

**Cuantificación, adecuación de la ingesta y fuentes alimentarias de nutrientes relacionados con el ciclo metionina-metilación (colina, betaína, folatos, vitamina B6 y vitamina B12) en mujeres embarazadas en España**

**Quantification, dietary intake adequacy, and food sources of nutrients involved in the methionine-methylation cycle (choline, betaine, folate, vitamin B6 and vitamin B12) in pregnant women in Spain**

**Cuantificación, adecuación de la ingesta y fuentes alimentarias de nutrientes relacionados con el ciclo metionina-metilación (colina, betaína, folatos, vitamina B<sub>6</sub> y vitamina B<sub>12</sub>) en mujeres embarazadas en España**

*Quantification, dietary intake adequacy, and food sources of nutrients involved in the methionine-methylation cycle (choline, betaine, folate, vitamin B<sub>6</sub> and vitamin B<sub>12</sub>) in pregnant women in Spain*

Marina Redruello Requejo<sup>1,2</sup>, Alejandra Carretero Krüg<sup>1,2</sup>, María de Lourdes Samaniego Vaesken<sup>1,2</sup>, Teresa Partearroyo Cediel<sup>1,2</sup> y Gregorio Varela Moreiras<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Ciencias Farmacéuticas y de la Salud. Facultad de Farmacia. Universidad San Pablo-CEU. Alcorcón, Madrid.

<sup>2</sup>Grupo USP-CEU de Excelencia “Nutrición para la vida (Nutrition For Life)”. Alcorcón, Madrid

Recibido: 07/05/2021

Aceptado: 11/07/2021

**Correspondencia:** Gregorio Varela Moreiras. Departamento de Ciencias Farmacéuticas y de la Salud. Facultad de Farmacia. Universidad San Pablo-CEU. Urbanización Montepríncipe. Alcorcón, 28925 Madrid

e-mail: gvarela@ceu.es

*Conflicto de intereses: los autores declaran no tener conflictos de interés.*

## RESUMEN

**Objetivo:** cuantificar las ingestas dietéticas de los micronutrientes implicados en el ciclo metilación-metionina (colina, betaína, folatos, vitaminas B<sub>6</sub> y B<sub>12</sub>) en una muestra representativa de mujeres gestantes residentes en España; determinar la adecuación a las recomendaciones, y analizar sus principales fuentes alimentarias.

**Material y métodos:** la determinación de la ingesta media se realizó a partir de los datos de consumo de los alimentos recogidos en la “Encuesta Nacional de Alimentación en población adulta, mayores y embarazadas” (ENALIA-2) (n = 133). Para el cálculo del aporte de folatos y de vitaminas B<sub>6</sub> y B<sub>12</sub> se emplearon los datos de composición nutricional recogidos en las “Tablas de Composición de Alimentos en España”, mientras que para la colina y la betaína, nutrientes no incluidos en las bases de datos de composición de alimentos en Europa, se empleó la “Base de Datos Nacional de Nutrientes para Referencia Estándar del Departamento de Agricultura de los Estados Unidos” (USDA). La adecuación de la ingesta se estimó de acuerdo con las recomendaciones de las principales guías españolas, europeas y estadounidenses.

**Resultados:** las ingestas medias diarias observadas fueron de 271,1 mg/día de colina; 142,5 mg/día de betaína; 182,8 µg/día de folatos; 1,4 mg/día de vitamina B<sub>6</sub>; y 4,5 µg/día de vitamina B<sub>12</sub>. Los niveles de adecuación a las recomendaciones resultaron insuficientes para la colina (< 60,2 %) y los folatos (< 30,5 %); cercanos a la adecuación para la vitamina B<sub>6</sub> (> 71,6 %); y plenamente adecuados únicamente en el caso de la vitamina B<sub>12</sub> (> 101,1 %). No resulta posible extraer ninguna conclusión con respecto al aporte de betaína al no existir recomendaciones establecidas. Las principales fuentes alimentarias fueron:

alimentos de origen animal para la colina y la vitamina B<sub>12</sub> (71,8 % y 97,4 %, respectivamente); cereales y derivados para la betaína (85,3 %); verduras y hortalizas (27,5 %) junto a cereales y derivados (18,6 %) para los folatos; y carnes y derivados (26,6 %), seguidos de verduras y hortalizas (17,9 %) para la vitamina B<sub>6</sub>.

**Conclusiones:** los resultados obtenidos son indicativos de la necesidad de mejorar la ingesta y el estado nutricional de estos componentes de gran interés para la salud de la mujer embarazada. Como consecuencia del grado de adecuación observado, parece necesario y urgente el empleo no solo de estrategias para mejorar la dieta y el uso de alimentos fortificados, sino también de suplementos nutricionales de manera personalizada.

**Palabras clave:** Colina. Betaína. Folatos. Vitamina B<sub>12</sub>. Vitamina B<sub>6</sub>. Gestación.

## **ABSTRACT**

**Objective:** a quantification of dietary intakes of the micronutrients involved in the methylation-methionine cycle (choline, betaine, folate, vitamins B<sub>6</sub> and B<sub>12</sub>) in a representative sample of pregnant women in Spain; assessment of intake adequacy to available official recommendations; and analysis of their main food sources.

**Material and methods:** the median intake of each micronutrient was established using food consumption data reported in the National Dietary Survey of adults, the elderly, and pregnant women (ENALIA-2) (n = 133). For folate, vitamin B<sub>6</sub> and vitamin B<sub>12</sub> intake, nutritional composition data from the Spanish Food Composition Tables were used, whereas for choline and betaine,

which are not included in European food composition databases, the National Nutrient Database for Standard Reference of the United States Department of Agriculture (USDA) was considered. Intake adequacy was estimated in accordance with the recommendations of the main Spanish, European, and US guidelines.

**Results:** mean daily intakes observed were 271.1 mg/day of choline; 142.5 mg/day of betaine; 182.8 µg/day of folate; 1.4 mg/day of vitamin B<sub>6</sub>; and 4.5 µg/day of vitamin B<sub>12</sub>. Intake adequacy levels were insufficient for choline (< 60.2 %) and folate (< 30.5 %); close to adequacy for vitamin B<sub>6</sub> (> 71.6 %); and fully adequate only in the case of vitamin B<sub>12</sub> (> 101.1 %). It is not possible to draw any conclusions regarding betaine intake in the absence of established recommendations. Main food sources included foods of animal origin for choline and vitamin B<sub>12</sub> (71.8 % and 97.4 %, respectively); cereals and derivatives for betaine (85.3 %); vegetables (27.5 %) together with cereals and derivatives (18.6 %) for folate; and meats and derivatives (26.6 %) followed by vegetables (17.9 %) for vitamin B<sub>6</sub>.

**Conclusions:** these findings are clearly indicative of the need to improve the intake and nutritional status of these components, which are of great nutritional interest for the health of pregnant women and, consequently, of their offspring. Consequent to the degree of adequacy observed, it seems necessary and urgent to employ not only dietary improvement strategies and the use of fortified foods, but also nutritional supplements with an individualized approach.

**Keywords:** Choline. Betaine. Folate. Vitamin B<sub>12</sub>. Vitamin B<sub>6</sub>. Pregnancy.

## INTRODUCCIÓN

Durante la gestación, ciertos requerimientos nutricionales se incrementan notablemente con respecto a aquellos establecidos para la mujer adulta no embarazada. Las recomendaciones nutricionales para esta situación fisiológica hacen especial hincapié en una mayor necesidad de energía, proteínas, calcio, hierro, ácido graso omega-3 docosahexaenoico (DHA) y ácido fólico (AF). Sobre estas recomendaciones se debe considerar que los incrementos porcentuales de muchos micronutrientes resultan proporcionalmente muy superiores al incremento de energía y, por ello, aunque se trate de maximizar la densidad de nutrientes de la dieta, en ocasiones las ingestas recomendadas en el embarazo resultan tan elevadas que puede resultar necesario recurrir al uso de suplementos farmacológicos (1).

Quizá el ejemplo más claro de estos protocolos de suplementación generalizados para mujeres gestantes sea el establecido para el AF o vitamina B<sub>9</sub>, que interviene en procesos fundamentales como la síntesis y reparación de ADN, y sirve como coenzima en diferentes vías metabólicas, entre otros. Su deficiencia o ingesta inadecuada durante la gestación se ha asociado con la anemia megaloblástica, las malformaciones congénitas (defectos del tubo neural (DTN)) y un aumento del riesgo de partos prematuros y bajo peso de los neonatos (2,3). En España, las ingestas recomendadas de AF durante todo el embarazo son de 600 µg/día, lo que representa un incremento de 200 µg/día con respecto a la mujer no gestante (4). Para asegurar estos aportes se recomienda que las mujeres en edad fértil consuman 400 µg de AF sintético a partir de alimentos fortificados y/o suplementos.

Concretamente, la prevención de malformaciones como los DTN es de particular interés en lo que respecta a los protocolos de suplementación de las gestantes. Con una incidencia de 5 a 10 casos por cada 10.000 nacidos vivos (5), los DTN continúan ocurriendo a pesar de los protocolos comentados en relación a la suplementación con AF sintético (6). Una explicación de este fenómeno podrían ser las

observaciones de algunos estudios que encuentran niveles elevados de homocisteína plasmática en las madres de niños con DTN (7-9). Es conocido que existe una relación directa con los niveles plasmáticos de AF; pero también con otros compuestos como son las vitaminas B<sub>6</sub> y B<sub>12</sub>, la colina y la betaína.

Las vitaminas B<sub>6</sub> y B<sub>12</sub> están metabólicamente y clínicamente vinculadas al compartir algunas funciones clave relacionadas con el metabolismo de los compuestos monocarbonados (6), destacando por su función directa en la regulación de los niveles de homocisteína al actuar como coenzimas en su metabolización a cisteína y metionina, respectivamente. La deficiencia de vitamina B<sub>6</sub> se ha relacionado con la anemia microcítica, la dermatitis seborreica, las convulsiones epileptiformes, la depresión y la confusión (10). Por su parte, la vitamina B<sub>12</sub> se asocia principalmente a la anemia megaloblástica y los trastornos neurológicos (11,12). En España, las ingestas recomendadas durante la gestación se encuentran ligeramente incrementadas para ambas, siendo de 1,9 mg/día para la vitamina B<sub>6</sub> y 2,2 µg/día para la B<sub>12</sub> (respectivamente, 0,3 mg/día y 0,2 µg/día más que lo indicado para las mujeres no gestantes) (4).-

Además, la colina también tiene un papel fundamental en el metabolismo de los compuestos monocarbonados y en el mantenimiento de los niveles de homocisteína, por lo que se ha formulado la hipótesis de que su deficiencia podría igualmente estar asociada a estos DTN. De hecho, existen estudios observacionales que demuestran que las ingestas adecuadas de colina por parte de la madre se asocian a un menor riesgo de DTN (13-16). Hasta hace poco, los beneficios nutricionales y de salud del AF eclipsaban a los de la colina, y es por ello que este nutriente se ha ignorado en gran medida en la nutrición prenatal (17), aun tratándose de un nutriente esencial (18). Actualmente se empieza a reconocer el papel fundamental de la colina en numerosos procesos bioquímicos, al ser precursora de cuatro compuestos biológicos clave: fosfatidilcolina, fosfolípido primario de las membranas celulares; esfingomielina, que

forma la vaina de mielina alrededor de los axones neuronales; acetilcolina, neurotransmisor fundamental para la transmisión colinérgica tanto en el sistema nervioso periférico como en el central; y betaína, involucrada en el metabolismo de los compuestos monocarbonados dependiente del ácido fólico y de otras vitaminas del grupo B (Fig. 1). Concretamente, la betaína actúa como donante de metilos para la regulación de los niveles de homocisteína mediante su remetilación a metionina. El resultado de estas reacciones es la producción de S-adenosilmetionina (SAME), uno de los donantes de metilo más importantes del organismo y un agente clave en la regulación de la expresión génica y epigenética (5,17,19).

En resumen, al desempeñar papeles críticos en la división celular, el desarrollo del sistema nervioso y la regulación epigenética, la colina se revela particularmente necesaria para el crecimiento adecuado del feto, el desarrollo del cerebro y la función de la placenta. Varias publicaciones exponen que un suministro materno inadecuado de colina para el feto en desarrollo puede dar lugar a malformaciones de nacimiento (incluyendo los ya mencionados DTN) y a un deterioro de la capacidad cognitiva posnatal (20,21). Otros estudios muestran que la suplementación con colina disminuye el riesgo de otros defectos de nacimiento no neuronales, como las hendiduras orofaciales y las malformaciones uretrales y diafragmáticas (22-24), así como también el riesgo de preeclampsia y de parto prematuro (25,26).

La explicación de estas observaciones reside en que, durante los períodos transitorios de deficiencia de AF, la colina, como precursor de la betaína, puede compensar esta carencia, manteniendo la metilación en el metabolismo de los compuestos monocarbonados. Asimismo, el AF puede compensar parcialmente las deficiencias transitorias de colina. Estos mecanismos de compensación, sin embargo, tienen una limitación: ante niveles de colina persistentemente insuficientes, el AF se empleará en el ciclo de la metionina para contribuir al metabolismo monocarbonado,



desviándose de su papel crítico en la síntesis y la reparación del ADN (17).

Existen evidencias de que las mujeres embarazadas con polimorfismos en los genes involucrados en el metabolismo del AF se vuelven más dependientes del metabolismo de la colina (27,28). Concretamente, las mujeres con polimorfismos genéticos de un solo nucleótido (SNP, por sus siglas en inglés) que afectan al metabolismo del AF desvían la colina hacia la fosfatidilcolina en lugar de hacia la producción de betaína, originando potencialmente alteraciones en el proceso de metilación y en la regulación epigenética. Esta disminución de la producción de betaína se observó aun cuando las mujeres embarazadas consumieron la ingesta recomendada de colina (480 mg/día), pero se corrigió cuando consumieron el doble de esa cantidad (980 mg/día) (29). Estas investigaciones destacan la sinergia única entre la colina y el AF, y sugieren que la suplementación a altas dosis de la primera podría compensar los trastornos genéticos en el metabolismo del segundo.

Por otro lado, un estudio que comparaba el metabolismo de la colina en mujeres no embarazadas y mujeres en su tercer trimestre de embarazo encontró que dicho metabolismo de la colina se encontraba alterado en la gestación, desviándose de nuevo para favorecer la síntesis de fosfatidilcolina y disminuir la de betaína (30). Estos resultados sugieren la necesidad de incrementar las ingestas no solo de colina sino también de su metabolito, la betaína, durante el período gestacional. Sin embargo, la evidencia disponible sobre el efecto de los niveles maternos de betaína es por el momento reducida y contradictoria (31).

Actualmente no se han determinado ingestas recomendadas (IR) para ninguno de los dos y, únicamente para la colina, el Panel sobre Productos Dietéticos, Nutrición y Alergias (NDA) de la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA) (18) ha establecido valores de referencia, concretamente en forma de las denominadas ingestas adecuadas (*Adequate Intakes* o AI), o estimaciones del nivel de

consumo que parece suficiente para, virtualmente, toda la población. Para los adultos se establecen unas AI de 400 mg/día. Para todos los niños de 7 a 11 meses se proponen unas AI de 160 mg/día, basadas en una extrapolación al alza de la colina estimada a partir de la ingesta de los lactantes alimentados exclusivamente con leche materna desde el nacimiento y hasta los 6 meses. Para todos los niños y adolescentes de 1 a 17 años se propone la extrapolación a la baja de la AI de los adultos, aplicando factores de crecimiento: 140 mg/día (1-3 años) y 400 mg/día (15-17 años). Finalmente, para las mujeres embarazadas, el Panel obtiene una AI de 480 mg/día, calculada por extrapolación de la obtenida para las mujeres no embarazadas y considerando el aumento medio del peso corporal durante la gestación. Para las mujeres lactantes se obtiene la cantidad de colina secretada al día en la leche humana durante los primeros 6 meses de lactancia materna exclusiva (120 mg/día), a la que se añade la AI de las mujeres no lactantes, y se establece una cantidad de 520 mg/día. El hecho de que estas AI de la colina sean incluso más elevadas para el período de la lactancia que durante la gestación se añade a los motivos que animan a valorar en las mujeres gestantes e incluso en las mujeres fértiles un protocolo de suplementación con este micronutriente como el aplicado para el ácido fólico.

Con respecto a los datos existentes para el consumo de colina, en Europa únicamente se dispone de un estudio realizado en 990 mujeres adultas embarazadas (32), que registraron una ingesta media de 356 mg/día, revelándose esta inferior a las AI. En EE. UU. se dispone de la Encuesta Nacional de Examen de la Salud y la Nutrición (NHANES) de 2005 a 2014 (33), que incluyó a 593 mujeres embarazadas y arrojó un consumo medio de 319 mg/día, igualmente inferior a las AI, con solo un 8,5 % de las participantes alcanzando los niveles de consumo adecuados. Ante esta situación, la Asociación Médica Americana y la Academia Americana de Pediatría abogan por añadir colina a las píldoras prenatales y a las fórmulas para bebés

(34,35). En Europa, sin embargo, los organismos equivalentes no proporcionan indicaciones acerca de la suplementación materna de colina, habiendo sido rechazada la petición de declaración de propiedades saludables de la colina dietética con respecto al desarrollo cerebral de los lactantes y niños menores de 3 años por parte del mismo Panel NDA de la EFSA (36).

En cuanto a la betaína, un estudio de mujeres estadounidenses con edades comprendidas entre los 21 y los 94 años recoge una ingesta media de 115 mg diarios de betaína (37). Actualmente no se dispone de datos referentes a la ingesta de este nutriente para la población gestante pero, dado que no se han establecido ingestas adecuadas para este nutriente, tampoco podría extraerse ninguna conclusión.

Por ello, el objetivo del presente trabajo ha sido la cuantificación de las ingestas dietéticas de los micronutrientes implicados en el ciclo metilación-metionina (colina, betaína, folatos y vitaminas B<sub>6</sub> y B<sub>12</sub>) en una muestra representativa de mujeres gestantes residentes en España, así como la determinación de la adecuación de dichas ingestas a las recomendaciones oficiales disponibles y el análisis de las principales fuentes alimentarias de cada micronutriente.

## **MATERIALES Y MÉTODOS**

La determinación de los niveles de ingesta media de cada micronutriente se realizó a partir de los datos de consumo de alimentos disponibles a partir de la encuesta ENALIA-2 (Encuesta Nacional de Alimentación en la población adulta, de mayores y de embarazadas), elaborada por la Agencia Española Seguridad Alimentaria y Nutrición (AESAN) (38). Esta incluyó una muestra representativa de mujeres gestantes residentes en España, formada por 133 participantes, y consistió en la aplicación de dos recuerdos de 24 horas no consecutivos a cada participante, no considerando el consumo de suplementos dietéticos. Se trata de la encuesta nutricional disponible más actual para este grupo poblacional, con un trabajo de campo desarrollado durante los años 2014 y 2015.

## **Cálculo de la ingesta de micronutrientes**

Dado que los datos de consumo empleados proceden de encuestas nutricionales con carácter individual, permiten conocer con exactitud el tipo de alimentos y las cantidades consumidas por parte del grupo poblacional considerado. De esta manera, a partir de la media poblacional de consumo de cada alimento en gramos/día se estimó el aporte de micronutrientes, que se ha calculado individualmente para cada alimento según su composición nutricional. Para la determinación de la composición nutricional de aquellos alimentos o recetas más propios de los hábitos alimentarios de la población española se procedió a realizar una estimación a partir de los ingredientes que los componían.

Para el cálculo del aporte de folatos y de vitaminas B<sub>6</sub> y B<sub>12</sub> se emplearon los datos de composición nutricional recogidos en las Tablas de Composición de Alimentos de referencia en España (39). Para los casos de alimentos con algún micronutriente no determinado en dichas tablas, este fue sustituido por un valor determinado en un alimento de similar composición nutricional o se asumió una media a nivel de grupo y/o subgrupo de alimentos.

Para el caso de la colina y la betaína se comprobó que, actualmente, estos compuestos no se incluyen en las bases de datos nacionales de composición de alimentos en Europa. Por consiguiente, fue necesario recurrir a la Base de Datos Nacional de Nutrientes para Referencia Estándar del año 2018, elaborada por el Departamento de Agricultura de los Estados Unidos (USDA) (40). Para la colina se emplearon los datos referentes a la colina total, contemplada como la suma de colina libre, glicerofosfocolina, fosfocolina, fosfatidilcolina y esfingomielina. En los casos de alimentos con algún micronutriente no determinado en dichas tablas, primeramente se consultó la base de datos de contenido en colina y betaína de los alimentos más comunes, también elaborada por la USDA pero perteneciente al año 2008 (41). Ante la misma ausencia de determinaciones, se procedió

entonces a sustituir el valor que faltaba por un valor determinado en un alimento de similar composición nutricional o se asumió una media a nivel de grupo y/o subgrupo de alimentos.

## RESULTADOS

### Ingestas dietéticas y adecuación a las recomendaciones

La tabla I muestra los datos de consumo estimados para cada micronutriente, así como los valores de referencia recomendados: la IA en el caso de la colina y las ingestas recomendadas (IR) para el resto de los nutrientes con valor asignado, junto al porcentaje de adecuación a estas según:

- Las ingestas diarias recomendadas de energía y nutrientes para la población española (4).
- Los valores dietéticos de referencia y la guía dietética *European Food Safety Authority* (EFSA) (42).
- Las ingestas dietéticas de referencia del *Institute of Medicine* (IOM), correspondientes a Estados Unidos (43).

Las ingestas medias diarias observadas para la muestra de mujeres embarazadas fueron de 271,1 mg/día de colina, 142,5 mg/día de betaína, 182,8 µg/día de folatos, 1,4 mg/día de vitamina B<sub>6</sub> y 4,5 µg/día de vitamina B<sub>12</sub>.

En cuanto al porcentaje de adecuación estimado para las ingestas observadas, en el caso de la colina únicamente existen las IA europeas y americanas, para las que la ingesta estimada representó el 56,5 % y el 60,2 % de las mismas, respectivamente. Para los folatos se observó un nivel de adecuación del 30,5 % según los tres organismos considerados, coincidentes en este caso. En cuanto a la vitamina B<sub>6</sub>, la adecuación ascendió al 71,6 % sobre las IR españolas y norteamericanas (coincidentes) y al 90,7 % al considerar las europeas. Finalmente, en el caso de la vitamina B<sub>12</sub> se observaron niveles de ingesta superiores a las IR, con un 204,7 %, 100,1 % y 173,2 % para las españolas, europeas y americanas,

respectivamente. Por último, resaltar la ausencia de valores de referencia para el caso de la betaína.

### **Fuentes alimentarias**

La figura 2 ilustra la contribución (%) de las principales categorías de alimentos y bebidas a las ingestas diarias de colina, betaína, folatos, vitamina B<sub>6</sub> y vitamina B<sub>12</sub> observadas para la muestra poblacional estudiada. En cuanto al aporte de betaína, el grupo de cereales y derivados fue el principal contribuyente, proporcionando el 85,3 % de la ingesta diaria total. En el caso de la colina se observó un claro predominio de los alimentos de origen animal, con un 25,6 % de la ingesta total procedente de las carnes y derivados; un 21,3 % a partir de la leche y los productos lácteos, y un 15,9 % procedente de los huevos. Para los folatos, las verduras y hortalizas fueron la principal fuente alimentaria, proporcionando un 27,5 % de la ingesta diaria total, seguidas de los cereales y sus derivados, con un 18,6 %, y de los lácteos con un 12,0 %. Finalmente, el grupo de las carnes y derivados fue la principal fuente de las vitaminas B<sub>6</sub> (26,6 %) y B<sub>12</sub> (39,5 %), si bien es conocido que esta última solo se encuentra en los productos de origen animal y, por ello, sus siguientes fuentes fueron los pescados y mariscos (25,3 %), los lácteos (23,9 %) y los huevos (8,2 %), mientras que para la vitamina B<sub>6</sub>, la segunda fuente alimentaria en cuanto a contribución fueron las verduras y hortalizas (17,9 %), seguidas de los cereales y sus derivados (13,2 %).

### **DISCUSIÓN**

El objetivo del presente estudio fue evaluar la ingesta dietética de folatos, vitamina B<sub>12</sub>, vitamina B<sub>6</sub> y, por primera vez, de colina y betaína en una población gestante española, así como examinar las principales fuentes alimentarias.

Aunque los datos de ingestas medias de los nutrientes evaluados son desalentadores con respecto a las recomendaciones establecidas por las diferentes autoridades sanitarias (4,42,43), los resultados



obtenidos demuestran ser coherentes al revisar la evidencia disponible (32,33,37,44,45). Concretamente, la ingesta de las vitaminas del complejo B ( $B_6$ ,  $B_9$  y  $B_{12}$ ) es similar a la obtenida a nivel nacional en el estudio ANIBES, conducido en 996 mujeres con edades comprendidas entre los 9 y los 75 años (44,45). En cuanto a la colina, se observan ingestas inferiores a las determinadas en las mujeres adultas embarazadas europeas y estadounidenses aunque, en cualquier caso, estas también resultaban inferiores a las AI (32,33). Sin embargo, para la betaína se observan niveles de ingesta ligeramente más elevados que los determinados en las mujeres estadounidenses (37).

Atendiendo a los niveles de adecuación de las ingestas observadas con respecto a las recomendaciones disponibles, se concluye que el aporte de colina y folatos para la muestra estudiada de mujeres embarazadas es insuficiente, con valores muy lejanos al 80 %, valor a partir del que podrían considerarse suficientes. Estas observaciones son de especial importancia al ser estos dos micronutrientes los de mayor implicación en el correcto desarrollo del feto, si bien es cierto que los datos de consumo empleados no tienen en cuenta las prácticas de suplementación que pudieran seguir las madres gestantes incluidas en la muestra. Asimismo, el consumo de vitamina  $B_6$  se revela cercano a la adecuación: suficiente atendiendo a las recomendaciones europeas (42) pero no así según las españolas y americanas (4,43). Además, debemos indicar que los porcentajes de IR cubiertos de la vitamina  $B_{12}$  son alcanzados por el 100 % de la población gestante española. Datos muy similares se obtuvieron en la población femenina del estudio ANIBES (44). Por último, nos gustaría resaltar que, debido a la falta de disponibilidad de IA o IR para la betaína, no es posible extraer ninguna conclusión con respecto a la adecuación de su ingesta.

La información detallada sobre las fuentes de los micronutrientes estudiados en la dieta es esencial para comprender mejor los puntos fuertes y la calidad de la dieta de las mujeres embarazadas en la

población española. Específicamente, los datos analizados nos indican que los mayores porcentajes de colina son aportados por los alimentos de origen animal, con una contribución total del 71,8 % sobre el consumo total estimado. Este es un importante factor a considerar en cuanto a las estrategias de suplementación, pues las aceleradas tendencias alimenticias hacia dietas veganas, vegetarianas y similares podrían tener consecuencias no deseadas para la ingesta y el estado nutricional de la colina; como ya se advierte en el caso de la vitamina B<sub>12</sub>. Además, es importante destacar que las últimas guías alimentarias recomiendan moderar la ingesta de carne y derivados, ya que la dieta española presenta una cantidad excesiva de proteína animal, además de fomentar el consumo de proteínas de origen vegetal que, entre otras virtudes, presentan un menor impacto medioambiental (46). No obstante, paradójicamente, en el presente estudio es esta vitamina B<sub>12</sub> el único micronutriente cuyos requerimientos se ven satisfechos a partir de la dieta, a pesar de provenir en un 97,4 % de fuentes de origen animal. Igualmente, los alimentos de origen animal son importantes fuentes de vitamina B<sub>6</sub>, mostrando una contribución del 49,5 % sobre el consumo total estimado. Estos datos son coincidentes con los obtenidos en otros estudios europeos (44,47,48).

Finalmente, se debe destacar que las principales limitaciones del presente trabajo están relacionadas con la insuficiencia de los datos de composición de alimentos referentes a la colina y la betaína, pues los recogidos en la base de datos del USDA podrían no reflejar con total precisión el contenido de los alimentos tal y como se compran y consumen en Europa (32). Además, debido a la ausencia de ingestas recomendadas para estos nutrientes -incluso en el caso de la colina, dada la definición de las ingestas adecuadas o IA- no es posible extraer conclusiones definitivas sobre la idoneidad de los niveles de ingesta observados en la población, aunque sí una aproximación a la realidad de acuerdo con la evidencia científica disponible. A este respecto es, sin embargo, una fortaleza haber obtenido resultados



pioneros a nivel nacional, como son las ingestas dietéticas de los nutrientes colina y betaína, junto a sus principales fuentes alimentarias; más aun en una población para la que el estado nutricional de estos dos compuestos parece crucial atendiendo a la evidencia más reciente.

## **CONCLUSIONES**

De todos los micronutrientes considerados para la muestra estudiada de mujeres embarazadas en España, correspondiente al estudio ENALIA-2, únicamente en el caso de la vitamina B<sub>12</sub> se han encontrado ingestas dietéticas en niveles adecuados a las recomendaciones. Los resultados obtenidos son claros indicativos de la necesidad de mejorar la ingesta y el estado nutricional de estos componentes de gran interés nutricional para la salud de la mujer embarazada y, por ende, de su descendencia. Con este objetivo, y considerando el grado de inadecuación observado, el empleo de suplementos nutricionales resulta justificado —siempre de manera individualizada— unido a otras estrategias urgentes y necesarias para mejorar la dieta y el uso de alimentos fortificados en este grupo poblacional.

Además, se evidencia la necesidad de disponer de bases de datos nacionales de composición de alimentos en Europa que incluyan los nutrientes colina y betaína, y que permitan así realizar una estimación más representativa del estado nutricional de estos dos componentes en la población europea.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Kaiser L, Allen LH, American Dietetic Association. Position of the American Dietetic Association: Nutrition and Lifestyle for a Healthy Pregnancy Outcome. *J Am Diet Assoc* 2008;108(3):553-61. DOI: 10.1016/j.jada.2008.01.030
2. Herbert V. Biochemical and Hematologic Lesions in Folic Acid Deficiency. *Am J Clin Nutr* 1967;20(6):562-9. DOI: 10.1093/ajcn/20.6.562
3. MRC Vitamin Study Research Group. Prevention of neural tube defects: Results of the Medical Research Council Vitamin Study. *Lancet* 1991;338(8760):131-7. DOI: 10.1016/0140-6736(91)90133-A
4. Moreiras O, Carbajal A, Cabrera L, Cuadrado C. Ingestas diarias recomendadas de energía y nutrientes para la población española. Tablas de composición de alimentos. 19ª ed. Madrid: Ediciones Pirámide; 2018.
5. Caudill MA, Obeid R, Derbyshire E, Bernhard W, Lapid K, Walker SJ, et al. Building better babies: should choline supplementation be recommended for pregnant and lactating mothers? Literature overview and expert panel consensus. *Eur Gynecol Obstet* 2020;2(3):149-61.
6. Strain JJ, Dowey L, Ward M, Pentieva K, McNulty H. B-vitamins, homocysteine metabolism and CVD. *Proc Nutr Soc* 2004;63(4):597-603. DOI: 10.1079/PNS2004390
7. Aydın H, Arisoy R, Karaman A, Erdoğan E, Çetinkaya A, B Geçkinli B, et al. Evaluation of maternal serum folate, vitamin B12, and homocysteine levels and factor V Leiden, factor II g.20210G>A, and MTHFR variations in prenatally diagnosed neural tube defects. *Turk J Med Sci* 2016;46(2):489-94. DOI: 10.3906/sag-1502-128
8. Peker E, Demir N, Tuncer O, Üstüol L, Balahoroğlu R, Kaba S, et al. The levels of vitamin B12, folate and homocysteine in mothers and

- their babies with neural tube defects. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2016;29(18):2944-8. DOI: 10.3109/14767058.2015.1109620
9. Nasri K, Ben Fradj MK, Touati A, Aloui M, Ben Jemaa N, Masmoudi A, et al. Association of maternal homocysteine and vitamins status with the risk of neural tube defects in Tunisia: A case-control study. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2015;103(12):1011-20. DOI: 10.1002/bdra.23418
  10. Dror DK, Allen LH. Interventions with Vitamins B6, B12 and C in Pregnancy. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2012;26(s1):55-74. DOI: 10.1111/j.1365-3016.2012.01277.x
  11. Carmel R. Subclinical cobalamin deficiency. *Curr Opin Gastroenterol* 2012;28(2):151-8. DOI: 10.1097/MOG.0b013e3283505852
  12. Carmel R, Sarrai M. Diagnosis and management of clinical and subclinical cobalamin deficiency: advances and controversies. *Current hematology reports* 2006;5(1):23-33. DOI: 10.1007/s11901-006-0019-7
  13. Shaw GM, Carmichael SL, Yang W, Selvin S, Schaffer DM. Periconceptional Dietary Intake of Choline and Betaine and Neural Tube Defects in Offspring. *Am J Epidemiol* 2004;160(2):102-9. DOI: 10.1093/aje/kwh187
  14. Shaw GM, Finnell RH, Blom HJ, Carmichael SL, Vollset SE, Yang W, et al. Choline and Risk of Neural Tube Defects in a Folate-fortified Population. *Epidemiology* 2009;20(5):714-9. DOI: 10.1097/EDE.0b013e3181ac9fe7
  15. Lavery AM, Brender JD, Zhao H, Sweeney A, Felkner M, Suarez L, et al. Dietary intake of choline and neural tube defects in Mexican Americans. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2014;100(6):463-71. DOI: 10.1002/bdra.23236
  16. Petersen JM, Parker SE, Crider KS, Tinker SC, Mitchell AA, Werler MM. One-Carbon Cofactor Intake and Risk of Neural Tube Defects Among Women Who Meet Folic Acid Recommendations: A

- Multicenter Case-Control Study. *Am J Epidemiol* 2019;188(6):1136-43. DOI: 10.1093/aje/kwz040
17. Cook S. CHOLINE: A Critical Prenatal Nutrient. Research Guide 2017:8.
18. Bresson JL, Burlingame B, Dean T, Fairweather-Tait S, Heinonen M, Hirsch-Ernst KI, et al. Dietary Reference Values for choline EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). *EFSA J* 2016;14(70). DOI: 10.2903/j.efsa.2016.4484
19. Friso S, Udali S, De Santis D, Choi S-W. One-carbon metabolism and epigenetics. *Mol Aspects Med* 2017;54:28-36. DOI: 10.1016/j.mam.2016.11.007
20. Wallace TC, Blusztajn JK, Caudill MA, Klatt KC, Natker E, Zeisel SH, et al. Choline: The Underconsumed and Underappreciated Essential Nutrient. *Nutr Today* 2018;53(6):240-53. DOI: 10.1097/NT.0000000000000302
21. Wallace TC, Blusztajn JK, Caudill MA, Klatt KC, Zeisel SH. Choline: The Neurocognitive Essential Nutrient of Interest to Obstetricians and Gynecologists. *J Diet Suppl* 2020;17(6):733-52. DOI: 10.1080/19390211.2019.1639875
22. Carmichael SL, Yang W, Correa A, Olney RS, Shaw GM. Hypospadias and Intake of Nutrients Related to One-Carbon Metabolism. *J Urol* 2009;181(1):315-21. DOI: 10.1016/j.juro.2008.09.041
23. Yang W, Shaw GM, Carmichael SL, Rasmussen SA, Waller DK, Pober BR, et al. Nutrient intakes in women and congenital diaphragmatic hernia in their offspring. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2008;82(3):131-8. DOI: 10.1002/bdra.20436
24. Shaw GM, Carmichael SL, Laurent C, Rasmussen SA. Maternal Nutrient Intakes and Risk of Orofacial Clefts. *Epidemiology* 2006;17(3):285-91. DOI: 10.1097/01.ede.0000208348.30012.35
25. Jiang X, Bar HY, Yan J, Jones S, Brannon PM, West AA, et al. A higher maternal choline intake among third-trimester pregnant women lowers placental and circulating concentrations of the

- antiangiogenic factor fms-like tyrosine kinase-1 (sFLT1). *FASEB J* 2013;27(3):1245-53. DOI: 10.1096/fj.12-221648
26. Chen X, Bai G, Scholl TO. Spontaneous Preterm Delivery, Particularly with Reduced Fetal Growth, is Associated with DNA Hypomethylation of Tumor Related Genes. *J Pregnancy Child Health* 2016;3(1):215. DOI: 10.4172/2376-127X.1000215
27. Fischer LM, da Costa KA, Galanko J, Sha W, Stephenson B, Vick J, et al. Choline intake and genetic polymorphisms influence choline metabolite concentrations in human breast milk and plasma. *Am J Clin Nutr* 2010;92(2):336-46. DOI: 10.3945/ajcn.2010.29459
28. Ganz AB, Klatt KC, Caudill MA. Common Genetic Variants Alter Metabolism and Influence Dietary Choline Requirements. *Nutrients* 2017;9(837). DOI: 10.3390/nu9080837
29. Ganz AB, Shields K, Fomin VG, Lopez YS, Mohan S, Lovesky J, et al. Genetic impairments in folate enzymes increase dependence on dietary choline for phosphatidylcholine production at the expense of betaine synthesis. *FASEB J* 2016;30(10):3321-33. DOI: 10.1096/fj.201500138RR
30. Yan J, Jiang X, West AA, Perry CA, Malysheva OV, Brenna JT, et al. Pregnancy alters choline dynamics: results of a randomized trial using stable isotope methodology in pregnant and nonpregnant women. *Am J Clin Nutr* 2013;98(6):1459-67. DOI: 10.3945/ajcn.113.066092
31. Du Y-F. Maternal betaine status, but not that of choline or methionine, is inversely associated with infant birth weight. *Br J Nutr* 2019;121(11):1279-86. DOI: 10.1017/S0007114519000497
32. Vennemann FBC, Ioannidou S, Valsta LM, Dumas C, Ocké MC, Mensink GBM, et al. Dietary intake and food sources of choline in European populations. *Br J Nutr* 2015;114(12):2046-55. DOI: 10.1017/S0007114515003700
33. Wallace TC, Fulgoni VL. Usual Choline Intakes Are Associated with Egg and Protein Food Consumption in the United States. *Nutrients* 2017;9(839). DOI: 10.3390/nu9080839

34. Berg S. AMA backs global health experts in calling infertility a disease. AMA; 2017.
35. Schwarzenberg SJ, Georgieff MK. Advocacy for improving nutrition in the first 1000 days to support childhood development and adult health. *Pediatrics* 2018;141(2). DOI: 10.1542/peds.2017-3716
36. EFSA Panel on Dietetic Products N, Allergies. Scientific Opinion on the substantiation of a health claim related to choline and “development of brain” pursuant to Article 14 of Regulation (EC) No 1924/2006. *EFSA J* 2014;12(5):3651. DOI: 10.2903/j.efsa.2014.3651
37. Millard HR, Musani SK, Dibaba DT, Talegawkar SA, Taylor HA, Tucker KL, et al. Dietary choline and betaine; associations with subclinical markers of cardiovascular disease risk and incidence of CVD, coronary heart disease and stroke: the Jackson Heart Study. *Eur J Nutr* 2018;57(1):51-60. DOI: 10.1007/s00394-016-1296-8
38. Marcos SV, Rubio MJ, Sanchidrián FR, de Robledo D. Spanish National dietary survey in adults, elderly and pregnant women. *EFSA Supporting Publications* 2016;13(6):1053E. DOI: 10.2903/sp.efsa.2016.EN-1053
39. Moreiras O, Carbajal Á, Cabrera L, Cuadraro C. *Tablas de Composición de Alimentos*. 19ª ed. Madrid: Ediciones Pirámide; 2018.
40. *Composition of Foods: Raw, Processed, Prepared*. USDA National Nutrient Database for Standard Reference, Legacy [Internet]. US Department of Agriculture. Agricultural Research Service; 2018.
41. USDA. *USDA Database for the Choline Content of Common Foods Release Two January 2008* U.S. Department of Agriculture, Agricultural Research Service; 2008.
42. European Food Safety Authority. Dietary Reference Values for nutrients. Summary report. *EFSA Supporting Publications* 2019:98. DOI: 10.2903/sp.efsa.2017.e15121
43. Institute of Medicine Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference liPoF, Other B. Vitamins Choline.

Dietary Reference Intakes for Thiamin, Riboflavin, Niacin, Vitamin B6, Folate, Vitamin B12, Pantothenic Acid, Biotin, and Choline: National Academies Press (US), Washington (DC); 1998.

44. Partearroyo T, Samaniego-Vaesken MdL, Ruiz E, Olza J, Aranceta-Bartrina J, Gil Á, et al. Dietary sources and intakes of folates and vitamin B12 in the Spanish population: Findings from the ANIBES study. PLoS ONE 2017;12(12):e0189230. DOI: 10.1371/journal.pone.0189230
45. Mielgo-Ayuso J, Aparicio-Ugarriza R, Olza J, Aranceta-Bartrina J, Gil Á, Ortega RM, et al. Dietary Intake and Food Sources of Niacin, Riboflavin, Thiamin and Vitamin B6 in a Representative Sample of the Spanish Population. The ANIBES Study. Nutrients 2018;10. DOI: 10.3390/nu10070846
46. Aranceta-Bartrina J, Partearroyo T, López-Sobaler AM, Ortega RM, Varela-Moreiras G, Serra-Majem L, et al. Updating the Food-Based Dietary Guidelines for the Spanish Population: The Spanish Society of Community Nutrition (SENC) Proposal. Nutrients 2019;11(11). DOI: 10.3390/nu11112675
47. Planells E, Sanchez C, Montellano M, Mataix J, Llopis J. Vitamins B6 and B12 and folate status in an adult Mediterranean population. Eur J Clin Nutr 2003;57(6):777-85. DOI: 10.1038/sj.ejcn.1601610
48. Vissers PA, Streppel MT, Feskens EJ, de Groot LC. The contribution of dairy products to micronutrient intake in the Netherlands. J Am Coll Nutr 2011;30(supl 5):415S-21S. DOI: 10.1080/07315724.2011.10719985



Tabla I. Ingesta diaria de micronutrientes de mujeres embarazadas residentes en España según el estudio ENALIA-2 (38); valores de referencia recomendados para las ingestas en España, Europa y EE. UU. y porcentaje de adecuación a los mismos

		Colina	Betaína	Folatos	Vitamina B <sub>6</sub>	Vitamina B <sub>12</sub>
		(mg/día)	(mg/día)	(µg/día)	(mg/día)	(µg/día)
Ingesta diaria		271,1 ±	142,5 ±	182,8 ±		
media ± desviación estándar		488,7	245,9	368,7	1,4 ± 2,5	4,5 ± 8,1
Valores de referencia	Recomendaciones españolas: Moreiras et al. (4)	-	-	600	1,9	2,2
	Recomendaciones europeas: EFSA (42)	480	-	600	1,5	4,5



Recomendaciones estadounidenses:		450	-	600	1,9	2,6
IOM (43)						
		Colina (%)	Betaína (%)	Folatos (%)	Vitamina B <sub>6</sub> (%)	Vitamina B <sub>12</sub> (%)
Adecuación a las recomendaciones	Moreiras et al. (4)	-	-	30,5	71,6	204,7
	EFSA (42)	56,5	-	30,5	90,7	100,1
	IOM (43)	60,2	-	30,5	71,6	173,2

EFSA: European Food Safety Authority; IOM: Institute of Medicine.

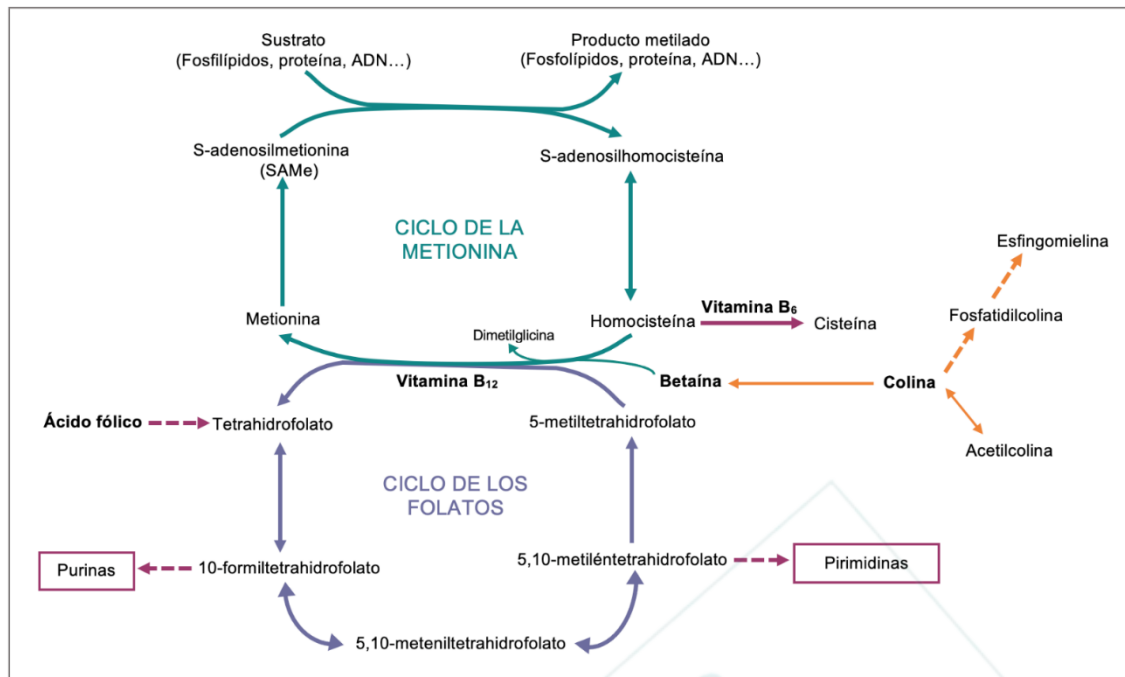
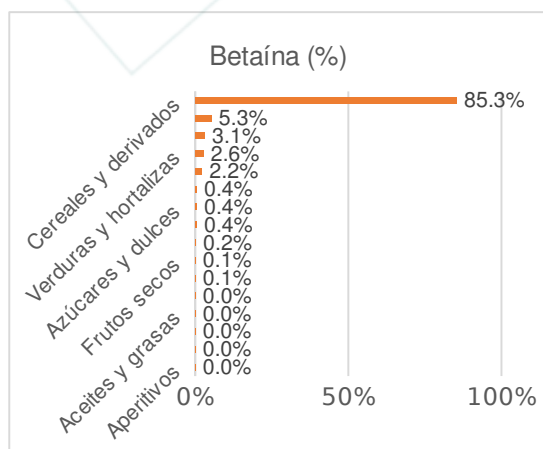
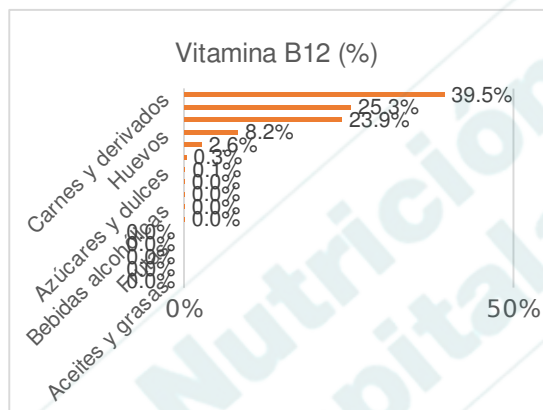
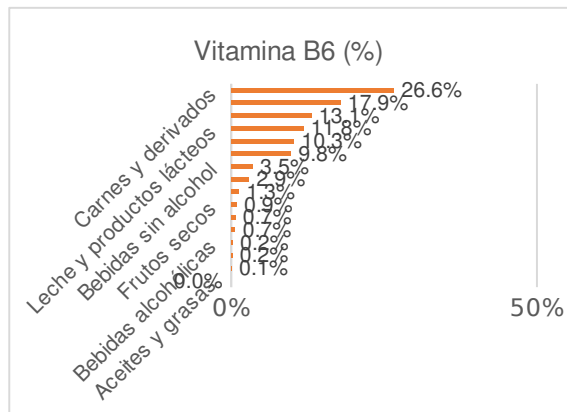


Fig. 1. Metabolismo de los compuestos monocarbonados y la colina: procesos involucrados en la síntesis de ácidos nucleicos y aminoácidos, el ensamblaje de lipoproteínas y la regulación de la expresión génica mediante metilación del ADN.



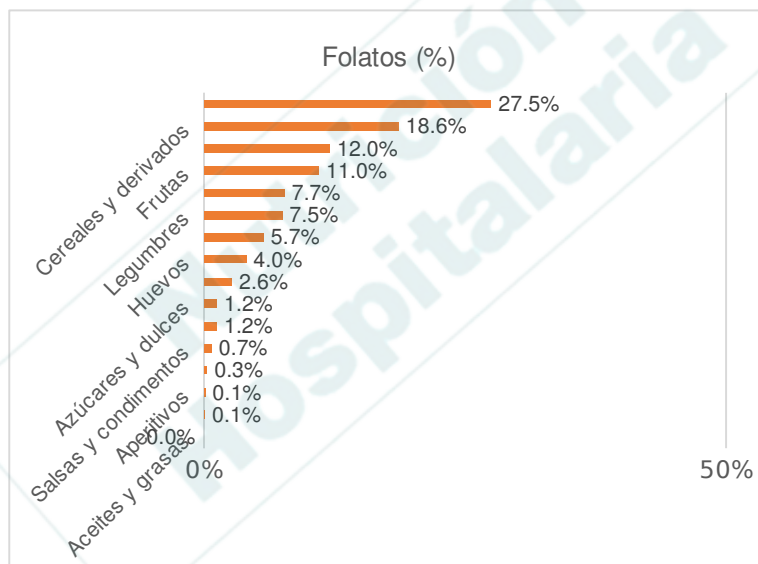
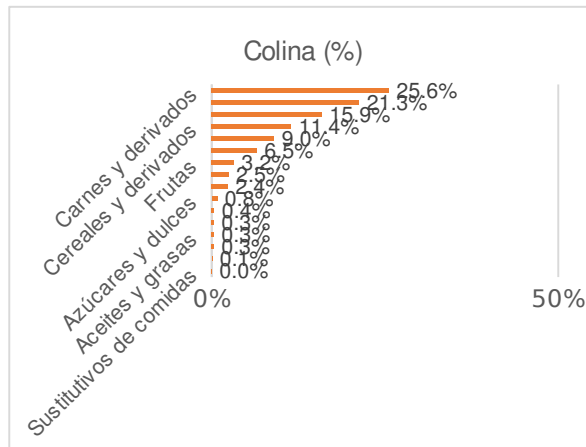


Fig. 2. Fuentes alimentarias de colina, betaína, folatos, vitamina B<sub>6</sub> y vitamina B<sub>12</sub> (%), aportadas por las principales categorías de alimentos y bebidas.