos. El grupo control con dieta basal y el grupo experimental con suplementación de betaina (4g/día).	<u>Calostro:</u> IgG <u>Suero:</u> IgG, glucosa <u>Comportamiento de las crías:</u> comparación de partos entre ambos grupos...	Las muestras fueron extraídas de las crías. El calostro se extrajo de la leche materna.	El peso de los corderos del grupo experimental era mayor. Las IgG eran similares en ambos grupos. Los corderos primogénitos experimentales tenían niveles más altos de glucosa que los segundos corderos experimentales y los segundos corderos control tenían concentraciones más altas que los segundos corderos experimentales. La supervivencia fue similar.
<sup>27</sup> 2015	Yu Hu, et al.	Se dividieron aleatoriamente en dos grupos 140 huevos fertilizados. El grupo experimental recibió una dosis de 2,5 mg por huevo en un volumen de 100 µL.	<u>Suero:</u> colesterol total y aminoácidos libres <u>Hígado:</u> colesterol total y aminoácidos libres	Las muestras fueron extraídas de las crías.	La HMGCR y la ABCA1 aumentaron en el grupo experimental. <i>La inyección in ovo</i> de betaina aumentó significativamente el nivel de proteína de AHCYL1 El promotor CYP7A1 estaba significativamente hipermetilado y el promotor ABCA1 estaba significativamente hipometilado en el hígado de pollos tratados con betaina
<sup>28</sup> 2017	Abdulrahman A. Idriss et al.	Ciento cuarenta huevos fertilizados divididos en grupo control y grupo experimental. El segundo recibió 2.5 mg de betaina/huevo	<u>Hipotálamo:</u> ARN, colesterol total y libre.	Las muestras fueron extraídas de las crías.	El colesterol hipotalámico de los pollos suplementados era mayor, además, aumentó también la expresión de SREBP2 y HMGCR
<sup>29</sup> 2020	Abdulrahman A. Idriss et al.	Ciento cuarenta huevos fertilizados divididos en grupo control y experimental. El segundo recibió una dosis de 2.5 mg de betaina.	<u>Hipotálamo:</u> contenido de SAM y SAH <u>Suero:</u> colesterol total, LDL y HDL	Las muestras fueron extraídas de las crías.	El Grupo de betaina mostró un peso corporal menor y un contenido hipotalámico de colesterol menor. Todo ello en concordancia a los niveles de SREBP2 y HMGCR, que disminuyeron también. Se encontraron metilaciones en los genes afectados.

Ref. y año de publicación	Autores	Diseño Experimental			Resultados
		Modelo materno/paterno	Muestras utilizadas	Origen de las muestras	
<sup>30</sup> 2020	Yu Hu, et al.	Gallinas ponedoras de pluma amarilla (N=120) divididas en grupo control y grupo suplementado con betaína. Ambas llevaron la misma dieta. La suplementación de betaína fue añadida a un nivel del 0.5% de la dieta basal	<u>Hígado</u> : Análisis del ARN y colesterol <u>Plasma</u> : colesterol	Las muestras fueron extraídas de las crías.	La betaína aumento significativamente la expresión hepática de genes relacionados con la síntesis del colesterol (SREBP2 y HMGCR), tanto su ARN como su proteína. La suplementación materna con betaína aumentó significativamente el contenido de proteína hepática de BHMT. La DNMT1 también aumentó en del hígado de las crías del grupo experimental. Se encontró metilaciones en las islas CpG de los promotores de genes SREBP2, CYP7A1 y ACAT1
<sup>31</sup> 2017	Nannan Zhao, et al.	Ciento cincuenta ratas se dividieron aleatoriamente en dos grupos: grupo control con dieta basal y grupo experimental suplementado.	<u>Suero</u> : concentración de IGF1	Las muestras fueron extraídas de las crías.	El gen para la IGF1 hepático se encontraba hipermetilado en las crías
<sup>31</sup> 2018	Shu Yang, et al.	Cuarenta ratas hembra divididas en dos grupos: grupo control con dieta basal y grupo experimental con suplementación de betaína (10g/kg)	<u>Suero</u> : concentración de IGF2 <u>Hígado</u> : expresión de IGF2	Las muestras fueron extraídas de las siguientes dos generaciones de crías.	La betaína materna incrementó los niveles tanto séricos como hepáticos del IGF2
<sup>32</sup> 2019	Shu Yang, et al.	Cuarenta ratas hembra divididas en dos grupos: grupo control y grupo experimental con suplementación de betaína (10g/kg)	<u>Hígado</u> : expresión de IGF2	Las muestras fueron extraídas de las siguientes dos generaciones de crías..	Se detectaron hipometilaciones en los promotores del gen IGF2 en el grupo betaína
<sup>33</sup> 2020	Pouya Salahi, et al.	Treinta y dos ratas se dividieron en cuatro grupos: control, suplementación con betaína, gestación diabética y gestación diabética más suplementación con betaína.	<u>Sangre</u> : hemoglobina y hemoglobina glicosilada y marcadores de estrés oxidativo	Las muestras se tomaron tanto de las madres como de las crías	La suplementación mejoró la glucemia en ayunas y ayudó a la pérdida de peso corporal. La hemoglobina glicosilada disminuyó en madres con diabetes que habían sido suplementadas. La suplementación mejoró el equilibrio redox.
<sup>34</sup> 2020	Yang Yang, et al.	Cuarenta ratas madres se dividieron en dos grupos: el control y el de intervención. El segundo recibió una cantidad de betaína de 10g/kg.	<u>Hipocampo</u> : Análisis del ARN y proteínas	Las muestras se extrajeron de las siguientes dos generaciones de crías.	La betaína ejerce un efecto transgeneracional en la expresión de distintos genes (genes del IGF-2/IGBP2) en el hipocampo mediante hipometilaciones.
<sup>35</sup> 2018	Yaelle Joselit, et al.	Los ratones se dividieron en 4 grupos: dieta control sin suplementación, dieta control con suplementación, dieta alta en grasa sin suplementación y dieta alta en grasa con suplementación.	<u>Placenta</u> : triglicéridos <u>Suero materno</u> : insulina, triglicéridos <u>Hígado</u> : Análisis del ARN	Las muestras fueron extraídas de las crías y las madres.	La suplementación de betaína previno el sobrecrecimiento fetal y placentario y disminuyeron los transportadores de glucosa y ácidos grasos. También se redujo el IGF2.

Ref. y año de publicación	Autores	Diseño Experimental			Resultados
		Modelo materno/paterno	Muestras utilizadas	Origen de las muestras	
<sup>36</sup> 2021	Hannah L Morgan, et al.	Ratones macho alimentados con una dieta proteica control o una dieta isocalórica baja en proteínas o una dieta isocalórica baja en proteínas y suplementación de donantes de grupos metilo. Estos fueron apareados	<u>Placenta</u> : morfología, glucógeno, ácidos grasos totales, ARN placentario y expresión génica.	Las muestras fueron extraídas de las crías y las madres.	La dieta baja en proteínas se asoció con un mayor peso del feto. Las placentas del grupo con suplemento poseían un área del corion aumentada y una expresión reducida del DNMT3B en la placenta.
<p><b>Tabla 2.</b> Recopilación de estudios preclínicos en distintos modelos animales. Los colores se alternan dividiendo los distintos modelos animales que se han encontrado. Los estudios que hayan sido representados con el mismo color habrán sido realizados con el mismo modelo animal. Dentro de cada grupo todos los artículos han sido ordenados por fecha de publicación, comenzando por el más antiguo. El nombre completo de cada gen se encuentra en el apartado “abreviaturas”.</p>					

Además de estudios de intervención también hay artículos científicos de interés observacionales, de revisión, etc. Estos se encuentran en la siguiente tabla (**Tabla 3**).

Ref. y año de publicación	Autores	Descripción general	Conclusiones/Resultados
<sup>17</sup> 2018	Paula Dominguez-Salas, et al.	Artículo de revisión sobre el conocimiento hasta la fecha (2011) de los cambios epigenéticos inducidos por donantes y cofactores de grupos metilo que participan en el metabolismo de un carbono. El artículo de revisión se centra concretamente en los efectos de la dieta materna en el descendiente.	La evidencia de cambios epigenéticos tempranos inducidos por la dieta en humanos es escasa. Se necesitan estudios para examinar el impacto real de la disponibilidad de nutrientes maternos en la metilación del ADN del feto en desarrollo.
<sup>6</sup> 2011	Sara Pauwels, et al.	Estudio observacional realizado en humanos. Se evaluó la ingesta materna de donantes de grupos metilo (folato, betaína, ácido fólico) a través de la dieta y suplementación (ácido fólico) en relación con el ADN de las células epiteliales bucales para los genes <i>IGF2</i> , <i>DMR</i> , <i>DNMT1</i> y <i>RXRA</i> en <i>bebés de seis meses por medio de pirosecuenciación</i> . <i>Además, se determinó el efecto de la colina materna durante la lactancia en la metilación del ADN bucal.</i>	La ingesta de donantes de grupos metilo en periodo periconcepcional se asoció con metilaciones en genes relacionados con el crecimiento ( <i>IGF2</i> y <i>DMR</i> ), el metabolismo ( <i>RXRA</i> ) y el control del apetito ( <i>LEP</i> ). La asociación para la betaína materna antes del embarazo y la metilación del gen <i>RXRA</i> fue positiva.
<sup>37</sup> 2021	Silvia Ribo, et al.	Estudio observacional en el que se analizó leche materna humana. Se analizó la cantidad de donadores de grupos metilo (colina, betaína, metionina, SAM, SAH y cistationina) que poseía cada leche. A los descendientes se les realizó un análisis de la microbiota intestinal.  El estudio preclínico en ratones dónde se analizó la cantidad de donadores de grupos metilo la leche materna tras haber sido suplementados. A las crías se les realizó un análisis de la microbiota intestinal.	Una mayor ingesta de betaína durante la lactancia aumentó el contenido de la misma en la leche materna y se asoció a una menor adiposidad y una mejor homeostasis de la glucosa en la edad adulta (ratones). Se dio un aumento de la bacteria <i>Akkermansia spp.</i> en el intestino y de las células calciformes intestinales (humanos y ratones).
<p><b>Tabla 3.</b> Estudios relacionados con la suplementación materna de betaína y el efecto en la descendencia. Los colores de las filas han sido seleccionados para dividir las distintas intervenciones que se han encontrado. En primer lugar se encuentra un estudio de revisión, en azul un estudio observacional y finalmente un estudio que combina un modelo observacional y uno preclínico,</p>			

Finalmente, la última tabla de resultados recopila los distintos artículos sobre los mecanismos epigenéticos y los genes afectados o sobre los efectos de la betaína sobre la homocisteína u otro participante del ciclo de un carbono. Es decir, sobre los efectos de la betaína en los otros componentes del ciclo de un carbono. A pesar de que gran parte de los artículos que han sido recopilados en esta tabla son de revisión u observacionales se ha decidido separarlos de la **Tabla 3** ya que lo que se analiza en cada uno de ellos es distinto. Es decir, los estudios de la tabla anterior tratan sobre los efectos de la suplementación de betaína de forma general (metabolismo lipídico, metabolismo glucémico, etc). Estos, en cambio, tratan de los efectos de la betaína en la tHcy y a nivel epigenético.

Ref.	Autores	Descripción general	Genes implicados y mecanismos/ Repercusión de la betaína	Conclusiones/Resultados
<sup>12</sup>	2005 Magne Ueland, et al.	<i>Review</i> sobre la betaína en el que se explica su efecto en los lípidos séricos, su determinación en la orina, sus funciones y metabolismo en mamíferos y los efectos de la suplementación en la homocisteína	Los niveles de homocisteína son importantes en el desarrollo de enfermedades cardiovasculares.	La suplementación de betaína puede ayudar a mantener unos niveles de homocisteína adecuados. Parece que la suplementación incrementa los niveles de colesterol. Se necesitan más estudios que traten su efecto en relación con distintas enfermedades.
<sup>13</sup>	2005 Velzing-Aarts, et al.	Estudio observacional realizado en humanos. Se recogieron muestras sanguíneas de madres durante la gestación para observar la relación de la betaína y la colina con la homocisteína.	La colina plasmática aumentó durante la gestación. La betaína, en cambio, disminuyó en la primera parte de la gestación. La menor concentración de homocisteína se alcanzó a mediados del segundo trimestre.	La betaína es un predictor de la homocisteína durante el embarazo.
<sup>8</sup>	2006 Atkinson, et al.	Estudio <i>crossover</i> aleatorizado. 8 varones consumieron una dieta rica en betaína o un suplemento durante 14 días. Se recogieron muestras de orina y sanguíneas en ayunas. Se midió: betaína, dimetilglicina, homocisteína en suero/ betaína, dimetilglicina y creatina en orina.	Los niveles plasmáticos de betaína aumentaron. Ambos grupos disminuyeron los niveles de homocisteína una carga de metionina. Este efecto fue mayor con la suplementación de betaína.	La betaína tanto dietética como suplementaria aumentan las concentraciones de betaína de forma similar.
<sup>16</sup>	2009 Lawson-Yuen, et al.	Minireview del uso de la betaína como tratamiento para la elevación de la homocisteína. Se recoge información sobre la betaína, sus efectos clínicos, trastornos relacionados con la remetilación, complicaciones en la terapia y la hiperhomocistinemia.	La mayor característica de los pacientes con homocistinuria son las complicaciones vasculares. El tratamiento con betaína puede reducir la probabilidad de dichas complicaciones ya que decrecerán los niveles plasmáticos de homocisteína,	Los tratamientos con betaína <i>a priori</i> son seguros, sin embargo, habría que observar la presencia de alguna posible mutación relacionada con la metionina adenosil transferasa o MAT.
<sup>10</sup>	2010 Lever, et al.	<i>Review</i> sobre las funciones de la betaína y su rol en la salud/enfermedad. Concretamente en la obesidad y el metabolismo lipídico, el síndrome metabólico y la diabetes y las enfermedades cardiovasculares. también trata la importancia de este compuesto durante la gestación y el desarrollo.	La betaína normalmente es utilizada para la oxidación de la colina. La colina en el periodo fetal es fundamental para un neurodesarrollo óptimo.	En el embarazo aumenta la demanda de betaína, por lo que en caso de déficit de betaína o pérdidas anormales de betaína (orina) se recomienda controlar los niveles.
<sup>14</sup>	2013 Fernandez-Roig, et al.	El objetivo fue analizar como el estado de folato afecta a la colina/betaína/dimetilglicina. Para ello se midió el folato, la cobalamina, la betaína, la colina libre, la homocisteína total y la dimetilglicina en madres durante la gestación.	La betaína plasmática disminuyó en el embarazo y la dimetilglicina, en cambio, aumentó. Niveles bajos de folato se asocian con una mayor relación de dimetilglicina/folato	Niveles bajos de folato aumentan la reducción de la betaína. Durante el embarazo, el aumento de dimetilglicina refuerza la asociación entre la betaína y la homocisteína.

Ref.	Autores	Descripción general	Genes implicados y mecanismos/ Repercusión de la betaina	Conclusiones/Resultados	
<sup>9</sup>	2013	Obeid, et al.	<i>Review</i> sobre los donadores de grupos metilo (folato, betaina, colina) y el metabolismo en una dieta baja en metilos	La hipometilacion está relacionada con trastornos del metabolismo energético. Muchos efectos pueden paliarse con la betaina.	Los cambios metabólicos en las células se reflejan en los niveles de homocisteína total
<sup>6</sup>	2016	Pauwels, et al.	Estudio observacional en humanos. Se reclutaron a 148 mujeres en periodo de gestación a las que se les recogieron muestras sanguíneas para observar la progesterona y el estradiol. también se analizó la metilación del ADN sanguínea para observar asociaciones con la ingesta de donantes de grupos metilo	La metilacion global del ADN alcanzó el punto álgido durante las semanas 18-22 de gestación. La ingesta de colina y betaina se asoció negativamente con la hidroximetilación en las primeras etapas de gestación.	En general, la metilación del ADN fue mayor en mujeres con una mayor ingesta de donadores de grupos metilo
<sup>38</sup>	2017	Pauwels, et al.	Estudio observacional realizado en humanos. Se evaluó el efecto de la dieta (la ingesta de donantes de grupos de metilo) y la suplementación materna (ácido fólico) sobre el descendiente. Más concretamente como afectaba a los mecanismos epigenéticos de la descendencia.	Se analizaron de manera específica los siguientes genes de la descendencia: IGF2 DMR, DNMT1, LEP y RXRA. Además, se analizó la metilación de la sangre del cordón umbilical.	La betaina únicamente se asocia con los niveles de LEP en la sangre del cordón umbilical. A mayor cantidad parece aumentar las metilaciones de este gen.

**Tabla 4.** En blanco se han recopilado los estudios relacionados con la repercusión clínica de la betaina en población general y durante la gestación. En azul se encuentran los artículos que únicamente abordan los mecanismos epigenéticos y los genes que se ven afectados por la suplementación de los donantes de grupos metilo. Dentro del mismo grupo (los del mismo color), los artículos han sido ordenados por fecha de publicación comenzando por los artículos más antiguos.  
*El nombre completo de cada gen se encuentra en el apartado "abreviaturas".*

## 8. DISCUSIÓN

Los efectos a nivel epigénético en la descendencia tras la suplementación materna de donadores de grupos metilo y, más concretamente, de betaína parecen no estar demasiado claros aún<sup>4</sup>. No obstante, como se puede observar tanto en las **Tablas 2 y 3** como en el **Anexo I**, se han realizado estudios al respecto en modelos muy diversos como “gallina”, “cordero” y “cerdo”<sup>21-29</sup>, yendo más allá de los típicos estudios experimentales en “ratas” y “ratones”<sup>30,32,34-36,39</sup>.

En la introducción se menciona como la betaína tiene cierta relación con los niveles de homocisteína<sup>6,8</sup>. Niveles bajos de betaína mantendrán los niveles de homocisteína elevados, lo que puede llegar a suponer distintos eventos cardiovasculares relacionados con un incremento en la homocistinuria o trastornos relacionados con la hiperhomocisteinemia<sup>16</sup>.

Cabe recordar que en el embarazo los niveles de homocisteína descienden significativamente. Además, es interesante mencionar que esta reducción de los niveles de homocisteína puede estar presente por el aumento de ciertas hormonas en este periodo o por el aumento de ciertos donadores de grupos metilo como la betaína<sup>13,14</sup>.

La betaína, como se detallará en los siguientes apartados, parece tener relación con enfermedades en la descendencia como las cardiovasculares y enfermedades relacionadas con el metabolismo lipídico, diabetes y la microbiota entre otros<sup>23,27,29,33,37</sup>.

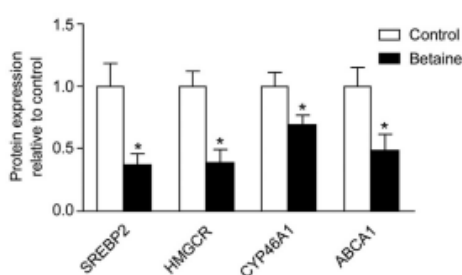
### El metabolismo lipídico

La betaína es considerada un compuesto lipotrófico capaz de afectar al metabolismo lipídico<sup>9</sup>. La suplementación de betaína durante el embarazo puede suponer metilaciones en el descendiente en genes lipogénicos hepáticos<sup>22</sup>. La hipometilación en ciertos genes se relaciona con enfermedades del metabolismo energético<sup>9</sup>. Mediante un estudio realizado en cerdos se ha observado como la suplementación disminuye la expresión de genes lipogénicos hepáticos y reduce los niveles hepáticos de triglicéridos. En las crías de cerdo recién nacidas se reportaron unos niveles más bajos de los genes proteína de unión al elemento de respuesta de esteroides (*SREBPC por sus siglas en inglés*), sintetasa de ácidos grasos (*FAS en inglés*) y esteroil-CoA desaturasa (*SCD en inglés*). Cabe destacar que las crías de las madres que habían sido suplementadas poseían niveles más bajos de cortisol, lo que se asoció a su vez a una trigliceridemia y niveles séricos de ácidos grasos libres no alterados<sup>22</sup>.

Por otro lado, estudios realizados en el mismo modelo animal reportan no observar alteraciones significativas en el colesterol LDL y HDL sérico entre el grupo control y las crías del grupo experimental que había sido suplementado con betaína en

el periodo de gestación. Sin embargo, los genes envueltos en la síntesis *de novo* del colesterol como la HMG-CoA reductasa (*HMGCR*) se encontraban en concentraciones bajas en las crías del grupo experimental<sup>21</sup>.

Los cambios a nivel del metabolismo lipídico no se han reportado solamente en estudios experimentales realizados en cerdos, es un hecho presente también en gallinas. La inyección de betaína *in ovo* tuvo como consecuencia una disminución en la expresión de genes hipotalámicos como el *SREBP2*, *HMGCR*, colesterol-24-hidroxilasa (*CYP46A1*) y la subfamilia A de casetes de unión a ATP, miembro 1 (*ABCA1*) (**Figura 5**). Esta disminución se reportó en la segunda generación de crías, por lo que los efectos epigenéticos provocados por la suplementación con betaína podrían heredarse de forma transgeneracional<sup>26,40</sup>.



**Figura 5.** Estudio sobre los efectos de la inyección de betaína *in ovo* (modelo: gallinas). Cambió la expresión de distintas proteínas relacionadas con el metabolismo lipídico. En negro se encuentra representado la segunda generación de crías pertenecientes al grupo experimental. En blanco se encuentra la segunda generación del grupo control. Como se puede observar las crías del grupo experimental poseen una disminución significativa de los niveles de dichas proteínas con un P-valor inferior al 0.05<sup>26</sup>.

Tras mencionar diversos genes que participan en el metabolismo lipídico, es de interés conocer realmente que función tienen y qué significancia pueden tener, por tanto, los resultados obtenidos. La enzima *HMGCR* es la principal reguladora de la síntesis de colesterol, la inhibición de la misma dará lugar a una menor producción de colesterol endógeno. Cuando los niveles de colesterol son bajos, la *SREPB* es capaz de migrar al núcleo de la célula para activar el metabolismo anabólico del colesterol<sup>41</sup>. El gen *fas* participa en procesos apoptóticos en la señalización celular e implicado en la aterosclerosis<sup>42,43</sup>. El *cyp46a1* es un gen involucrado en la síntesis de colesterol, esteroides y otros lípidos; por tanto, su disminución provocará una disminución de la síntesis del colesterol endógeno<sup>44</sup>. Uno de los principales reguladores de la lipoproteína de alta densidad (HDL) es el *abca1*<sup>45</sup>.

Resumiendo, independientemente del modelo animal utilizado en los estudios con suplementación materna de betaína disminuye la síntesis endógena de colesterol



por medio de mecanismos epigenéticos en los cuales se dan metilaciones en los promotores de los genes implicados<sup>21,26-29</sup>.

Además, la betaína no únicamente tiene importancia en modelos en los que las dietas han sido *estándar*, sino que también es fundamental para paliar los efectos de una dieta alta en grasas no aumentando los niveles de colesterol<sup>35</sup>. Uno de sus posibles mecanismos podría ser el favorecer la síntesis de carnitina. De esta manera aumentaría el transporte de ácidos grasos de cadena larga a la mitocondria para ser oxidados<sup>9</sup>.

### **La glucemia y el metabolismo de los carbohidratos**

La betaína interactúa en el metabolismo de la glucosa incrementando la fosforilación del sustrato de receptor de glucosa 1 (IRSI). Consecuentemente, aumenta el transporte de glucosa, la síntesis proteica y de glucógeno. Además, se inhibirá la gluconeogénesis y la lipólisis en el hígado<sup>40</sup>.

En torno al 20% de las personas con diabetes mellitus excretan grandes cantidades de betaína por la orina a pesar de que la concentración en el plasma se mantenga normal. En esta población sería de interés la suplementación de betaína para mejorar la sintomatología<sup>10</sup>.

Los estudios sobre la suplementación materna de betaína durante la gestación y la lactancia principalmente se centran en los efectos sobre la hormona denominada factor de crecimiento insulínico (IGF en inglés)<sup>23,24,30-34</sup>. Es un componente importante en la señalización de la insulina que, además, controla el crecimiento somático ya que mantiene el equilibrio entre la apoptosis y la proliferación celular<sup>31</sup>. La suplementación parece dar lugar a metilaciones en el promotor del gen que codifica para la IGF tanto en la madre como en las siguientes dos generaciones<sup>30,34</sup>.

Sin embargo, dependiendo del tipo de modelo animal y de las concentraciones de betaína utilizadas los resultados para la IGF varían ingentemente. La asociación sobre la suplementación y los niveles de IGF puede ser positiva, negativa o incluso no haber ningún tipo de asociación. Por ende, obtener unas conclusiones claras sobre el verdadero efecto de la betaína es complicado<sup>23,24,30-34</sup>.

### **El metabolismo proteico**

Una ingesta materna adecuada de donantes de grupos metilo es fundamental para el desarrollo de los órganos en la descendencia. La suplementación materna de donadores de grupos metilo aumenta las concentraciones de las hormonas Triyodotironina (T3) y Tiroxina (T4) en el calostro. Además, los niveles séricos de IGF-1, T3 y T4, aumentaron significativamente en las crías de cerdo<sup>24</sup>. No obstante, como se menciona en el apartado anterior, el efecto de la betaína sobre la IGF no está claro<sup>23,24,30-34</sup>.

La betaína parece ser de gran importancia en la síntesis proteica cuando se produce estrés osmótico. Ya que en este estado se disminuye la síntesis de proteínas y la betaína favorece el correcto ensamblaje del complejo ribosomal 43S. El correcto ensamblaje es fundamental para mantener la síntesis, por tanto, se podría decir que la betaína fomenta la síntesis proteica cuando existe estrés osmótico<sup>40</sup>.

### **El desarrollo fetal**

El estado de salud de la madre afecta directamente al desarrollo del feto, para que este último sea óptimo la gestante deberá asegurarse que se encuentra en un estado metabólico óptimo. Alteraciones como la diabetes ponen en riesgo la salud del feto<sup>25,33,46</sup>. Durante el periodo de gestación parece que la demanda de betaína aumenta. Una de las funciones de la betaína es la participación en la oxidación de la colina. La colina es un donante de grupos metilo necesario para un neurodesarrollo óptimo del feto durante la gestación<sup>10</sup>. Mencionar que los niveles de betaína en la madre durante la gestación descienden hasta la semana 24<sup>6,10,13,14,24</sup>. Como en ciertas patologías relacionadas con el metabolismo lipídico o el metabolismo de los carbohidratos las pérdidas de betaína por vía urinaria son muy habituales<sup>10,33,35</sup>, se recomienda realizar un seguimiento de las concentraciones de este compuesto en la madre para prevenir posibles afecciones en el descendiente<sup>10</sup>.

Más allá del estado nutricional de la gestante, también será de gran importancia el padecer ciertas enfermedades. En la diabetes gestacional, por ejemplo, se transmite demasiada glucosa al feto mediante la placenta dando lugar a un sobrecrecimiento fetal<sup>46</sup>. Para observar el posible efecto de la betaína en el desarrollo fetal con madres diabéticas se realizó un estudio en el que se dividió a la población en cuatro grupos de forma aleatoria. Existía un grupo control, otro grupo con suplementación de betaína, un tercer grupo con diabetes gestacional y, finalmente, un grupo con suplementación de betaína y diabetes gestacional. La suplementación de betaína mejoró la glucemia en ayunas y la hemoglobina glicosilada de las ratas gestantes. Los biomarcadores de estrés oxidativo eran menores en el grupo con diabetes y betaína que en el grupo que únicamente tenía diabetes<sup>33</sup>. La suplementación de betaína parece también normalizar el crecimiento fetal en la diabetes gestacional y la expresión de genes angiogénicos parece ser mínimamente alterada<sup>46</sup>.

Desde otra óptica, la betaína parece tener cierta influencia en la supervivencia postnatal en corderos. Se concluyó que las crías que pertenecían al grupo experimental tenían un mayor peso corporal en el momento del destete y la tasa de supervivencia fue más alta<sup>25</sup>.

La IGF es de gran importancia para el crecimiento fetal. El crecimiento es un proceso controlado por el complejo insulina/IGF. Los estudios basados en la suplementación materna de betaína en ratones muestran una ligera disminución en los niveles de IGF en el hipocampo por consecuencia de metilaciones en el promotor del gen que lo codifica. Por ello, en las crías de las dos siguientes generaciones se reportan un menor peso al nacer y un crecimiento retardado<sup>34</sup>.

### **La microbiota**

Existe un extenso número de publicaciones mostrando lo comprometidas que son las primeras etapas de la vida para el posible desarrollo de enfermedades en el futuro y su posible relación con la modulación de la microbiota. Muchas enfermedades actuales poseen cierta relación con la microbiota intestinal. Se realizó un estudio en el que se observaba la posible relación entre la microbiota intestinal y la concentración de betaína de la leche materna en humanos. Este concluyó que la leche materna que poseía más betaína estaba relacionada con una mayor cantidad de *Akkermansia spp.* en el intestino del bebé. Una gran cantidad de *Akkermansia spp.* en ratones parece dar lugar a una menor inflamación intestinal, por lo que podría ser beneficiosa también para los humanos. Además, tratamientos con esta bacteria administrados a ratones parecen dar lugar a una ligera resistencia a la ganancia de peso y un mejor metabolismo de la glucosa. Dicho esto, una cantidad de betaína alta en la leche materna se asocia a una menor susceptibilidad del descenciente a ciertas enfermedades metabólicas<sup>37</sup>.

La modulación de la microbiota intestinal y, concretamente, el aumento de la *Akkermansia muciniphila* es de gran importancia para un estado óptimo de salud. Se ha comprobado en ratones que un aumento de esta variedad bacteriana favorece los efectos antidiabéticos de la metformina, mejora la tolerancia a la glucosa y atenúa la inflamación del tejido adiposo visceral<sup>47</sup>. Asimismo, la administración de *A. muciniphila* a ratones obesos durante cuatro semanas mostró una mejora del metabolismo lipídico y la función de la barrera intestinal<sup>48</sup>.

### **Epigenética**

Los mecanismos epigenéticos de la betaína pueden darse en genes con implicaciones muy diversas en el metabolismo<sup>17,21</sup>. Respecto a la metilación global del ADN, la suplementación de betaína, colina y metionina antes y durante el embarazo parece dar lugar a un menor nivel de metilación el primer trimestre. El segundo y el tercer trimestre, en cambio, en el grupo suplementado aumenta la metilación global del ADN<sup>6</sup>. La ingesta materna de betaína se relaciona con un mayor nivel de metilación en el ADN bucal de la descendencia y en la sangre del cordón umbilical<sup>8,39</sup>. En concreto, la suplementación

de betaína aumenta los niveles de metilación del gen de la leptina (*lep*) y el gen de la enzima ADN (citosina-5)metiltransferasa-1 (*dnmt1*)<sup>8</sup>.

Desde otra óptica, estudios en los cuales se suplementó a la madre con betaína durante la gestación se observaron cambios epigenéticos en los genes que participan en el metabolismo lipídico de las crías como el *HMGCR*. En este gen se reportó metilaciones en las islas CpG del promotor dando lugar a una menor expresión hepática de este gen y, por ende, una menor síntesis de colesterol *de novo* endógena<sup>21</sup>. La suplementación ha desvelado una disminución de la expresión de proteínas factor nuclear- $\kappa\beta$  (NF- $\kappa\beta$ ), "caja del grupo de alta movilidad-1 (HMGB1 por sus siglas en inglés) y receptor de peaje-4 (TLR4) en ratas con dietas altas en grasa e hipermetilaciones en el promotor de la receptor activado por el proliferador de peroxisomas- $\alpha$  (*PPAR $\alpha$* ) dando lugar a una deficiencia de apolipoproteína E. La *PPAR $\alpha$*  es fundamental para activar el catabolismo de los ácidos grasos, por lo que este proceso se vería afectado<sup>40</sup>.

En cuanto a los demás componentes del ciclo de un carbono, la suplementación de betaína en cerdos durante la gestación no afectó a los niveles hepáticos de SAH en las crías. En cambio, la ratio de SAM a SAH si se vio incrementado significativamente por el aumento de SAM debido a ciertas metilaciones en genes que codifican enzimas relacionadas con la producción de SAM<sup>22</sup>.

### **Interacción con los niveles de homocisteína**

Niveles altos de homocisteína total en sangre son asociados con, entre otras afecciones, mayor riesgo de enfermedad cardiovascular<sup>12,16</sup>. La suplementación de betaína y colina parecen ser efectivas para disminuir sus niveles en la población general. Además, podría ser útil en pacientes con enfermedad renal por la gran cantidad excretada vía urinaria de homocisteína<sup>12</sup>.

Durante el embarazo, como se ha mencionado anteriormente, la demanda de betaína aumenta. Junto a la colina, son dos compuestos que cuyos niveles deberían de seguir un control<sup>13</sup>. Además, cabe recordar que la asociación ente la betaína y la homocisteína es inversa, es decir, cuando suben los niveles de betaína en plasma se reducen los de la homocisteína y cuando los niveles de betaína descienden aumentan los de homocisteína<sup>8,10,13,14,16,40</sup>. Los niveles de betaína pueden descender por una baja disponibilidad de folato, dando lugar a su vez a un aumento de dimetilglicina<sup>14</sup>.

Los distintos componentes del ciclo de un carbono están relacionados entre sí y la ausencia de uno se puede compensar. En cualquier caso, el metabolismo celular se ve afectado por niveles altos de homocisteína, por lo que habría que mantenerlos estables<sup>9</sup>.

### **Limitaciones y fortalezas de los estudios analizados**

Los análisis globales de las metilaciones del ADN deberían de tener una perspectiva de futuro. Estudios en los que se analizan las metilaciones del ADN en humanos valoran la posibilidad de que aquellas metilaciones que se dan en la época perinatal se mantengan en la edad adulta. No obstante, no hay estudios al respecto <sup>6</sup>. Más estudios en mamíferos podrían ayudar a dilucidar cuales son los mecanismos epigenéticos y los genes implicados. También sería interesante observar el efecto de la suplementación de betaína a nivel epigenético en distintas patologías y en dietas no muy recomendables a nivel nutricional<sup>40</sup>.

Los estudios con varias generaciones en humanos serían muy costosos y de un seguimiento demasiado extenso, por lo que hay más probabilidades de perder datos en el transcurso del tiempo<sup>34</sup>. Por ello, diversos estudios sobre la betaína han sido realizados también en modelos celulares, pero ello que dificulta aún más la extrapolación o el conseguir los mismos resultados en cualquier modelo animal y, concretamente, en humanos<sup>46</sup>. Además, hay estudios en animales que analizan más de una generación para observar de esta manera si los cambios epigenéticos son heredables. Sería de interés realizar más en distintos modelos animales o incluso en humanos para concluir si son rasgos heredables<sup>32</sup>.

## 9. RECAPITULACIÓN Y CONCLUSIONES

El mundo de la epigenética avanza y comienza a abarcar distintos campos. La betaína es de los donadores de grupos metilo menos estudiados hasta la fecha, aunque con el paso del tiempo se está convirtiendo en un compuesto de gran interés.

Tras analizar los artículos presentes en este trabajo el resultado más destacable es la gran importancia que tiene en la época perinatal. Este es un momento fundamental para la programación metabólica. Además, es un compuesto capaz de causar efecto es vías metabólicas muy distintas por medio de los mecanismos epigenéticos. Entre los efectos más estudiados de la betaína está la interacción con el metabolismo lipídico y energético.

Diversos artículos mencionan la complejidad del ambiente y su repercusión en la programación metabólica. Las concentraciones de betaína forman parte de ese grupo de factores y características denominado ambiente. Es por ello por lo que valorar y conseguir unas conclusiones claras sobre el efecto de la betaína en los mecanismos epigenéticos en la época perinatal es muy complejo. La complejidad aumentaría de forma exponencial si se tienen presente todos los factores ambientales a los que esta expuesta una persona y su descendencia, ya que la descendencia es capaz de heredar metilaciones en ciertas regiones de distintos genes.

Los resultados obtenidos respecto al efecto de betaína han sido positivos, neutros o incluso negativos según el modelo animal utilizado, la concentración de betaína utilizada en la suplementación y los parámetros analizados. Una dificultad añadida a la hora de establecer unas conclusiones generales es que, si bien parece interesante observar el efecto en distintos modelos animales, la comparación entre ambas especies es muy compleja y pueden llegar a no ser comparables.

Un porcentaje alto de los estudios analizados concluyen comentando la necesidad de realizar nuevos estudios al respecto. Algunos contemplan la necesidad de centrarse en el efecto sobre un gen en concreto, otros, en cambio, mencionan que sería interesante observar los efectos a largo plazo para obtener una visión más global. Sería importante adoptar o ampliar una nueva perspectiva sobre la betaína, que vaya más allá de los mecanismos epigenéticos, y que podría llegar a ser interesante, como los nuevos avances en torno a su efecto en la microbiota intestinal. Además, para finalizar, si bien los artículos mencionan la interacción de este nutriente y sus efectos en el metabolismo, ninguno de ellos muestra una asociación clara. Por ello, que sí que parece tener beneficios, pero no se conocen realmente en profundidad ni sus mecanismos ni sus efectos.

## 10. BIBLIOGRAFIA

1. The Forefront of genomics. NIH. Genome. <https://www.genome.gov/genetics-glossary/Genome>.
2. Lindblad-Toh, K. What animals can teach us about evolution, the human genome, and human disease. *Upsala Journal of Medical Sciences* **125**, 1 (2020).
3. The Forefront of genomics. NIH. Epigenetics. <https://www.genome.gov/genetics-glossary/Epigenetics>.
4. Dominguez-Salas, P., Cox, S. E., Prentice, A. M., Hennig, B. J. & Moore, S. E. Maternal nutritional status, C(1) metabolism and offspring DNA methylation: a review of current evidence in human subjects. *Proc Nutr Soc* **71**, 154–165 (2012).
5. Fatemi, M. *et al.* Footprinting of mammalian promoters: use of a CpG DNA methyltransferase revealing nucleosome positions at a single molecule level. *Nucleic Acids Res* **33**, (2005).
6. Pauwels, S. *et al.* Maternal Methyl-Group Donor Intake and Global DNA (Hydroxy)Methylation before and during Pregnancy. *Nutrients* **8**, (2016).
7. Proceso de metilación del ADN. | Download Scientific Diagram. [https://www.researchgate.net/figure/Figura-3-Proceso-de-metilacion-del-ADN\\_fig2\\_349608233](https://www.researchgate.net/figure/Figura-3-Proceso-de-metilacion-del-ADN_fig2_349608233).
8. Atkinson, W. *et al.* Dietary and supplementary betaine: effects on betaine and homocysteine concentrations in males. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* **19**, 767–773 (2009).
9. Obeid, R. The metabolic burden of methyl donor deficiency with focus on the betaine homocysteine methyltransferase pathway. *Nutrients* **5**, 3481–3495 (2013).
10. Lever, M. & Slow, S. The clinical significance of betaine, an osmolyte with a key role in methyl group metabolism. *Clin Biochem* **43**, 732–744 (2010).
11. Zhang, N. Epigenetic modulation of DNA methylation by nutrition and its mechanisms in animals. *Animal Nutrition* **1**, 144–151 (2015).
12. Ueland, P. M., Holm, P. I. & Hustad, S. Betaine: a key modulator of one-carbon metabolism and homocysteine status. *Clin Chem Lab Med* **43**, 1069–1075 (2005).
13. Velzing-Aarts, F. v. *et al.* Plasma choline and betaine and their relation to plasma homocysteine in normal pregnancy. *Am J Clin Nutr* **81**, 1383–1389 (2005).
14. Fernández-Roig, S. *et al.* Low folate status enhances pregnancy changes in plasma betaine and dimethylglycine concentrations and the association between betaine and homocysteine. *Am J Clin Nutr* **97**, 1252–1259 (2013).
15. S, P. *et al.* Maternal intake of methyl-group donors affects DNA methylation of metabolic genes in infants. *Clin Epigenetics* **9**, (2017).
16. Lawson-Yuen, A. & Levy, H. L. The use of betaine in the treatment of elevated homocysteine. *Mol Genet Metab* **88**, 201–207 (2006).

17. Dominguez-Salas, P., Cox, S. E., Prentice, A. M., Hennig, B. J. & Moore, S. E. Maternal nutritional status, C(1) metabolism and offspring DNA methylation: a review of current evidence in human subjects. *Proc Nutr Soc* **71**, 154–165 (2012).
18. folate - Search Results - PubMed. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=folate>.
19. betaine - Search Results - PubMed. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=betaine>.
20. Liberati, A. *et al.* The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. *BMJ* **339**, (2009).
21. Cai, D. *et al.* Maternal dietary betaine supplementation modifies hepatic expression of cholesterol metabolic genes via epigenetic mechanisms in newborn piglets. *Br J Nutr* **112**, 1459–1468 (2014).
22. Cai, D. *et al.* Gestational dietary betaine supplementation suppresses hepatic expression of lipogenic genes in neonatal piglets through epigenetic and glucocorticoid receptor-dependent mechanisms. *Biochim Biophys Acta* **1861**, 41–50 (2016).
23. Cai, D. *et al.* Betaine supplementation in maternal diet modulates the epigenetic regulation of hepatic gluconeogenic genes in neonatal piglets. *PLoS One* **9**, (2014).
24. He, Q. *et al.* Maternal Methyl-Donor Micronutrient Supplementation During Pregnancy Promotes Skeletal Muscle Differentiation and Maturity in Newborn and Weaning Pigs. *Front Nutr* **7**, (2020).
25. Brougham, B. J. *et al.* Maternal Supplementation with Dietary Betaine during Gestation to Improve Twin Lamb Survival. *Animals (Basel)* **10**, 1–14 (2020).
26. Hu, Y. *et al.* In Ovo injection of betaine affects hepatic cholesterol metabolism through epigenetic gene regulation in newly hatched chicks. *PLoS One* **10**, (2015).
27. Idriss, A. A. *et al.* Prenatal betaine exposure modulates hypothalamic expression of cholesterol metabolic genes in cockerels through modifications of DNA methylation. *Poult Sci* **96**, 1715–1724 (2017).
28. Idriss, A. A. *et al.* Fetal betaine exposure modulates hypothalamic expression of cholesterol metabolic genes in offspring cockerels with modification of promoter DNA methylation. *Poult Sci* **99**, 2533–2542 (2020).
29. Hu, Y. *et al.* Maternal betaine supplementation decreases hepatic cholesterol deposition in chicken offspring with epigenetic modulation of SREBP2 and CYP7A1 genes. *Poult Sci* **99**, (2020).
30. Zhao, N., Yang, S., Hu, Y., Dong, H. & Zhao, R. Maternal betaine supplementation in rats induces intergenerational changes in hepatic IGF-1 expression and DNA methylation. *Mol Nutr Food Res* **61**, (2017).
31. Yang, S. *et al.* Mitotically Stable Modification of DNA Methylation in IGF2/H19 Imprinting Control Region Is Associated with Activated Hepatic IGF2 Expression in Offspring Rats from Betaine-Supplemented Dams. *J Agric Food Chem* **66**, 2704–2713 (2018).



32. Yang, S. *et al.* Grandmaternal betaine supplementation enhances hepatic IGF2 expression in F2 rat offspring through modification of promoter DNA methylation. *J Sci Food Agric* **100**, 1486–1494 (2020).
33. Salahi, P., Gharabaghi, M., Rocky, A. & Alirezaei, M. In vivo: maternal betaine supplementation normalized fetal growth in diabetic pregnancy. *Arch Gynecol Obstet* **302**, 837–844 (2020).
34. Yang, Y., Jiang, W., Yang, S., Qi, F. & Zhao, R. Transgenerational Inheritance of Betaine-Induced Epigenetic Alterations in Estrogen-Responsive IGF-2/IGFBP2 Genes in Rat Hippocampus. *Mol Nutr Food Res* **64**, (2020).
35. Joselit, Y. *et al.* Maternal betaine supplementation affects fetal growth and lipid metabolism of high-fat fed mice in a temporal-specific manner. *Nutr Diabetes* **8**, (2018).
36. Morgan, H. L., Aljumah, A., Rouillon, C. & Watkins, A. J. Paternal low protein diet and the supplementation of methyl-donors impact fetal growth and placental development in mice. *Placenta* **103**, 124–133 (2021).
37. Ribo, S. *et al.* Increasing breast milk betaine modulates Akkermansia abundance in mammalian neonates and improves long-term metabolic health. *Sci Transl Med* **13**, (2021).
38. Pauwels, S. *et al.* Dietary and supplemental maternal methyl-group donor intake and cord blood DNA methylation. *Epigenetics* **12**, 1–10 (2017).
39. Pauwels, S. *et al.* Maternal intake of methyl-group donors affects DNA methylation of metabolic genes in infants. *Clin Epigenetics* **9**, (2017).
40. Figueroa-Soto, C. G. & Valenzuela-Soto, E. M. Glycine betaine rather than acting only as an osmolyte also plays a role as regulator in cellular metabolism. *Biochimie* **147**, 89–97 (2018).
41. 4 Síntesis de colesterol — IMC | Instituto del Metabolismo Celular. <https://www.metabolismo.biz/web/4-sintesis-de-colesterol-2/>.
42. Cao, Y. *et al.* Polymorphisms of death pathway genes FAS and FASL and risk of nasopharyngeal carcinoma. *Molecular Carcinogenesis* **49**, 944–950 (2010).
43. Lorenzo, Ó. *et al.* Nuevos mediadores implicados en la génesis de la aterosclerosis. *Clínica e Investigación en Arteriosclerosis* **21**, 25–33 (2009).
44. CYP46A1 Gene - GeneCards | CP46A Protein | CP46A Antibody. <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=CYP46A1>.
45. ABCA1 Gene - GeneCards | ABCA1 Protein | ABCA1 Antibody. <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=ABCA1>.
46. Nanobashvili, K. *et al.* Maternal Choline and Betaine Supplementation Modifies the Placental Response to Hyperglycemia in Mice and Human Trophoblasts. *Nutrients* **10**, (2018).
47. Shin, N. R. *et al.* An increase in the Akkermansia spp. population induced by metformin treatment improves glucose homeostasis in diet-induced obese mice. *Gut* **63**, 727–735 (2014).

48. AKKERMANSIA MUCINIPHILA EN LA PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DE LA OBESIDAD Y SUS COMORBILIDADES – SOCHOB.  
<https://www.sochob.cl/web1/temadelmes/akkermansia-muciniphila-en-la-prevencion-y-tratamiento-de-la-obesidad-y-sus-comorbilidades/>.

## ANEXOS

### Anexo I

TÍTULO	PMID	NOMBRE DE LA BÚSQUEDA	AÑO DE PUBLICACIÓN	CARACTERÍSTICAS GENERALES	Ref.
Maternal dietary betaine supplementation modifies hepatic expression of cholesterol metabolic genes via epigenetic mechanisms in newborn piglets	25216241	Artículo similar a PMID: 32475448	2014	Estudio preclínico en cerdos	21
Betaine supplementation in maternal diet modulates the epigenetic regulation of hepatic gluconeogenic genes in neonatal piglets	25153319	Artículo similar a PMID: 26494244	2014	Estudio preclínico en cerdos	22
Gestational dietary betaine supplementation suppresses hepatic expression of lipogenic genes in neonatal piglets through epigenetic and glucocorticoid receptor-dependent mechanisms	26494244	Referenciado en: 28506357	2016	Estudio preclínico en cerdos	23
Maternal Methyl-Donor Micronutrient Supplementation During Pregnancy Promotes Skeletal Muscle Differentiation and Maturity in Newborn and Weaning Pigs	33330599	Betaine supplementation and pregnancy	2020	Estudio preclínico en cerdos	24
Maternal Supplementation with Dietary Betaine during Gestation to Improve Twin Lamb Survival	32993073	Betaine supplementation	2020	Estudio preclínico en corderos	25
In Ovo injection of betaine affects hepatic cholesterol metabolism through epigenetic gene regulation in newly hatched chicks	25860502	Artículo similar a PMID: 32475448	2015	Estudio preclínico en huevos	26
Prenatal betaine exposure modulates hypothalamic expression of cholesterol metabolic genes in cockerels through modifications of DNA methylation	27965408	Artículo similar a PMID: 25860502	2017	Estudio preclínico en gallinas	27
Fetal betaine exposure modulates hypothalamic expression of cholesterol metabolic genes in offspring cockerels with modification of promoter DNA methylation	32359589	Artículo similar a PMID: 32475448	2020	Estudio preclínico en gallinas	28
Maternal betaine supplementation decreases hepatic cholesterol deposition in chicken offspring with epigenetic modulation of SREBP2 and CYP7A1 genes	32475448	Betaine supplementation	2020	Estudio preclínico en gallinas	29
Maternal betaine supplementation in rats induces intergenerational changes in hepatic IGF-1 expression and DNA methylation	28239993	Artículo similar a PMID: 31756772	2017	Estudio preclínico en ratas	30
Maternal intake of methyl-group donors affects DNA methylation of metabolic genes in infants	28191262	Artículo similar a PMID: 28506357	2018	Estudio preclínico en ratas	31
Grandmaternal betaine supplementation enhances hepatic IGF2 expression in F2 rat offspring through modification of promoter DNA methylation	31756772	Betaine supplementation	2019	Estudio preclínico en ratas	32
In vivo: maternal betaine supplementation normalized fetal growth in diabetic pregnancy	32583209	Betaine supplementation	2020	Estudio preclínico en ratas	33

TÍTULO	PMID	NOMBRE DE LA BÚSQUEDA	AÑO DE PUBLICACIÓN	CARACTERÍSTICAS GENERALES	Ref.
Transgenerational Inheritance of Betaine-Induced Epigenetic Alterations in Estrogen-Responsive IGF-2/IGFBP2 Genes in Rat Hippocampus	32022472	Articulo similar a PMID: 28239993	2020	Estudio preclínico en ratas	34
Maternal betaine supplementation affects fetal growth and lipid metabolism of high-fat fed mice in a temporal-specific manner	30026535	Articulo similar a PMID: 32583209	2018	Estudio preclínico en ratones	35
Paternal low protein diet and the supplementation of methyl-donors impact fetal growth and placental development in mice	33120048	Betaine supplementation and pregnancy	2021	Estudio preclínico en ratones	36
Maternal Choline and Betaine Supplementation Modifies the Placental Response to Hyperglycemia in Mice and Human Trophoblasts	30326592	Betaine supplementation and pregnancy	2018	Estudio preclínico en ratones/estudio observacional en humanos	46
Maternal nutritional status, C1 metabolism and offspring DNA methylation: a review of current evidence in human subjects	22124338	Articulo similar a PMID: 31756772	2011	Review sobre el efecto de la betaína en humanos	17
Increasing breast milk betaine modulates Akkermansia abundance in mammalian neonates and improves long-term metabolic health	33790021	Betaine supplementation	2021	Estudio observacional en humanos	37
Betaine: a key modulator of one-carbon metabolism and homocysteine status	16197300	Betaine	2005	Review sobre la betaína	12
Plasma choline and betaine and their relation to plasma homocysteine in normal pregnancy	15941891	Articulo similar a PMID: 23595875	2005	Estudio observacional en humanos (gestantes) sobre los niveles de betaína	13
The use of betaine in the treatment of elevated homocysteine	16545978	Articulo similar a PMID: 19346114	2006	Review sobre la betaína	16
Dietary and supplementary betaine: effects on betaine and homocysteine concentrations in males	19346114	Articulo similar a PMID: 20346934	2009	Estudio observacional en humanos	8
The clinical significance of betaine, an osmolyte with a key role in methyl group metabolism	20346934	Betaine	2010	Review sobre la betaína y su relación con la salud/enfermedad	10
Low folate status enhances pregnancy changes in plasma betaine and dimethylglycine concentrations and the association between betaine and homocysteine	23595875	Articulo similar a PMID: 15550695	2013	Estudio observacional en humanos (gestantes) sobre los niveles de betaína	14
The metabolic burden of methyl donor deficiency with focus on the betaine homocysteine methyltransferase pathway	24022817	Articulo similar a PMID: 15941891	2013	Review sobre los donadores de grupos metilo	9
Dietary and supplemental maternal methyl-group donor intake and cord blood DNA methylation	27830979	Articulo similar a PMID: 28506357	2017	Estudio observacional en humanos sobre os mecanismos epigenéticos de la betaína durante la gestación	38

**Tabla ANEXO.** En esta tabla se han recopilado los distintos artículos que han sido seleccionados para la revisión por el método PRISMA. Los colores de las filas siguen los mismos colores que los de las tablas de resultados. De esta manera los estudios están separados por modelo animal y tipo de estudio (revisión, observacional o preclínico). Las filas que sigan de forma consecutiva el mismo color son del mismo grupo de estudios con el mismo modelo animal o misma intervención. Dentro de los mismos grupos todos los estudios han sido ordenados por fecha de publicación, empezando por el más antiguo.

