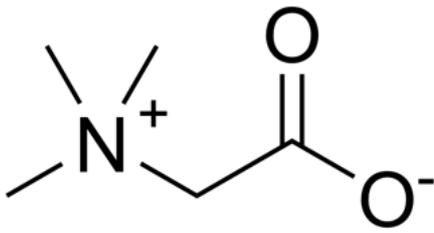


# La Betaína: un Osmoprotector natural

La Betaína, también conocida como Trimetilglicina (TMG), es un aminoácido derivado de la glicina, contiene tres grupos metilos reactivos y una estructura dipolar, tiene un número igual de grupos funcionales cargados positivamente que cargados negativamente (Zwitterión).

La Betaína, en la mayor parte de los seres vivos, se puede sintetizar endógenamente a través del metabolismo de la Colina o adquirir exógenamente a través de la ingesta de alimentos ricos en Betaína, como espinacas, cereales integrales, remolacha, quinoa, mariscos y crustáceos. [41]. El *Lycium barbarum*, tiene una larga tradición en la medicina natural oriental y ha recibido la atribución de múltiples beneficios para la salud, y entre las supuestas propiedades que se le atribuyen destaca el uso de sus bayas (bayas de goji) para prevenir resfriados ya que son una fuente importante de Betaína y vitamina C. [49] [50].

ANTONIO CARBAJO HURTADO  
Veterinario



### 1. Funciones de la Betaína

Las funciones fisiológicas principales de la Betaína son la de Osmoprotección y la de Transmetilación.

#### 1.1. Osmoprotección

La función fisiológica principal de la Betaína es la de actuar como osmolito orgánico. Los osmolitos son moléculas que intervienen en la regulación de las concentraciones de líquido intracelular y el volumen celular, protegen las células de la deshidratación [14] [26]. La regulación del estado de hidratación celular, y por lo tanto del volumen celular, es importante para el mantenimiento del correcto funcionamiento de los procesos bioquímicos, especialmente de la replicación de ADN y la formación-plegamiento de proteínas. La exposición a la sequía, la alta salinidad o el estrés por temperatura en plantas desencadena la síntesis de Betaína en las mitocondrias, lo que resulta en su acumulación en las células. Por ejemplo, la espinaca si se cultiva en suelo salino, puede acumular Betaína en cantidades de hasta un 3% de peso fresco. Esto permite a los cloroplastos realizar la fotosíntesis en presencia de alta salinidad. [14]

La Betaína incrementa su concentración en células funcionales sometidas a una mayor presión osmótica, por ejemplo, en las células renales o en epitelio intestinal. A falta de datos de la variación de los niveles de Betaína en epitelio respiratorio según la temperatura y humedad ambiental, se

supone un papel activo de la Betaína en la disminución de la pérdida de agua en la respiración en condiciones ambientales de alta temperatura y baja humedad relativa. En el oso pardo en hibernación, los niveles del Betaína se incrementan en un 422%, que explicaría en parte su capacidad de resistencia a ese largo periodo de letargo.[62]

#### 1.2 Transmetilación

Otra actividad fisiológica primordial de la Betaína es ser donante de grupos metilo, a través de la transmetilación, para su uso en muchas vías bioquímicas. Como su nombre lo indica, la trimetilglicina tiene tres grupos metilo, que pueden servir como reactivos para reacciones de transmetilación. Si esto ocurre, la Betaína se convierte en dimetilglicina [SAM], o se cataboliza aún más en sarcosina, y finalmente se agrega a la reserva de aminoácidos como glicina. Hay datos que apoyan que la Betaína regula los factores de transcripción PPAR $\alpha$ , NF- $\kappa$ B, FOX1, ChREBP y SREBP1 y esto permite que la Betaína desempeñe un papel en la síntesis de proteínas. La Betaína modula la expresión de genes cambiando el grado de metilación en el promotor de genes diana. [28]

### 2. Betaína y crecimiento

La Betaína como donante de grupos metilos, es necesaria en las fases de crecimiento celular, por tanto, en animales en edad de crecimiento es mayor su

dependencia, por su intervención en los procesos de replicación del ADN, en la estabilización de las proteínas formadas y en la formación de la membrana citoplasmática de las nuevas células mediante la síntesis de fosfatidilcolina. En el proceso de crecimiento, los niveles de Betaína y de metilación en el organismo y célula son altos, proporcionalmente con la edad y la disminución de su necesaria participación en los procesos de replicación celular, los niveles de Betaína van descendiendo. Es básica en el desarrollo fetal, interviniendo en la regulación de la gluconeogénesis y lipogénesis hepática y en el metabolismo del colesterol [42].

### 3. Homocisteína

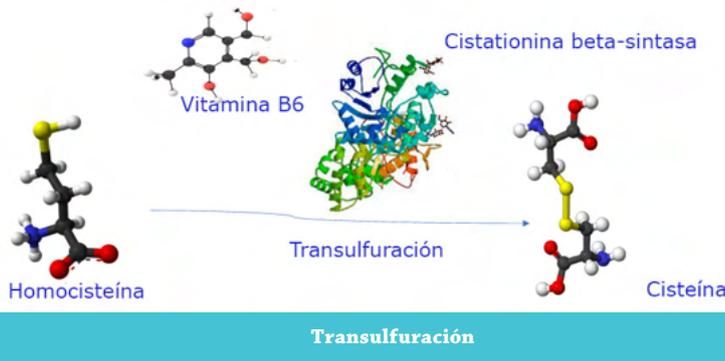
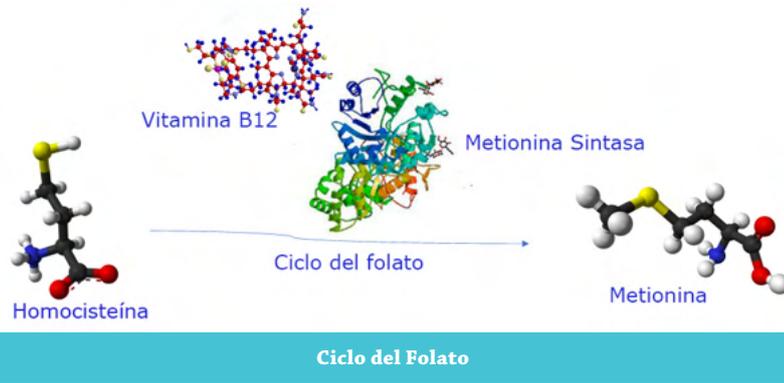
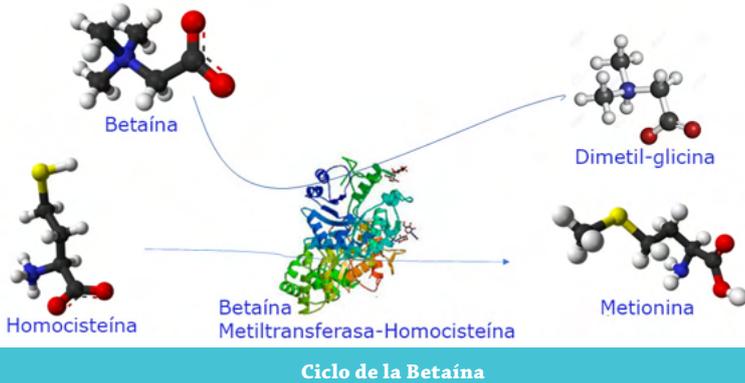
En el ciclo de la metionina (componente esencial en la formación de las proteínas), se produce homocisteína. Este componente con toxicidad puede ser reciclado de nuevo a metionina mediante transmetilación y/o en caso de exceso de metionina, es reciclado a cisteína mediante transulfuración con la intervención de la Vitamina B6. El exceso de homocisteína plasmática es un factor que predispone a las complicaciones isquémicas de la arterioesclerosis, a la trombosis venosa y el tromboembolismo pulmonar. Hay evidencias de relaciones de la homocisteína con la hipertensión, pero se desconocen los mecanismos de relación, influenciado por las diferentes causas de la hipertensión. [47].

El reciclado de homocisteína a metionina se produce por dos rutas posibles:

#### 3.1 Ruta dependiente de la Vitamina B12

La metionina se puede regenerar





hay indicios de posibles acciones a varios niveles: estabilización de la membrana citoplasmática reduciendo la penetración viral, desestabilización o bloqueo de las proteínas víricas impidiendo su replicación o ensamblaje de la cápside, e interacción con el ARN viral. La disminución de la penetración viral en algunos tipos de virus puede deberse a un aumento de la expresión de claudina - 1, claudina - 4 y ocludina. [25]. En el parvovirus porcino, la Betaína redujo la infectividad por 4-logs en cultivo celular [2]. La Betaína disminuyó los niveles de expresión de ARNm inducidas por la Bursitis Infecciosa [enfermedad de Gumboro] en pollos (virus ARN) de IL-6, y IFN e IRF7, estos fueron suprimidos por su metilación, reduciendo las lesiones y la linfopenia causada. [1]. La adición de Betaína en los tratamientos mejora la respuesta virológica temprana en la hepatitis C y B [29] [30]. En coccidios en broilers, la Betaína mejora el cuadro clínico, aumentando los linfocitos intraepiteliales en el duodeno de pollos infectados con coccidia y aumentando las propiedades funcionales de los fagocitos.[31][48]

a partir de la homocisteína por remetilación y por catálisis de la enzima homocisteínametiltransferasa [HMT], la cual requiere de vitamina B12 y de 5, 10 -metil-tetrahydrofolato. Deficiencias en los niveles de Vitamina B12, suponen un aumento de los niveles de homocisteína [44].

### 3.2 Ruta dependiente de la Betaína

Como donante de metilo, la Betaína recicla la homocisteína en el ciclo de la metionina, mediante la Betaína Metiltransferasa-homocisteína, obteniendo como resultado Metionina y Dimetilglicina. [40]. La ingesta defici-

ria de Betaína o su precursor Colina puede producir trastornos en el metabolismo hepático y concentraciones elevadas de homocisteína. Las dosis de Betaína en el rango de ingesta dietética reducen las concentraciones plasmáticas de homocisteína en ayunas. [23][10].

### 4. Betaína en procesos infecciosos

La Betaína ha demostrado con varios estudios su utilidad en el tratamiento de enfermedades infecciosas. En las infecciones virales, aparte de su acción en la regulación de la respuesta inmune,

### 5. Betaína en intoxicaciones

La Betaína es útil en la mejora de la respuesta celular y orgánica en situaciones de stress y ante la presencia de elementos tóxicos. Son muchos estudios, los que podemos mencionar, en los que se valora positivamente el carácter protector y estabilizador de la Betaína, como: proteger al cerebro del estrés oxidativo después de la administración de levodopa y benserazida en ratas [8], la Betaína puede proteger el pulmón del estrés oxidativo inducido por el paraquat y la fibrosis pulmonar muy probablemente a través de la mejora de la capacidad antioxidante y la síntesis de poliamina [20], mejoró la inflamación de las vías respiratorias del tejido pulmonar inducido por asma en el hígado y riñón de ratones [3]. Redujo la muerte de las células musculares inducida por el consumo de alcohol y / o estatinas en ratas [4]

[9][33]. Disminuyó la apoptosis inducida por ácidos biliares in vivo e in vitro en gran medida por inhibición de la vía mitocondrial proapoptótica [11]. La administración oral de Betaína redujo la aparición de características asociadas con el envejecimiento de la piel causado por la irradiación UVB [5] y disminuyó significativamente el daño inducido por quemaduras en el tejido, restauró el nivel de GSH y la actividad de  $\text{Na}^+ / \text{K}^+ \text{-ATPasa}$ , y disminuyó el nivel de MDA y la actividad de MPO [24]. La Betaína atenúa la hipertensión arterial pulmonar inducida por monocrotalina en ratas mediante la inhibición de la respuesta inflamatoria [16].

### 6. Efectos de la Betaína en el Sistema inmunológico

La evidencia acumulada ha demostrado que la Betaína tiene funciones antiinflamatorias en numerosas enfermedades. La Betaína regula el metabolismo energético para aliviar la inflamación crónica [27]. El tratamiento con Betaína disminuyó significativamente la producción de IL-6 de células dendríticas en la encefalomiелitis autoinmune [17]. Se ha evidenciado disminución en la expresión de adipocinas relacionadas con la inflamación en los adipocitos humanos causados por la hipoxia, por la presencia de concentraciones fisiológicamente relevantes de Betaína [12].

También se ha encontrado que la Betaína es eficaz para tratar el estrés oxidativo en algunos tejidos de ratas envejecidas. La Betaína podría aumentar los niveles hepáticos de GSH y vitamina E, que son útiles para disminuir el estrés oxidativo en los tejidos del hígado, el corazón y el cerebro, especialmente en ratas de mayor edad [51].

En los últimos años, varios estudios sobre las actividades antioxidantes mediadas por Betaína se han centrado en los cambios en la vía  $\text{NF-}\kappa\text{B}$ . La Betaína mejora el metabolismo de los aminoácidos azufrados contra el estrés oxidativo, inhibe la actividad del factor nuclear  $\kappa\text{B}$  y la activación del inflammasoma NLRP3, regula el metabolismo energético y mitiga el estrés del retículo endoplásmico y la apoptosis. La Betaína podría ser útil como agente preventivo contra la activación de  $\text{NF-}\kappa\text{B}$  inducida durante la inflamación y el envejecimiento [6] y aliviar la inflamación al reducir la secreción de interleucina  $\text{IL-1}\beta$  [18] y puede prevenir los trastornos vasculares, al suprimir la expresión de AM relacionada con lisofosfatidilcolina [LPC] asociada con la activación de  $\text{NF-}\kappa\text{B}$  a través de la regulación por incremento de un inhibidor del factor nuclear  $\kappa\text{B}$  quinasa [52][27].

### 7. Betaína en alimentación animal

La Betaína Anhidra (TMG) es un aditivo alimentario ampliamente utilizado en la producción avícola, porcina y acuicultura, por sus resultados positivos en productividad, especialmente en animales en situaciones de estrés que afectan la osmolaridad de la célula, por ejemplo, en situaciones de estrés térmico o infecciones bacterianas y virales. [21] Como un proveedor de metil eficaz, pueden reemplazar parcialmente la metionina y colina, y reducir el costo de la alimentación.

La Betaína es un producto conocido por mejorar las características de la canal. Como donante de metilo, reduce la cantidad de metionina / cisteína para la desaminación y, como tal, permite una ma-





yor síntesis de proteínas. Como donante fuerte de metilo, la Betaína también aumenta la síntesis de carnitina. La carnitina participa en el transporte de ácidos grasos a las mitocondrias para su oxidación, lo que permite reducir el contenido de lípidos del hígado y la canal. En las aves de corral, la Betaína aumenta el rendimiento de la carne de la pechuga y la canal y reduce la grasa abdominal, en los cerdos, respuestas similares dan como resultado una carne más magra y una reducción del grosor de la grasa dorsal.

En vacas de leche se ha comprobado su efecto positivo en la mejora de la función hepática reduciendo la incidencia de cetosis, así como una mejora productiva en situaciones de stress térmico por altas temperaturas, con un incremento de hasta un 5% de leche. En rumiantes reduce el efecto del calor en la temperatura rectal y la tasa de respiración y mejora la termo tolerancia celular aumentando la producción de proteínas de choque térmico [HSP] in vivo en las células epiteliales mamarias y los glóbulos blancos. [39]

En acuicultura es usado como atrayente, usado también como atrayente en pesca deportiva. En salmónidos mejora la eficiencia del alimento y aumenta la resistencia en situaciones de stress salino.

### 8. Betaína y Covid-19

Partiendo de estos amplios efectos positivos fisiológicos de la Betaína, en este punto se analizan diversas características de la infección provocada por el SARS-Cov-2 y sus posibles relaciones con los niveles de Betaína en el organismo.

En la evolución de la pandemia

provocada por el SARS-Cov-2, existen unas claras y diferenciables características de este virus, su acción es:

- De baja incidencia clínica en niños y jóvenes.
- La obesidad o sobrepeso y altos niveles de Homocisteína en sangre aumenta las probabilidades de cuadros clínicos más graves.
- Tras el inicio de la subida de temperaturas en primavera y con el verano, la gravedad de los casos clínicos y muertes desciende considerablemente. Con la llegada del otoño se aprecia el aumento de muertes e ingresados por Covid-19, en el hemisferio Norte.

Estas características del Covid-19, nos conlleva a realizar preguntas acerca de que hace diferente el grado de patogenicidad, una vez una persona es infectada con el SARS-Cov-2. A falta de respuestas, que expliquen, que estas diferencias, se deba a acciones inmunológicas, podemos pensar en la existencia de un componente natural o molécula en nuestro organismo, variable según la edad y las condiciones ambientales. Dos de las grandes incógnitas del Covid-19 son las causas de la variación estacional y la diferencia en la patogenicidad entre jóvenes y ancianos, estas variaciones coinciden con las diferencias en la concentración de Betaína en el organismo. La variación estacional en los niveles de Betaína en el epitelio pulmonar, como regulador de la evaporespiración, da respuesta a la variación en la evolución del número de casos graves y letalidad del Sars-Cov-2 a lo largo del año. El análisis de los datos estadísticos de casos graves por número de habitantes evi-

dencia una gran diferencia entre países según su altitud, temperatura media y sobre todo humedad relativa, de tal manera que la gravedad es menor en países con baja humedad relativa media: países de África del Norte: Marruecos, Egipto, Argelia, Países del Oriente Medio: Arabia Saudí, en contraposición de países o zonas con una alta humedad relativa: Brasil, India, Florida, New York, parte de Texas, zonas de México.

La variación de gravedad de los casos clínicos entre niños y jóvenes respecto a adultos y ancianos tiene respuesta en la variación de los niveles de Betaína y su precursor Colina, imprescindible en la formación de la membrana citoplasmática mediante la fosfatidilcolina, ya que en personas en crecimiento la producción endógena de Colina por metilación de fosfatidiletanolamina es superior respecto a adultos y ancianos.

Sin duda la acción estabilizadora y protectora de la Betaína sobre las células y los tejidos es positiva ante procesos infecciosos. En el caso del Covid-19 esa protección puede estar derivada de la intervención de la expresión del factor nuclear  $\kappa B$  [NF- $\kappa B$ ][53] La Betaína ha demostrado en estudios que puede prevenir los trastornos vasculares al suprimir la expresión de AM relacionada con lisofosfatidilcolina [LPC] asociada con la activación de NF- $\kappa B$  a través de la regulación, por incremento, de un inhibidor del factor nuclear kappa-B quinasa [52][6].

En el ingreso hospitalario de pacientes con Covid-19, los niveles altos de homocisteína en sangre son un indicativo de un mayor riesgo de problemas cardiovasculares en la evolución de la enfermedad. Niveles altos de homo-

cisteína predicen un mayor grado de lesiones y gravedad del cuadro clínico [35][57]. La homocisteína interactúa y activa el receptor tipo I de la Angiotensina II agravando el daño vascular [34] 43]. Los niveles altos de homocisteína pueden ser negativos no solo por su acción tóxica directa como tal sino también por influir en una disminución de los niveles de Betaína [54]. En la review realizada por Nancy Lord & Mary Ruwart relacionan con el Covid-19 diferentes implicaciones de la Homocisteína, especialmente con la expresión de las citocinas TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , y IL-6 [55].

La disminución de los niveles de Betaína puede estar desencadenada por la deficiencia de Vitamina B-12 provocada por la ingesta de antiácidos, inhibidores de la bomba de protones (PPI), como el omeprazol, al disminuir también la actividad del factor intrínseco, indispensable para la unión a la B12 ingerida y posibilitar la absorción intestinal de la vitamina B12 [45] [36][37][38].

### Sin duda la acción estabilizadora y protectora de la Betaína sobre las células y los tejidos es positiva ante procesos infecciosos.

El consumo de estos antiácidos es habitual en personas mayores y adultos polimedicados, como protector estomacal junto a la ingestión de otros medicamentos, especialmente antiinflamatorios. Se ha constatado el incremento en la gravedad de enfermos con Covid-19 en pacientes que ingerían PPI [60] [61]. Al estar disminuida la ruta de transformación de la homocisteína en metionina dependiente de la vitamina B12 y folato, hay un incremento en la ruta dependiente de la Betaína, con el consiguiente descenso de los niveles disponibles de Betaína para otras funciones fisiológicas como la de osmolito [46].

Otro de los grupos con mayor porcentaje de casos graves por Covid-19 son los adultos, con



obesidad y preferentemente de sexo masculino, en un estudio reciente se encontraron correlaciones significativamente inversas entre los niveles séricos de Betaína y todas las mediciones de obesidad en los hombres [19].

En la regulación de la respuesta inmunitaria ante una infección se activan engranajes metabólicos en los que se incluyen la Betaína, homocisteína, vitamina B-12, vitamina D y S- adenosil metionina, junto a otras muchas moléculas, los mecanismos de control y retroalimentación de esto engranajes conllevan a regular una respuesta óptima y no excesiva, especialmente de la enzima ACE-2. Controlar la excesiva respuesta y desencadenado de la tormenta de citoquinas depende del correcto nivel de concentración de dichas moléculas, la respuesta excesiva conlleva a un incremento en el número de células muertas por apoptosis, la Betaína ha demostrado su eficacia en la disminución de la apoptosis celular. [56] Además de esta mejora en la respuesta a la infección por Covid-19 por la mejora en la respuesta inmunitaria y la mayor resistencia celular a la apoptosis, que ya justificaría su utilización, no se puede descartar acciones directas de la Betaína frente a este coronavirus, mediante una

disminución de la tasa de replicación vírica, por disminución de su penetración en la célula al disminuir la actividad de la furina en la escisión de la proteína Spike y adaptación al receptor ACE-2 [58]. Otra posible diana donde actúe directamente la Betaína o indirectamente mediante sus metabolitos, puede ser la proteína vírica del SARS-CoV-2: Nsp16/Nsp10 RNA cap 2'-O-Methyltransferase, la S-adenosil

L-homocisteína formada por la desmetilación de la S- adenosil metionina [SAM], en el ciclo de metionina puede tener interacción con dicha proteína afectando la actividad de dicha proteína vírica [59].

Por tanto, aumento de la ingesta de Betaína mediante alimentos con mayor contenido en este aminoácido o mediante la suplementación con Betaína anhidra [TMG] o su precursor Colina, especialmente en personas mayo-

res y en ambientes con alta humedad, puede ser clave para disminuir la patogenicidad del Sars-cov2.

#### Para más información:

En el Colegio Oficial de Veterinarios de Badajoz, se podrá consultar la bibliografía completa correspondiente a este artículo para todos aquellos interesados.

