



**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

**TRABAJO FIN DE GRADO
INGESTA DE COLINA. IMPLICACIONES EN
SALUD**

Autora: Belén Cortijo Gorriño

Tutora: Ana María López Sobaler

Convocatoria: Junio

Índice

1. Resumen	3
2. Introducción y objetivos	4
3. Metodología	5
4. Síntesis endógena	5
5. Digestión y absorción	7
6. Transporte, distribución y almacenamiento	7
7. Metabolismo y excreción	8
8. Efectos clínicos de la ingesta de colina	8
a) Importancia prenatal	8
o Efecto neuroprotector	9
o Papel beneficioso de la colina en la deficiencia de hierro	10
o Prevención del Síndrome Alcohólico Fetal	10
o Menor riesgo de defectos del tubo neural	10
o Conservación de la memoria a largo plazo	10
b) Prevención de enfermedades cardiovasculares	11
c) Relación de la colina con el cáncer	11
o Cáncer colorrectal	11
o Cáncer de mama	11
d) Salud hepática	12
9. Fuentes dietéticas	12
10. Ingestas recomendadas	14
11. Efectos adversos	15
12. Conclusiones	16
13. Bibliografía	16

1. Resumen

La colina es una vitamina del grupo B, que en 1998 el Instituto de Medicina de los Estados Unidos (IOM) consideró como un nutriente esencial soluble en agua de la dieta animal y humana. Esta amina cuaternaria saturada aporta integridad estructural, interviene en la señalización celular, es importante para la síntesis de acetilcolina y su forma oxidada (la betaína) es un relevante donador de metilos. A pesar de su carácter esencial, se sintetiza de forma endógena a través de la metilación secuencial de la fosfatidiletanolamina por la S-adenosilmetionina (SAM) en el ciclo de la metionina catalizada por la fosfatidiletanolamina metiltransferasa (PEMT). Una vez formada, la fosfatidilcolina puede ser hidrolizada a ácido fosfatídico, y a colina libre por la fosfolipasa D. Los metabolitos de la colina, con la excepción de la esfingomiélin, son hidrolizados en el intestino delgado por la fosfolipasa A1, A2, y B, dando lisofosfatidilcolina y glicerofosfocolina. Finalmente, la colina no absorbida puede ser atacada por bacterias intestinales que dan lugar a trimetilamina y dimetilamina que provocan olor a pescado en aquellas personas que toman elevadas cantidades de colina. La placenta puede almacenar elevadas cantidades de colina como acetilcolina, mientras que las glándulas mamarias concentran colina como fosfocolina y glicerofosfocolina. La concentración de colina está regulada por la excreción más que por la absorción. La ingesta de colina prenatal mejora la capacidad de aprendizaje de la descendencia, previene el Síndrome Alcohólico Fetal, supone menores riesgos de defectos del tubo neural, mejora la memoria de los descendientes y podría ser un tratamiento complementario para la deficiencia de hierro neonatal. Además la colina previene enfermedades cardiovasculares, cáncer colorrectal y de mama y esteatohepatitis. La colina se encuentra en mayor cantidad en los huevos y en el hígado. Las recomendaciones dietéticas son en hombres de 550 mg/día y en mujeres de 425 mg/día (aumentando en embarazo y lactancia). A elevadas dosis puede producir un ligero efecto hipotensor, vómitos, aumento de salivación y de sudoración, adenomas de colon y cáncer de mama. Los profesionales de salud tienen un conocimiento limitado de la importancia biológica de la colina, por tanto no suelen recomendar alimentos con colina. Esto puede tener consecuencias negativas para la salud.

Parece increíble que teniendo en cuenta las funciones que realiza, sea aún una gran desconocida tanto para la población en general como para los profesionales sanitarios.

En esta revisión examinaremos varios aspectos de la colina como su proceso de síntesis, digestión, absorción, metabolismo, las ingestas recomendadas y sus fuentes. También trataremos la relación de este nutriente con diversas enfermedades, además de su importancia en la programación fetal.

3. Metodología

Esta revisión bibliográfica se ha realizado atendiendo principalmente al sistema de búsqueda PubMed, que permite el acceso a bases de datos bibliográficas como MEDLINE. Se ha llevado a cabo una búsqueda sistemática, empleando primero la palabra clave “choline”, esta búsqueda nos ha dado una idea general sobre los conceptos relacionados. De modo que se han consultado las siguientes palabras claves acompañadas siempre por “choline” han sido “cancer”, “cardiac”, “prenatal”, “steatohepatitis”, “groups”.

4. Síntesis endógena de colina

La esencialidad de la colina es complicada porque hay una síntesis endógena a través de la metilación secuencial de la fosfatidiletanolamina por la S-adenosilmetionina (SAM) en el ciclo de la metionina catalizada por la fosfatidiletanolamina metiltransferasa (PEMT) para producir fosfatidilcolina mayoritariamente en hígado y riñón [7]. Una vez formada, la fosfatidilcolina puede ser hidrolizada a ácido fosfatídico, y a colina libre por la fosfolipasa D. El ácido fosfatídico es una molécula de señalización de vida corta, se hidroliza rápidamente por la ácido fosfatídico fosfohidrolasa a diacilglicerol (DAG). El ciclo de la metionina es un importante ciclo de metilación y regeneración de SAM desde homocisteína se mantiene por dos reacciones de metilación importantes; una tiene que ver con la betaína, y la otra N5-CH3-THF y cobalamina (vitamina B12); de este modo, cualquier requerimiento de colina estará influenciado por la metionina, al igual que esos micronutrientes esenciales importantes en las reacciones de transferencia de metilos dentro del ciclo de metionina, como el folato, B12, y betaína [8]. Además, la niacina, riboflavina y la vitamina B6 son importantes en el ciclo del folato y por tanto deben ser también considerados (Fig. 2).

- 16) Serina hidroximetil transferasa.
- 17) N5, N10- metilen tetrahidrofolato reductasa.
- 18) Glicerofosfocolina:colina fosfodiesterasa.

5. Digestión y absorción

La colina se presenta en plantas y animales como colina o como fosfocolina, glicerofosfocolina, fosfatidilcolina y esfingomielina [9]. La betaína está también presente en la dieta y se forma en el intestino delgado por una acción bacteriana sobre la colina, mientras una porción de la colina dietética puede ser metabolizada a metilaminas antes de ser absorbida. Los metabolitos de la colina, con la excepción de la esfingomielina, son hidrolizados en el intestino delgado por la fosfolipasa A1, A2, y B, dando lisofosfatidilcolina y glicerofosfocolina. La esfingomielina es hidrolizada a través del intestino delgado por la esfingomielinasa alcalina a ceramida y fosfocolina [10]. La colina es absorbida a través del intestino delgado por un proceso mediado por transportador, que es específico para la colina; las formas hidrofóbicas de los metabolitos de colina (ej: lisofosfatidilcolina) son absorbidos por difusión [11]. Una vez absorbida dentro del enterocito, la colina libre y la betaína entran en la circulación portal y pasan al hígado, mientras que la fosfatidilcolina y la esfingomielina son incorporadas en quilomicrones en el enterocito, y llegan al sistema linfático.

Finalmente, la colina no absorbida puede ser atacada por bacterias intestinales que dan lugar a trimetilamina y dimetilamina que provocan olor a pescado en aquellas personas que toman elevadas cantidades de colina, generalmente en suplementos [2].

6. Transporte, distribución y almacenamiento

En las células epiteliales hay dos transportes de colina; uno es un transportador dependiente de sodio con una afinidad relativamente alta localizado en la superficie apical y el otro es un transportador independiente de sodio con una afinidad menor y mayor capacidad localizado en la membrana basolateral [12]. La colina se distribuye por todos los tejidos, pero se acumula mayoritariamente en el hígado, riñón, glándulas mamarias, placenta y cerebro; la placenta y las glándulas mamarias tienen especial importancia en los requerimientos de colina prenatal y postnatal.

La placenta puede almacenar elevadas cantidades de colina como acetilcolina, mientras que las glándulas mamarias concentran colina como fosfocolina y glicerofosfocolina. Se ha propuesto que esto puede asegurar una liberación adecuada al feto y al recién nacido, periodos

en los que la concentración de colina es relativamente alta; de todos modos las mujeres lactantes con dietas bajas en colina tienen niveles más bajos de colina en la leche que las mujeres con una ingesta adecuada [13]. De la recepción de colina por los tejidos se conoce que hay tres sistemas transportadores saturables. El primero descrito en los eritrocitos es un sistema de transporte facilitado, reversible y dependiente de las concentraciones de colina [14]; el segundo es de alta afinidad, dependiente de sodio que se presenta principalmente en el tejido neuronal y asociado a la síntesis de acetilcolina [15], El sistema final que ha sido descrito es de baja afinidad y alta capacidad que se encuentra en un gran número de células y es el responsable del transporte de colina a las células para la síntesis de fosfolípidos [12].

7. Metabolismo y excreción

La principal ruta de la fosfatidilcolina genera colina y ácido fosfatídico catalizado por la fosfolipasa D, mientras que la fosfolipasa A genera grupos acilos libres y glicerofosfocolina; la glicerofosfocolina es entonces hidrolizada a glicerol 3-fosfato y colina por la glicerofosfocolina fosfodiesterasa.

La colina pasa rápidamente al hígado; la hepatectomía aumenta la vida media de la colina, dando lugar a un aumento de colina plasmática [16]. La concentración de colina está regulada por la excreción más que por la absorción. Cuando los niveles de colina plasmática son normales (7 -20 uM) la mayor parte de la colina es reabsorbida por los túbulos renales; por otra parte, cuando las concentraciones de colina plasmática están aumentadas, los túbulos secretan colina. La colina se oxida en la mitocondria a betaína. Las concentraciones plasmáticas de betaína en adultos sanos oscilan entre 20 y 75 μM , y son generalmente más altas en machos que en hembras. La betaína es metabolizada a dimetilglicina y aclarada por el riñón. [2]

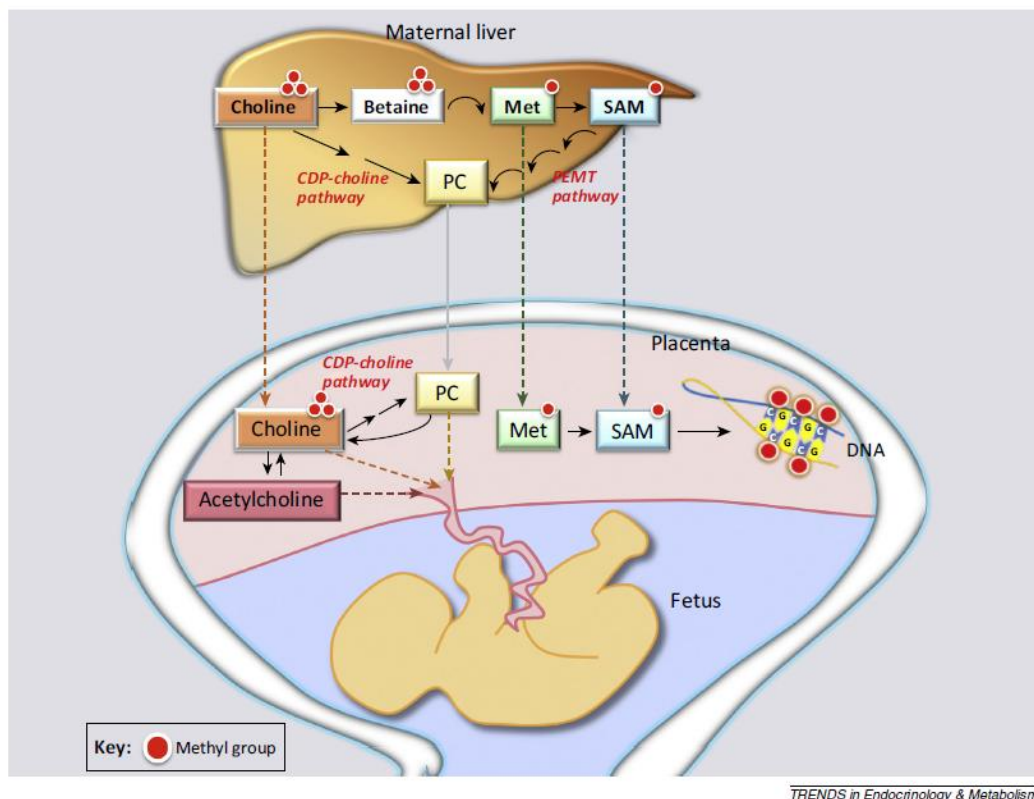
8. Efectos clínicos de la ingesta de colina

a) Importancia prenatal:

Durante el embarazo, la ingesta materna de colina puede afectar a la función metabólica y fisiológica de la descendencia. La colina procedente de la dieta de la madre al igual que la fosfatidilcolina producida de manera endógena por el hígado materno se utiliza en el desarrollo adecuado del feto. La síntesis de colina (por la PEMT) está aumentada durante el embarazo. Sin embargo, aunque la síntesis endógena de colina es mayor, los animales gestantes con una dieta normal ven disminuidas sus reservas de colina [17].

La colina llega al feto a través de la vía placentaria por donde pasan lipoproteínas que contienen fosfatidilcolina y también colina libre de la circulación materna, sus niveles aumentan en sangre materna durante el embarazo [18]. Los grupos metilos derivados de colina pueden también llegar a la placenta. En la placenta, la colina se utiliza para sintetizar acetilcolina, mientras que los grupos metilos derivados de colina se usan para metilar el genoma placentario [19].

Fig. 3: Metabolismo de la colina y transporte a través de la placenta.



Suplementar la dieta materna con colina durante el embarazo ha mostrado una mejora de los resultados cognitivos y de salud de la descendencia [20].

Efecto neuroprotector

El efecto neuroprotector de la colina dietética ha sido explorado en modelos de ratas. La suplementación de colina dietética en ratas gestantes mejora la capacidad de aprendizaje en la descendencia, incluyendo un incremento de la neuroplasticidad.

La manipulación de la colina dietética en ratas gestantes durante los días gestacionales 11-17 tiene efectos importantes en la función del sistema nervioso central de la descendencia. Estos efectos incluyen la modulación del aprendizaje y la memoria en tareas espaciales y temporales, la regulación de la potenciación sináptica, y la protección contra neurotoxinas

[21] que en algunos tipos puede continuar más allá del periodo juvenil hasta la edad adulta [22].

Papel beneficioso de la colina en la deficiencia de hierro

La deficiencia de hierro gestacional en humanos y roedores provoca déficits a largo plazo en las funciones cognitiva y socioemocional y altera la expresión de la plasticidad en los genes en el hipocampo que persiste a pesar del tratamiento con hierro.

Los déficits en memoria de reconocimiento, pero no en el comportamiento social, resultan de la deficiencia gestacional de hierro que es atenuada por la suplementación de colina prenatal. La suplementación de colina puede ser un prometedor tratamiento complementario para la deficiencia de hierro neonatal [23].

Prevención del Síndrome Alcohólico Fetal:

La exposición prenatal a alcohol puede alterar el desarrollo físico y de comportamiento, conduciendo a una variedad de trastornos del espectro alcohólico fetal. Son una serie de afecciones que una persona puede tener si su madre bebió alcohol mientras estuvo embarazada. Estas afecciones abarcan discapacidades tanto físicas como intelectuales, así como problemas de conducta y aprendizaje. A pesar de las advertencias de peligro, algunas mujeres embarazadas siguen bebiendo alcohol, creando una necesidad de identificar intervenciones efectivas para reducir la severidad de sus efectos teratógenos. Estudios recientes indican que la suplementación con colina puede reducir los efectos teratógenos de la exposición al alcohol en el desarrollo, particularmente en alteraciones de la memoria [24].

Menor riesgo de defectos del tubo neural

Algunos factores nutricionales están implicados en la aparición de defectos del tubo neural. El más importante de los factores ha sido el papel de la ingesta periconcepcional de ácido fólico. Al igual que el ácido fólico, la colina está relacionada con la metilación de la homocisteína a metionina. Algunos estudios indican que la ingesta de colina y metionina también reduce el riesgo de sufrir defectos del tubo neural. La inhibición del consumo y metabolismo de colina en embriones de roedores da lugar a defectos del tubo neural [25].

Conservación de la memoria a largo plazo

El hipocampo (centro cerebral de la memoria) se desarrolla durante las últimas fases del embarazo. En roedores, la suplementación o eliminación de colina durante esta fase crítica causa cambios para toda la vida en la estructura y función del cerebro. Los roedores adultos

normalmente sufren una disminución de la memoria conforme envejecen. Los descendientes expuestos a una suplementación de colina en el útero no mostraron esta disminución con la edad [4].

b) Prevención de enfermedades cardiovasculares

Olthof et al. estudiaron un grupo de hombres, de entre 50 y 71 años, con elevados niveles de homocisteína, que con una elevada dosis de colina, suplementada en forma de fosfatidilcolina, disminuyeron los niveles plasmáticos de homocisteína. Olthof sugirió que si los niveles altos de homocisteína causaban enfermedades cardiovasculares, la ingesta de colina podía reducir el riesgo de estas [26].

Una ingesta inadecuada de colina aumenta significativamente el riesgo cardiovascular. Un estudio de 2013 habla por primera vez de la cardioprotección de la colina contra la hipertrofia cardiaca. Los descubrimientos sugieren que la suplementación con colina puede ser considerada como terapia antihipertrófica [5].

c) Relación de la colina con el cáncer:

La colina es oxidada a betaína, que puede donar un grupo metilo a la homocisteína para formar metionina. La metionina es el precursor de la S-adenosilmetionina (SAM) un importante donador de metilos en el cuerpo humano. La metilación del ADN depende de la disponibilidad de grupos metilo de SAM y está relacionado con el desarrollo de algunos tipos de tumor, incluyendo el cáncer colorrectal . El trastorno de la metilación del ADN y la reparación del ADN alterado debido a la deficiencia de donadores de metilos (folato, colina, betaína y metionina) se piensa que son el principal mecanismo de la carcinogénesis [27].

Cáncer colorrectal

Un estudio caso control realizado en China asocia un menor riesgo de cáncer colorrectal con ingestas más altas de colina desde fosfatidilcolina , glicerofosfocolina y esfingomielina pero no para colina libre y fosfocolina. La asociación inversa de la ingesta de colina total con riesgo de cáncer colorrectal fue observado tanto en hombres como en mujeres, cáncer de colon y de recto [28].

Cáncer de mama:

La deficiencia de colina inducida en un grupo de hombres y mujeres durante 42 días mostró un aumento de daño del ADN y apoptosis de linfocitos. 400 Las ingestas elevadas de

colina se asocian con un riesgo menor de cáncer de mama (que se puede ver reducido en un 24%) [1].

d) Salud hepática

La privación de colina puede llevar a modificaciones hepatocelulares e incluso a tumores hepáticos. Puede ir asociado a estados comunes patológicos (alcoholismo y malnutrición) o a estados fisiológicos comunes (embarazo y lactancia) [3].

Los humanos alimentados con una dieta pobre en colina desarrollan esteatohepatitis , que se resuelve adicionando colina. El mecanismo responsable de la acumulación de triglicéridos resulta de la imposibilidad de sintetizar y liberar lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) como resultado de la disminución de la síntesis de fosfatidilcolina [29].

9. Fuentes dietéticas

La colina está ampliamente distribuida en los alimentos, la mayor parte de las fuentes dietéticas de colina incluyen colina libre, fosfatidilcolina, fosfocolina, glicerofosfocolina y esfingomielina. El contenido de colina y betaína de alimentos seleccionados se presenta en (tabla 1). La mejor fuente de colina son los huevos (250mg/100g) con la mayor parte contenida en la yema. Además el hígado, el germen de trigo y la soja proveen > 100mg/100g de alimento. Las carnes (de vaca, de cerdo y de ave) el pescado, los frutos secos, las semillas, y los granos completos proveen de moderadas cantidades de colina (50 – 99 mg/100g), mientras que los cereales de desayuno, frutas, verduras y productos lácteos generalmente aportan menos del 25mg/100g. El germen de trigo, trigo triturado y semillas de girasol contienen cantidades elevadas de colina. Actualmente, ambas la colina y la fosfatidilcolina están disponibles como suplementos sin receta, aportando una fuente dietética adicional [30].

Fig. 4: Colina (miligramos de colina/100g alimento) ordenados de mayor a menor colina total.

Alimento	Colina libre	Fosfatidilcolina	Metabolitos de la colina *	Colina total
Yema de huevo	1.3	630	46.9	680
Huevo completo	0.6	240	12.2	250
Hígado de pollo	49.0	120	24.7	190
Soja	47.7	65.0	4.0	120
Semillas de lino	39.0	36.0	3.7	79
Salmón	9.9	22.0	47.0	79
Ternera	2.5	59.0	9.8	71
Cerdo	3.1	45.0	21.7	69
Alubias	32.0	31.0	3.7	66
Pollo frito con piel	6.0	41	13.1	60
Nueces	8.3	16.0	8.0	32
Atún en lata	2.1	18.0	8.8	29
Espinacas	2.3	18.0	1.6	22
Brocoli	18.0	0.1	0.5	19
Leche entera	3.7	0.6	9.9	14.3
Plátano	3.2	0.4	6.1	9.8
Clara de huevo	0.2	0.0	0.9	1.1

*: glicerofosfocolina, fosfocolina y esfingomielina [31].

10. Ingestas recomendadas

Intervalos de edad	RDA/AI*	UL	Intervalos de edad	RDA/AI*	UL
	(mg/d)	(mg/d)		(mg/d)	(mg/d)
Bebés			Niños		
0-6 meses	125*	ND	1-3 años	200*	1000
7-12 meses	150*	ND	4-8 años	250*	1000
Hombres			Mujeres		
9-13 años	375*	2000	9-13 años	375*	2000
14-18 años	550*	3000	14-18 años	400*	3000
19-30 años	550*	3500	19-30 años	425*	3500
31-50 años	550*	3500	31-50 años	425*	3500
50-70 años	550*	3500	50-70 años	425*	3500
>70 años	550*	3500	>70 años	425*	3500
Embarazadas			Lactancia		
<18 años	450*	3000	<18 años	550*	3000
19-30 años	450*	3500	19-30 años	550*	3500
31-50 años	450*	3500	31-50 años	550*	3500

Fig.5: Ingestas recomendadas de colina en diferentes edades y sexo [32].

La figura representa las RDA (Recommended Dietary Allowances) o Recomendaciones Dietéticas (con estudios de datos fisiológicos), las AI (Adequate Intakes) o Ingestas Adecuadas seguidas de asterisco (sin datos fisiológicos pero está demostrado que se asocian a un estado correcto de salud), y los UL (Tolerable Upper Intake Levels) o niveles más altos sin toxicidad. Aunque las Ingestas Recomendadas (RDA) y las Ingestas Adecuadas (AI) se utilizan con el mismo propósito, son valores diferentes. La ingesta de RDA de un nutriente cubre las necesidades de entre un 97% hasta un 98% de los individuos en un intervalo de edad y un género determinado. La precisión de AI es menor que la de RDA. Los valores de AI deben ser considerados provisionales [33].

Un bajo porcentaje de la población tiene una dieta desprovista de colina, pero como sus fuentes mayoritarias son los huevos y el hígado de vaca, la población que evita estos

alimentos para controlar su perfil lipídico puede ser deficiente en colina. La deficiencia de colina suele tener mayor incidencia en atletas, vegetarianos, consumidores de drogas duras, alérgicos a colina, población en vías de desarrollo, y enfermos con by-pass, cirrosis o terapia anticonvulsivante [34].

Existe una significativa variación de los requerimientos dietéticos de colina que se deben a polimorfismos genéticos comunes. Esto tiene importancia a nivel de salud pública, especialmente en el desarrollo cerebral. Las ingestas recomendadas actualmente no consideran estas variaciones genéticas como moduladoras de los requerimientos dietéticos. Cuando la AI de la colina fue establecida en 1998, se asumió que menos del 5% de la población se vería afectada. Pero ahora está claro que como el 50% de la población puede que tenga polimorfismos genéticos que aumentan los requerimientos dietéticos de metilos, de los que la colina es la mayor fuente, esto les deja susceptibles a la deficiencia de colina.

La identificación de polimorfismos comunes que afectan los requerimientos dietéticos de colina puede permitir la identificación de individuos, especialmente mujeres embarazadas, para los que las necesidades de colina excedan las recomendaciones generales [35].

11. Efectos adversos

La colina es segura para los adultos siempre y cuando se consuma en cantidades adecuadas. Una dosis de 7,5 gramos de colina al día puede provocar un ligero efecto hipotensor, que podría desembocar en mareos o desmayos. Otros efectos notificados de una ingesta elevada de colina incluyen vómitos y un aumento de la sudoración y la salivación. El consumo masivo de colina como resultado de una suplementación se asocia con el desarrollo de aliento y olor corporal a pescado por la síntesis intestinal bacteriana de trimetilamina, un producto de degradación de la colina. Los excesos de fosfatidilcolina no producen los mismos efectos, ya que se absorbe correctamente por el intestino delgado, y no se metaboliza a trimetilamina.

Una elevada ingesta de colina puede desembocar también en adenomas de colon y cáncer de mama en mujeres pero no en cáncer colorrectal en hombres. Para evitar cualquier riesgo, el consumo diario de colina no debería exceder el nivel tolerable superior de ingesta [33].

12. Conclusiones

Como hemos comprobado en esta revisión, la colina, a pesar de tener un protagonismo reciente, se trata de un nutriente con una importancia vital, que debe tenerse muy en cuenta sobre todo en el embarazo. Sin embargo, no solamente en la gestación se ha de prestar una atención especial al consumo de colina. En ocasiones, las ingestas recomendadas no son suficientes para algunos individuos, esto nos lleva a una necesidad de desarrollo de la nutrigenética y nutrigenómica, que adecúe los requerimientos en función de los polimorfismos. Esto podría prevenir las enfermedades descritas a lo largo de esta revisión.

Por otro lado una de sus fuentes mayoritarias, el hígado, se consume mucho menos actualmente por razones culturales. Sin embargo, el huevo, debido a su versatilidad y precio asequible, sí que se utiliza con frecuencia, por lo que es la vía principal de obtención de colina a través de la dieta.

Los profesionales de la salud tienen un conocimiento limitado de la importancia biológica de la colina y están relativamente desinformados sobre las mejores fuentes dietéticas, por tanto no suelen recomendar alimentos con colina. Esto sería especialmente relevante para los ginecólogos, que se ocupan de la población con necesidades de colina mayores. Es evidente que la falta actual de conocimiento y educación de los profesionales y del público en general sobre la colina puede tener consecuencias negativas sobre la salud.

13. Bibliografía

[1] Zeisel SH, da Costa KA. Choline: an essential nutrient for public health. *Nutr Rev.* 2009 Nov;67(11):615-23.

[2] Hollenbeck CB. An introduction to the nutrition and metabolism of choline. *Cent Nerv Syst Agents Med Chem.* 2012 Jun;12(2):100-13.

[3] Al-Humadi H, Zarros A, Kyriakaki A, Al-Saigh R, Liapi C. Choline deprivation: an overview of the major hepatic metabolic response pathways. *Scand J Gastroenterol.* 2012 Sep;47(8-9):874-86.

[4] Meck WH, Williams CL. Metabolic imprinting of choline by its availability during gestation: implications for memory and attentional processing across the lifespan. *Neurosci Biobehav Rev.* 2003 Sep;27(4):385-99. Review.

[5] Zhao Y, Wang C, Wu J, Wang Y, Zhu W, Zhang Y, Du Z. Choline protects against cardiac hypertrophy induced by increased after-load. *Int J Biol Sci.* 2013;9(3):295-302.

[6] Klein J, Köppen A, Löffelholz K. Small rises in plasma choline reverse the negative arteriovenous difference of brain choline. *J Neurochem.* 1990 Oct;55(4):1231-6.

[7] Bremer J, Greenberg, DM. Methyl transferring enzyme system of microsomes in the biosynthesis of lecithin. *Biochim Biophys Acta.* 1961, 46, 205-216.

[8] Hollenbeck CB. The importance of being choline. *J Am Diet Assoc.* 2010 Aug;110(8):1162-5.

[9] Zeisel SH, Blusztajn JK. Choline and human nutrition. *Annu Rev Nutr.* 1994;14:269-96. Review.

[10] Nilsson A, Duan RD. Absorption and lipoprotein transport of sphingomyelin. *J Lipid Res.* 2006 Jan;47(1):154-71. Epub 2005 Oct 26. Review.

[11] Sheard NF, Zeisel SH. An in vitro study of choline uptake by intestine from neonatal and adult rats. *Pediatr Res.* 1986 Aug;20(8):768-72.

[12] van Rossum GD, Boyd CA. Sodium-dependent and -independent choline uptake by type II epithelial cells from rat lung. *J Membr Biol.* 1998 Mar 15;162(2):147-56.

[13] Leventer SM, Rowell PP. Investigation of the rate-limiting step in the synthesis of acetylcholine by the human placenta. *Placenta.* 1984 May-Jun;5(3):261-70.

[14] Devés R, Krupka RM. The binding and translocation steps in transport as related to substrate structure. A study of the choline carrier of erythrocytes. *Biochim Biophys Acta.* 1979 Nov 2;557(2):469-85.

[15] Simon JR, Atweh S, Kuhar MJ. Sodium-dependent high affinity choline uptake: a regulatory step in the synthesis of acetylcholine. *J Neurochem.* 1976 May;26(5):909-22.

[16] Bligh J. The role of the liver and the kidneys in the maintenance of the level of free choline in plasma. *J Physiol.* 1953 Apr 28;120(1-2):53-62.

[17] Zeisel SH, Mar MH, Zhou Z, da Costa KA. Pregnancy and lactation are associated with diminished concentrations of choline and its metabolites in rat liver. *J Nutr.* 1995 Dec;125(12):3049-54.

[18] Caudill MA. Pre- and postnatal health: evidence of increased choline needs. *J Am Diet Assoc.* 2010 Aug;110(8):1198-206.

[19] Jiang X, Yan J, West AA, Perry CA, Malysheva OV, Devapatla S, Pressman E, Vermeulen F, Caudill MA. Maternal choline intake alters the epigenetic state of fetal cortisol-regulating genes in humans. *FASEB J*. 2012 Aug;26(8):3563-74.

[20] Jiang X, West AA, Caudill MA. Maternal choline supplementation: a nutritional approach for improving offspring health? *Trends Endocrinol Metab*. 2014 May;25(5):263-73.

[21] Guo-Ross SX, Clark S, Montoya DA, Jones KH, Obernier J, Shetty AK, White AM, Blusztajn JK, Wilson WA, Swartzwelder HS. Prenatal choline supplementation protects against postnatal neurotoxicity. *J Neurosci*. 2002 Jan 1;22(1):RC195.

[22] Guo-Ross SX, Jones KH, Shetty AK, Wilson WA, Swartzwelder HS. Prenatal dietary choline availability alters postnatal neurotoxic vulnerability in the adult rat. *Neurosci Lett*. 2003 May 1;341(2):161-3.

[23] Kennedy BC, Dimova JG, Siddappa AJ, Tran PV, Gewirtz JC, Georgieff MK. Prenatal choline supplementation ameliorates the long-term neurobehavioral effects of fetal-neonatal iron deficiency in rats. *J Nutr*. 2014 Nov;144(11):1858-65.

[24] Thomas JD, Idrus NM, Monk BR, Dominguez HD. Prenatal choline supplementation mitigates behavioral alterations associated with prenatal alcohol exposure in rats. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2010 Oct;88(10):827-37.

[25] Fisher MC, Zeisel SH, Mar MH, Sadler TW. Inhibitors of choline uptake and metabolism cause developmental abnormalities in neuroulating mouse embryos

[26] Olthof MR, Brink EJ, Katan MB, Verhoef P. Choline supplemented as phosphatidylcholine decreases fasting and postmethionine-loading plasma homocysteine concentrations in healthy men. *Am J Clin Nutr*. 2005 Jul;82(1):111-7.

[27] Davis CD, Uthus EO DNA methylation, cancer susceptibility, and nutrient interactions. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2004;229:988–995 15522834

[28] Lu MS, Fang YJ, Pan ZZ, Zhong X, Zheng MC, Chen YM, Zhang CX. Choline and betaine intake and colorectal cancer risk in chinese population: a case-control study. *PLoS One*. 2015 Mar 18;10(3):e0118661.

[29] Yao ZM, Vance DE. The active synthesis of phosphatidylcholine is required for very low density lipoprotein secretion from rat hepatocytes. *J Biol Chem*. 1988 Feb 25;263(6):2998-3004.

[30] Hollenbeck CB. An introduction to the nutrition and metabolism of choline. *Cent Nerv Syst Agents Med Chem*. 2012 Jun;12(2):100-13.

[31] Patterson KY, Bhagwat SA, Williams JR, Howe JC, Holden JM. USDA database for the choline content of foods:Release two. U.S. Department of Agriculture, January 2008. <http://www.nal.usda.gov/fnic/foodcomp/Data/Choline/Choln02.pdf> (consultado el 6 de mayo de 2015)

[32] Institute of Medicine (US) Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes and its Panel on Folate, Other B Vitamins, and Choline. *Dietary Reference Intakes for Thiamin, Riboflavin, Niacin, Vitamin B6, Folate, Vitamin B12, Pantothenic Acid, Biotin, and Choline*. Washington (DC): National Academies Press (US); 1998.

[33] Biasi E. The effects of dietary choline. *Neurosci Bull*. 2011 Oct;27(5):330-42.

[34] Hasler CM. The changing face of functional foods. *J Am Coll Nutr*. 2000 Oct;19(5 Suppl):499S-506S. Review.

[35] Zeisel SH, daCosta KA, Youssef M, Hensey S. Conversion of dietary choline to trimethylamine and dimethylamine in rats: dose-response relationship. *J Nutr*. 1989 May;119(5):800-4.