



PROGRESOS DE

Obstetricia y Ginecología

Revista Oficial de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia



Prog Obstet Ginecol 2021;64:18-27

Revisión de Conjunto

Colina: el nutriente esencial desconocido del embarazo

Choline: the unknown essential pregnancy nutrient

José Eliseo Blanco Carnero

Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia.

Resumen

La colina ha sido reconocida desde 1998 como un nutriente esencial por la Academia Nacional de Medicina de los Estados Unidos de América. La colina durante el embarazo es esencial en múltiples procesos fisiológicos involucrados en el desarrollo placentario, el neurodesarrollo fetal, en las síntesis de membranas celulares, en la donación de grupos metilos y en la expresión génica. Los humanos pueden producir de novo pequeñas cantidades de colina en el hígado, siendo esta insuficiente durante la gestación por el gran desarrollo celular que se produce durante la organogénesis fetal, por lo que este nutriente debería ser aportado de forma exógena. La mayoría de las mujeres gestantes de nuestro entorno no alcanzan las ingestas adecuadas de colina durante la gestación y la lactancia. La mujer durante el embarazo y la lactancia debería incrementar el aporte de colina mediante la ingesta de alimentos con cantidades adecuadas de este nutriente y/o mediante suplementos nutricionales, para promover un desarrollo adecuado en esta etapa crítica de la vida y prevenir las consecuencias a largo plazo de su déficit.

Palabras clave:

Colina. Nutriente esencial.
Neurodesarrollo.
Placenta.

Abstract

Choline has been recognized since 1998 as an essential nutrient by the National Academy of Medicine of the United States of America. Choline during pregnancy is essential in multiple physiological processes involved in placental development, fetal neurodevelopment, in the synthesis of cell membranes, in the donation of methyl groups and in gene expression. Humans can produce small amounts of choline de novo in the liver, this being insufficient during gestation due to the great cellular development that occurs during fetal organogenesis, so this nutrient should be supplied exogenously. Most of the pregnant women in our social environment do not achieve adequate choline intakes during pregnancy and lactation. The woman during pregnancy and lactation should increase the contribution of choline through the intake of food with adequate amounts of this nutrient and / or through nutritional supplements, to promote adequate development in this critical stage of life and prevent long-term consequences. term of your deficit.

Key words:

Choline. Essential nutrient. Neurodevelopment.
Placenta.

Recibido: 19/02/2021
Aceptado: 28/02/2021

Blanco Carnero JE. Colina: el nutriente esencial desconocido del embarazo. Prog Obstet Ginecol 2021;64:18-27.

Correspondencia:

José Eliseo Blanco Carnero
Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca
Ctra. Madrid-Cartagena, s/n
30120 El Palmar, Murcia
e-mail: jeblancoc@gmail.com

INTRODUCCIÓN

La colina se descubrió como un componente de la lecitina de bilis de cerdo y buey en la década de 1860. El nombre deriva de la palabra griega *chole* (bilis) (1). En 1998 la colina fue reconocida como un nutriente esencial por la Academia Nacional de Medicina (Instituto de Medicina de los Estados Unidos [IOM])(2). En la actualidad las organizaciones mundiales líderes en salud, como el Colegio Estadounidense de Obstetras y Ginecólogos (ACOG), la Academia Estadounidense de Pediatría (AAP), la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA) y la Organización Mundial de la Salud (OMS) han destacado varios nutrientes claves como vitales para el desarrollo en los primeros 1.000 días de vida del ser humano, como las proteínas, el zinc, el hierro, la colina, el ácido fólico, el iodo, las vitaminas A, D, B₆, B₁₂ y el ácido docosahexaenoico (DHA) (3). La AAP reconoció la colina y los ácidos grasos polinsaturados de cadena larga (LC-PUFA) como nutrientes clave para el neurodesarrollo fetal y la salud mental a lo largo de la vida (4).

La colina puede ser sintetizada de novo por el cuerpo humano, pero no en cantidades suficientes para cubrir las necesidades metabólicas, convirtiendo a la colina en un nutriente esencial de la dieta. No hay duda de que las células necesitan colina. Muchos animales desarrollan signos clínicos de deficiencia cuando se les administra una dieta carente de colina, apareciendo graves problemas en el hígado, retardo en el crecimiento, problemas renales y óseos, así como hemorragias. En el hombre, la deficiencia de colina, demostrada en situaciones de nutrición parenteral durante largo tiempo con dietas sin este compuesto, origina la aparición de hígado graso y daño hepático que se resuelve con la administración de colina en la dieta.

El aporte de colina en la dieta es importante por diversas razones: es necesaria para la síntesis de fosfolípidos en las membranas celulares, para las reacciones de metilación del metabolismo (participando tanto en la síntesis de metionina como de los ácidos nucleicos), síntesis de neurotransmisores colinérgicos como la acetilcolina y para el transporte de lípidos en el torrente sanguíneo (5,6). La síntesis de nuevo de fosfatidilcolina (PC) por el organismo es insuficiente para mantener el estatus de colina cuando las ingestas de colina y folato son bajas, así como bajo circunstancias en las que concurra un rápido crecimiento celular como en el embarazo (7).

Durante el embarazo y la lactancia la demanda de colina es alta; las concentraciones de colina en la gestante son un 45 % mayores respecto a la mujer no embarazada y los neonatos presentan concentraciones en suero de colina tres veces superiores a las de sus madres (8-9), habiéndose observado una gran proporción de colina en la leche materna (10). Debido a este aumento en la transferencia de grandes cantidades de colina a través de la placenta al feto y tras el parto a la leche materna, la mujer durante

el embarazo y la lactancia debería incrementar la ingesta de alimentos con cantidades adecuadas de colina. Las dietas en la mayoría de los países con bajos recursos y en aproximadamente la cuarta parte de la población de los países con altos recursos presentan un contenido bajo en colina, por lo que se calcula que menos del 10% de las embarazadas alcanzan la ingesta mínima recomendada (11). En la actualidad, en una encuesta realizada en los Estados Unidos solo el 6% de los obstetras y ginecólogos recomiendan la ingesta de alimentos ricos en colina (12) y ello unido a que la gran mayoría de los suplementos vitamínicos prenatales actuales no contienen una fuente de colina, refuerza la necesidad de aumentar la concienciación de los profesionales sanitarios en la importancia de la colina durante el embarazo y la lactancia para el desarrollo óptimo del ser humano en esta fase esencial.

METABOLISMO DE LA COLINA, SÍNTESIS DE FOSFATIDILCOLINA DURANTE EL EMBARAZO

La colina es una amina cuaternaria saturada que en los alimentos se presenta de varias formas, como colina libre y en sus formas esterificadas, principalmente como fosfatidilcolina (PC, lecitina), fosfocolina (PChol), glicerofosfocolina (GPC), esfingomielina (SPM) y en menores cantidades como acetilcolina (AC). La fosfatidilcolina representa el 95% del total de la colina presente en los tejidos animales (13). La betaína está también presente en la dieta y se forma en el intestino delgado por una acción bacteriana sobre la colina.

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 son absorbidos por difusión (14). 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 desconjugada por bacterias intestinales dando lugar a trimetilamina y dimetilamina que provocan, en aquellas personas que toman elevadas cantidades de colina, olor a pescado (15).

La colina se distribuye por todos los tejidos, pero se acumula mayoritariamente en el hígado, riñón, glándulas mamarias, placenta y cerebro. La placenta puede almacenar elevadas cantidades de colina como acetilcolina, pero además casi el 80% de los lípidos en la placenta se encuentran como fosfolípidos, de los cuales la mayoría correspondería a fosfatidilcolina, lo que supone un importante reservorio de colina para el feto (16). Las glándulas mamarias concentran colina como fosfocolina y glicerofosfocolina (17).

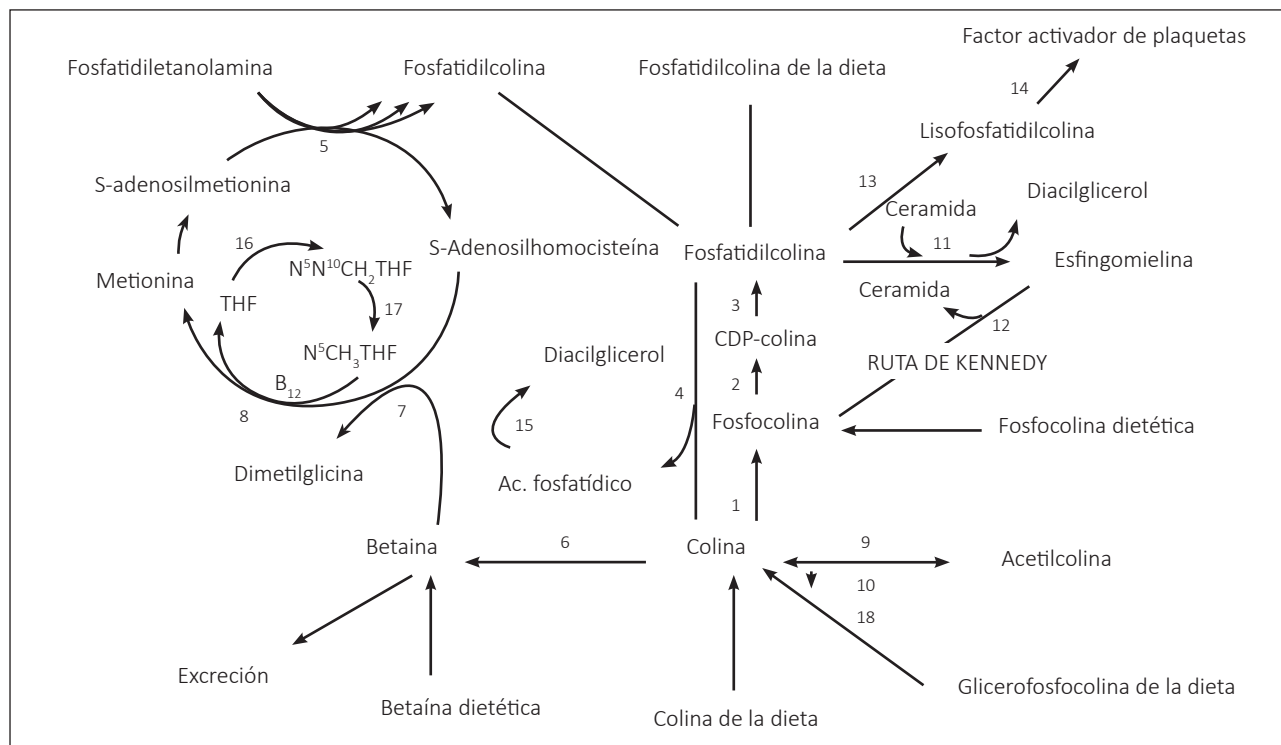


Figura 1: Lado izquierdo muestra la síntesis endógena de PC (Vía PEMT). Lado derecho, la síntesis de PC a partir de la colina de la dieta (vía CDP-colina) (18). 1) Colina quinasa. 2) CTP:fosfocolina citidiltransferasa. 3) CDP-colina: 1,2-diacilglicerol colinafosfotransferasa. 4) Fosfolipasa D. 5) Fosfatidiletanolamina-N-metiltransferasa. 6) Proceso de dos etapas: 1. Colina deshidrogenasa, 2. Betaína aldehído deshidrogenasa. 7) Betaína-homocisteína metiltransferasa. 8) N5-metil tetrahidrofolato- homocisteína metiltransferasa. 9) Colina acetiltransferasa. 10) Lisofosfatidilcolina acetiltransferasa. 11) Esfingomielina sintasa. 12) Esfingomielinasa. 13) Fosfolipasa A2. 14) Acetyl-CoA: liso-PAF acetiltransferasa. 15) Ácido fosfatídico fosfodiolasa. 16) Serina hidroximetiltransferasa. 17) N5, N10- metilen tetrahidrofolato reductasa. 18) Glicerofosfocolina:colina fosfodiesterasa.

Además de la ingesta dietética, la colina puede ser sintetizada de novo en el hígado mediante 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 (18) (Fig.1, lado izquierdo).

La otra vía más importante para la síntesis de fosfatidilcolina en todas las células es mediante la vía CDP-colina, también conocida como vía Kennedy (Fig. 1, lado derecho), donde a partir de la colina libre o la generada por la hidrólisis de los compuestos de colina se divide inicialmente en el difosfato de citidina (CDP-colina) para la generación de fosfatidilcolina, o bien alternativamente, se puede oxidar a betaína y servir como fuente de grupos metilo para la síntesis de fosfatidilcolina a través de la fosfatidiletanolamina de novo (vía de la N-metiltransferasa [PEMT]) (19).

El gen regulador de la vía PEMT es sensible a los estrógenos y su transcripción se ve reforzada por el estradiol *in vitro*. Esto puede constituir una fuente de colina adicional durante el tercer trimestre en el que existe una mayor demanda de colina para la transferencia fetal (20). A pesar de este aumento potencial de la síntesis de colina, la demanda durante la gestación y la lactancia es tan alta que produce un agotamiento de las reservas mater-

nas, produciendo una depleción de donantes de metilo derivados de la colina (21). Este suministro reducido de donantes de metilo derivados de la colina puede afectar la remetilación de la homocisteína, lo que lleva a elevar su concentración en sangre.

INTERACCIÓN CON OTROS NUTRIENTES: ÁCIDO FÓLICO Y ÁCIDO DOCOSAHEXAENOICO

Los niveles elevados de homocisteína durante el embarazo se han asociado con la aparición de complicaciones durante la gestación como la preeclampsia, abortos de primer trimestre, crecimiento intrauterino retardado y desprendimiento prematuro de placenta (22). El ácido fólico y la colina están involucrados en la remetilación de la homocisteína (Hcys) a metionina, la primera mediante la vía de transformación de ácido fólico a L-5-metil-tetrahidrofolato, y la colina mediante su oxidación a betaína.

En el primer caso, la Hcys es metilada a metionina por la ubicua metionina sintetasa (MS, Fig. 1), que requiere L-5-metil-tetrahidrofolato (L-5-metilTHF) (forma activa del folato circulante), como donante de grupos metilo y precisa de la cobalamina como cofactor. En el segundo caso, la Hcys es metilada a metionina por la Betaína-homocisteína

metiltransferasa (BHMT) en el hígado y riñón (Fig. 1), que requiere betaína como donante del grupo metilo.

La insuficiencia de colina, con la consiguiente baja formación de betaína, aumenta el requerimiento del L-5-metil-THF para la remetilación de homocisteína y, por lo tanto, un aumento en los requerimientos de folato en la dieta. A su vez, en las circunstancias en que exista un agotamiento de los folatos en el organismo, los grupos metilo de la colina y la betaína se utilizan para la remetilación de la Hcys, aumentando así los requerimientos de colina. El L-5-metil-THF y la colina/betaína pueden ser considerados como fuentes parcialmente intercambiables de grupos metilo (23). Velzing-Aarts y cols. realizaron un estudio para investigar los cambios plasmáticos de colina y betaína durante el embarazo y su relación con los niveles plasmáticos de homocisteína; los niveles de homocisteína, betaína y vitamina B-12 descendieron durante la gestación mientras que la colina y los folatos se incrementaron, con una relación inversa importante entre los niveles plasmáticos de betaína y de homocisteína. Esta relación inversa traduce la posibilidad que una baja concentración de betaína podría predisponer a las complicaciones asociadas a altos niveles de Hcys durante la gestación (24).

Los polimorfismos en genes que codifican enzimas implicadas en el metabolismo de la colina y del ácido fólico, algunos de ellos presentes con alta frecuencia en la población, producen una elevación en las concentraciones plasmáticas de homocisteína, lo que aconsejaría un aumento del requerimiento dietético de colina y ácido fólico durante la gestación. Chmurzynska y cols. observaron que las ingestas de colina y ácido fólico pueden reducir las concentraciones de homocisteína en gestantes sanas que presentan polimorfismos genéticos (MTHFR, BHMT y PEMT), para enzimas del ciclo que regula las concentraciones sanguíneas de homocisteína, subrayando que la ingesta adecuada de ácido fólico y colina puede ser de particular importancia en las mujeres embarazadas con estos genotipos desfavorable. En la cohorte Framingan, la ingesta de colina y betaína se asociaba inversamente con los valores de homocisteína plasmática, especialmente en sujetos con bajas concentraciones de folato y B12, pero dicha asociación desaparecía cuando se fortificaba a la población con folatos en la dieta (25). Así pues, la interacción entre colina y folatos se pone sobre todo de manifiesto en situaciones de deficiencia de estos nutrientes, y ambos suelen mostrar ingestas dietéticas por debajo de las ingestas recomendadas en mujeres embarazadas.

Los ácidos grasos esenciales y los ácidos grasos de poliinsaturados de cadena larga (AGPI-CL) ω -3 no pueden ser sintetizados por el feto en cantidades apropiadas y han de ser transferidos por la placenta desde la circulación materna. El ácido docosahexaenoico (DHA) es esencial para el desarrollo cerebral fetal y para el desarrollo de la retina del ojo. Durante el embarazo y la lactancia la insuficiencia del DHA se ha relacionado con una disminución

en las funciones cognitivas en la primera infancia y en una disminución de la agudeza visual (26-28). En la actualidad, la evidencia de estudios *in vitro* e *in vivo* soportan que la cosuplementación de colina y DHA durante el embarazo mejora el desarrollo del cerebro y del ojo del recién nacido (29). Los mecanismos propuestos para demostrar la sinergia entre la colina y el DHA provienen de los estudios en mujeres embarazadas donde han demostrado un uso sustancial de grupos metilo derivados de la colina, para la síntesis de PC a través de la vía PEMT para la incorporación del DHA a la PC (30). Las moléculas de PC derivadas de PEMT presentan altas concentraciones de ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga (PUFA) (C18-C22), mientras que las moléculas de CDP-PC son portadoras de mayor concentración de ácidos grasos saturados (C16, C18) (31). Las moléculas de PC derivadas de las vías PEMT y CDP-colina son incorporadas en las VLDL y liberadas desde el hígado a la circulación hacia el compartimento fetal (Fig. 2). Durante el tercer trimestre del embarazo, las actividades de las vías CDP-colina y PEMT están reguladas al alza por la acción de los estrógenos maternos; sin embargo, solo los productos de PC derivados de la vía PEMT se encuentran en una mayor concentración en el plasma del cordón (30), lo que demuestra el transporte preferencial de PC derivado de PEMT al feto en desarrollo.

Este traslado preferencial de los PC derivados de PEMT durante el tercer trimestre puede deberse a su enriquecimiento en DHA. En particular, los estudios en mujeres en edad reproductiva han demostrado que la suplementación con colina regula al alza la vía PEMT (16) y da como resultado una mayor proporción de PC-DHA en los glóbulos rojos circulantes (30), lo que sugiere que la suplementación con colina puede ser una estrategia para mejorar la biodisponibilidad del DHA.

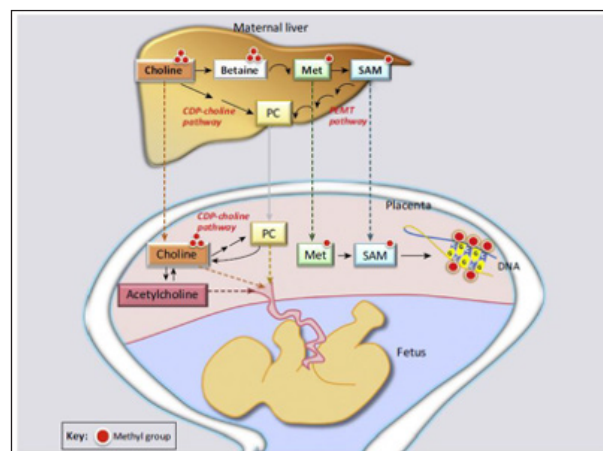


Figura 2. Metabolismo de la colina y transferencia al compartimento fetal (31).

FUNCIONES DE LA COLINA DURANTE EL EMBARAZO

La ingesta de colina durante el embarazo ha mostrado influir en numerosos procesos metabólicos y fisiológicos, anteriormente comentados, que se resumen en la figura 3.

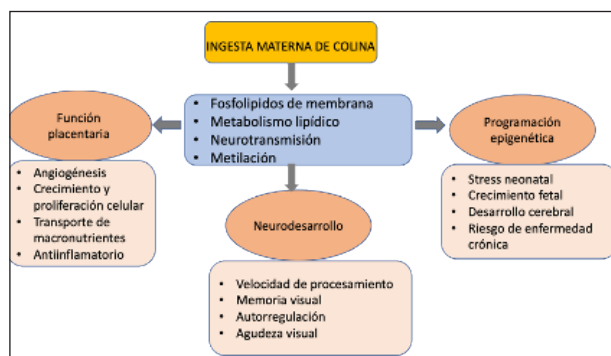


Figura 3. Efectos de la ingesta de colina durante el embarazo en los procesos fisiológicos y en los resultados.

Placenta

La placenta es un órgano esencial durante el embarazo puesto que media el suministro de nutrientes y oxígeno al feto en desarrollo. El buen funcionamiento de la placenta depende del desarrollo de una vascularización que permita la llegada del flujo sanguíneo al feto. La vascularización inadecuada de la placenta puede ocasionar trastornos del embarazo caracterizados por deterioro del crecimiento fetal como restricción del crecimiento intrauterino (IUGR) y preeclampsia (34).

La concentración de colina en sangre venosa de cordón es 3 veces mayor que en sangre materna (35), lo que demuestra un importante papel de la placenta para el aporte de este nutriente. En los últimos años la evidencia demuestra que la placenta es también sensible a la suplementación con colina durante la gestación. Varios estudios sugieren que la suplementación con colina puede beneficiar su funcionamiento mediante la mejora en la angiogénesis, disminución de su inflamación y mejora en el transporte de macronutrientes (21,36-38). En un estudio aleatorizado reciente en el que las gestantes consumieron diariamente durante el tercer trimestre de forma controlada dosis de colina diarias, 480 vs 930 mg, Jiang y cols. (39) observaron que las placentas de las madres que habían consumido mayores cantidades de colina mostraron cambios significativos en la expresión de los genes que regulan la vascularización de la placenta, la angiogénesis y la reactividad al estrés. La suplementación con altas dosis de colina produjo una disminución en la circulación materna de un 30 % del factor antiangiogénico sFLT1, la

proteína antiangiogénica que secuestra el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) en circulación materna y contribuye a la disfunción endotelial, hipertensión y proteinuria en la preeclampsia.

Funciones de la colina en el neurodesarrollo y función cognitiva

Durante el desarrollo fetal, importantes cantidades de fosfolípidos derivados de la colina, como la fosfatidilcolina y la esfingomielina, son imprescindibles para la división celular acelerada, el crecimiento y la mielinización. El aumento de la disponibilidad de la colina por el cerebro ha generado la hipótesis que las concentraciones de acetilcolina influyen en los procesos de desarrollo cerebral (proliferación y diferenciación celular, neurogénesis, gliogénesis, migración neuronal y plasticidad) y en la función cognitiva (40,41).

La colina es especialmente importante durante la embriogénesis y el desarrollo prenatal, siendo necesaria para formar las estructuras de los órganos en desarrollo y especialmente del sistema nervioso. En un estudio en Estados Unidos se observó que mujeres que seguían dietas con baja ingesta de colina (150 mg/día) presentaban un riesgo cuatro veces mayor de tener un niño con defectos del tubo neural (42) o un riesgo 1,7 veces mayor de recién nacidos con defectos congénitos de labio y del paladar (43).

En estudios en ratas se ha observado que la colina altera la diferenciación neuronal en el septum y el hipocampo, regiones fundamentales para la memoria y el aprendizaje. Estos hallazgos han sido confirmados por otros autores que muestran que la colina prenatal modula las tasas de neurogénesis del hipocampo en adultos, mejora el rendimiento cognitivo y la memoria en la edad adulta (29). En humanos en los últimos años han aparecido varios estudios aleatorizados que respaldan el efecto beneficioso de la suplementación con colina para mejorar los resultados cognitivos. Caudill y cols. y Bahnfleth y cols. observaron que los niños cuyas madres consumieron 930 (frente a 480) mg de colina al día durante el tercer trimestre mostraban una mejora lineal y dosis dependiente en la velocidad de procesamiento visual durante el primer año de vida (44) y también de memoria a la edad de 7 años (45), lo que sugiere un efecto beneficioso a largo plazo de la suplementación prenatal con colina. Sin embargo, no todos los estudios han encontrado una relación entre el estado o la ingesta de colina materna y los indicadores cognitivos en la descendencia, lo que puede indicar (entre otras cosas) que no todos los aspectos de la cognición responden a la colina. En este sentido, Signore y cols. (46) no encontraron asociación entre la concentración de colina de la sangre del cordón umbilical con las puntuaciones del cociente intelectual en niños de 5 años.

Como en el desarrollo del cerebro, las investigaciones de Zeisel y cols. (47) sugieren que el desarrollo del ojo fetal también puede depender de la ingesta de colina, relacionando una ingesta baja de colina materna con menos células madre y peor visión en modelos animales.

Las posibles implicaciones de unos niveles plasmáticos bajos de colina durante el embarazo en el neurodesarrollo y la función cognitiva del recién nacido se ha relacionado con una disminución en la síntesis de los fosfolípidos de las membranas a partir de la colina, una alteración en el transporte del DHA, disminución de la mielinización de las neuronas durante el desarrollo temprano, alteraciones en el metabolismo de la acetilcolina en el hipocampo y en la modulación de la neurogénesis, la diferenciación neuronal y en las modificaciones epigenéticas en los procesos de desarrollo del hipocampo (34).

Programación fetal de las enfermedades del adulto

El periodo prenatal es esencial en el establecimiento y el mantenimiento del genoma que determinará la salud para el resto de su existencia. Durante la gestación puede ser influenciado por múltiples factores ambientales: la nutrición (desnutrición y sobrenutrición), los contaminantes y químicos ambientales (pesticidas, bisfenol A), el abuso de sustancias (tabaco, alcohol) o el estrés materno (48). La colina tras un proceso de oxidación es una fuente de grupos metilos que son utilizados en los procesos de la metilación del ADN y en las modificaciones de las histonas, contribuyendo junto a los folatos a establecer y mantener el epigenoma fetal, por lo que las madres con dietas con un contenido adecuado de colina podrían proteger al feto de determinadas agresiones ambientales (11). En un estudio reciente realizado en humanos, Jiang y cols. comunicaron que una ingesta alta de colina podría atenuar la respuesta del eje hipotálamo-adrenal fetal ante el estrés materno (49). Los recién nacidos de madres que ingirieron una cantidad de colina de 930 mg frente a los nacidos de madres que tomaron 480 mg presentaron un 33% menos de cortisol plasmático en la sangre venosa del cordón umbilical, el cual es producido en respuesta al estrés materno. Estos datos sugieren que la suplementación con colina materna puede reducir el cortisol circulante de la descendencia al alterar el estado de metilación de los genes reguladores del cortisol en la placenta y compartimentos fetales. La disminución del estrés fetal durante la época prenatal observado en madres con ingestas altas de colina puede plantearse como posible estrategia para reducir el riesgo de las enfermedades relacionadas con el estrés, como los trastornos del comportamiento, la depresión la hipertensión alteraciones metabólicas e inmunológicas (50), pero debe ser demostrado en estudios posteriores.

FUENTES DIETÉTICA DE COLINA

Es necesario que los profesionales que atienden a una gestante conozcan las fuentes dietéticas de los diferentes nutrientes esenciales en la formación y desarrollo del feto. La colina está ampliamente distribuida en los alimentos, sus formas más comunes en los alimentos son las liposolubles, fosfatidilcolina y esfingomielina, así como las hidrosolubles fosfocolina, glicerofosfocolina y la colina libre. El contenido total de colina es más alto en los huevos seguido de carnes y pescado, cereales integrales, verduras, frutas, grasas y aceites.

La proporción de diferentes compuestos de colina en los alimentos puede cambiar con su preparación, por ejemplo, la cocción disminuye la concentración de colina libre y aumenta el contenido de PC, mientras que el troceado de verduras crudas disminuye el contenido de PC al activar la fosfolipasa D con la liberación de colina libre y ácido fosfatídico (51). Se desconocen las implicaciones de tales cambios en los compuestos de colina para la nutrición humana.

Actualmente las sales de colina, como el citrato de colina, el bitartrato de colina o el cloruro de colina son agregados a las fórmulas infantiles, suplementos y alimentos funcionales. Existe controversia si la ingesta de colina en su forma natural, unido a los fosfolípidos, o las sales de colina presentes en los suplementos alimenticios presentan la misma tasa de absorción y niveles plasmáticos. Hirsch y cols. (52) demostraron que la absorción de colina a lo largo del tiempo era más eficiente cuando se consumía como fosfolípido natural que como cloruro de colina. Lemos y cols. (53) demostraron que las concentraciones de colina en ayunas aumentaron un 20% más después de cuatro semanas de ingesta de huevos en comparación con la suplementación con bitartrato de colina. Smolders y cols. (54) demostraron que la absorción de colina fue 4 veces mayor, comparando el consumo de fosfolípidos de yema de huevo con la ingesta de bitartrato de colina. Todos los trabajos apuntan claramente hacia una mejor biodisponibilidad de la colina tras su consumo natural, a partir de fosfolípidos, que con la ingesta de sales de colina, probablemente debido a que cuando la colina se une a una sal, es absorbida en el intestino delgado por difusión pasiva, mediante un transportador saturable dosis dependiente (55).

INGESTA DE COLINA: SITUACIÓN ACTUAL, VALORES DE REFERENCIA

La ingesta adecuada (IA) de colina fue establecida por la Junta de Alimentos y Nutrición de la Academia Nacional de Medicina (NAM) (anteriormente Instituto de Medicina) en 1998, en un momento en el que la ingesta la colina era desconocida en la población (2). La ingesta adecuada de

la colina a nivel poblacional se basó en los datos para la prevención del hígado graso en adultos que presentaban dietas muy deficientes en colina (56).

El IOM (1998) concluyó que el aumento en la IA para disminuir los riesgos del déficit de colina durante el embarazo debería basarse en su determinación en el feto y en la placenta. El IOM tuvo en cuenta datos de animales sobre la concentración de colina en tejidos adultos, el peso de los órganos en el feto humano y datos sobre la concentración de colina en el tejido placentario, estimando una concentración media de colina en el feto y en la placenta de 321 mg/kg. El IOM asumió que no había síntesis adicional de colina por parte de la madre durante el embarazo, ni por la placenta o el feto. En consecuencia, la IA para la colina se fijó por el IOM (1998) en 450 mg/día para mujeres adolescentes y adultas embarazadas, mientras que la Autoridad Europea de seguridad alimentaria (EFSA) en 2016 lo ha fijado en 480 mg/día durante todo el embarazo.

Durante la lactancia el IOM (1998) propuso una ingesta adicional de 125 mg/día, considerando una producción de leche materna promedio de 0,78 l/día y una concentración promedio de colina en leche materna de aproximadamente 160 mg/l, fijando el IOM (1998) la IA de colina en 550 mg/día, mientras que la EFSA en 2016 lo ha fijado en 520 mg/día durante todo la lactancia (2,23). El requisito dietético para la colina no ha sido revisado por el IOM desde 1998, a pesar de la creciente evidencia científica actual. Es necesario realizar estudios durante la gestación para establecer las Ingestas dietéticas de Referencia (DRI) actuales para incluir un requerimiento medio estimado (EAR) y una ingesta dietética recomendada (RDA), para poder prevenir las consecuencias a largo plazo de una ingesta inadecuada de la colina durante el embarazo y la lactancia. Mientras tanto, el consumo de 450 mg de colina al día parece ser un nivel de ingesta mínimo que garantice el desarrollo fetal y mejore los resultados del embarazo con los datos actuales disponibles (11,34).

En la actualidad no existen datos publicados sobre la ingesta de colina en España. En los países de nuestro entorno Vennemann y cols. (57), en el año 2015, realizaron una evaluación sobre la ingesta de colina de nueve países de la UE. Las estimaciones medias de la ingesta total de colina oscilaron entre 269 a 468 mg/día en adultos de 18 a \geq 75 años, es decir, de 332 a 468 mg/día en hombres y de 269 a 404 mg/día en mujeres, con un punto medio aproximado de 370 mg/día.

La estimación media de ingesta total de colina durante el embarazo observada en la evaluación de Vennemann (57) fue de aproximadamente 350 mg/día en la única encuesta de la UE sobre mujeres embarazadas en Letonia, así como en un estudio de Lewis y cols. (58) en Canadá sobre mujeres embarazadas (340 \pm 148 mg/día) o lactantes (346 \pm 151 mg/día). Así pues, se detectaba en todos los casos un déficit de la ingesta de colina en todas las

embarazadas no llegando a alcanzar los 450mg/día recomendados por IOM.

SEGURIDAD

La ingesta máxima tolerable (UL) se define como el nivel más alto de ingesta diaria de un nutriente (a partir de alimentos, agua, alimentos fortificados y suplementos) que incluso de forma crónica, a largo plazo, no entraña riesgo para la salud de la mayor parte de los individuos de un grupo de población (59). La ingesta tolerable (UL) de colina fijada por la Academia Nacional de Medicina de Estados Unidos es de 3,5 g/día para adultos y se estableció para prevenir la hipotensión y el olor corporal a pescado (3), mientras que la EFSA en el año 2016 no definió la UL para la colina (23). La Agencia Española de Seguridad Alimentaria (AESAN) ha propuesto una cantidad máxima diaria de colina de 1.500 mg, utilizando como fuentes tanto colina como las sales de cloruro, citrato o bitartrato de colina (60).

Hasta la fecha, ninguno de los estudios de suplementación con colina (550 a 900 mg/día) realizados en mujeres embarazadas han informado resultados adversos (21,61,62). Sin embargo, algunos estudios en animales han informado que suplementar la dieta materna con niveles muy altos de nutrientes donantes de grupos metilos (colina, betaína, ácido fólico y vitamina B12) provocan mayor susceptibilidad a la colitis (63) y enfermedades alérgicas de las vías respiratorias similares al asma (64). El olor corporal a pescado es otro de los efectos secundarios observados tras la ingesta de grandes dosis de colina en la dieta, debido a la conversión por las bacterias del intestino grueso de la colina en trimetilamina (TMA) que luego es absorbida y oxidada en el hígado para formar óxido de trimetilamina (TMAO). La fosfatidilcolina no es un buen sustrato para la formación bacteriana de TMA, e incluso dosis elevadas no parecen impartir un olor corporal a pescado (65). La formación de TMAO a partir de la colina de la dieta tiene un potencial de riesgo adicional. Las concentraciones plasmáticas elevadas de TMAO se asociaron con un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular(64), pero en estudios epidemiológicos no se ha podido establecer su asociación causal en el desarrollo de enfermedades cardiovasculares (67).

¿EXISTE NECESIDAD DE INCLUIR A LA COLINA EN LOS COMPLEJOS VITAMÍNICOS DURANTE EL EMBARAZO?

La colina puede ser sintetizada de novo en el hígado mediante la metilación secuencial de la fosfatidiletanolamina por la S-adenosilmetionina (SAM) en el ciclo de la metionina catalizada por la fosfatidiletanolamina metil-

transferasa (PEMT) para producir fosfatidilcolina (18). La inducción máxima de la expresión de PEMT ocurre solo a altas concentraciones de estrógenos logrados durante el embarazo. La capacidad adicional para producir colina en el hígado durante el embarazo trata de compensar su transporte activo hacia el feto a través de la placenta, encontrándose en sus tejidos concentraciones de hasta 14 veces más altas que en la sangre materna (5). En las embarazadas, el agotamiento de los donantes de grupos metilo derivados de la colina (es decir, betaína, dimetilglicina y sarcosina) se observa incluso con ingestas que se aproximan a los valores de referencia actuales (21). Después del nacimiento, la lactancia aumenta aún más las demandas de las reservas de colina de la madre, ya que este nutriente se secreta en la leche en altas concentraciones. Este aumento en la demanda de colina durante el embarazo y la lactancia nos debe hacer considerar un estado potencialmente carencial.

Los estudios que comparaban una suplementación con 930 mg/día de colina frente a una ingesta de 480 mg/día durante el embarazo realizados por Yan y cols. (21,30) y West y cols. (68) desde la semana 27 del embarazo demostraron: un incremento de la concentración plasmática de colina de un 50% y un incremento significativo de las concentraciones plasmáticas de los tres donantes de grupos metilo (DMG, Betaína y sarcosina). La ingesta de 930 mg/día de colina restauró la distribución de colina de la dieta entre la síntesis de PC a través de la vía CDP-colina vs oxidación a betaína a los niveles observados en mujeres no embarazadas que consumían 480 mg de colina al día. La ingesta incrementada de colina mejoró la síntesis de PC mediada por la vía PEMT frente a la síntesis de PC mediada por la vía CDP-colina. En cambio la ingesta de 930 mg/día de colina no tuvo ningún impacto en la excreción urinaria materna de colina y betaína, concentración de la colina placentaria y en la concentración de colina en plasma del cordón.

En mujeres lactantes, los estudios disponibles sobre la suplementación con colina desde la semana 18 de gestación hasta los 45 días posparto (61) o bien que fueron reclutadas a las 5 semanas después del parto (69), sugieren que el aumento en la ingesta de colina materna produce un incremento en la concentración de colina total en la leche materna y aumenta el suministro de metabolitos de colina derivados de la vía PEMT en la leche materna.

En Estados Unidos, únicamente el 8 % de las mujeres embarazadas presentan un IA de colina durante la gestación (4). Muchos autores consideran que las mujeres con dietas pobres en leche, carne, huevos u otros alimentos ricos en colina deberían tomar un suplemento dietético prenatal y durante la lactancia con colina para alcanzar unos resultados fetales óptimos y para mejorar la función hepática y placentaria materna (11,33,70). La forma más recomendable de incorporar la colina a los complejos nutricionales sería a partir de la fosfatidilcolina por

presentar mejor absorción, biodisponibilidad y capacidad de atravesar la barrera hematoencefálica que las sales de colina, lo que podría promover un mejor desarrollo cognitivo durante el embarazo y la lactancia (11,71,72).

CONCLUSIONES

1. La colina es un nutriente esencial involucrado en el desarrollo neurológico fetal, en el funcionamiento placentario y como modulador de la expresión genómica fetal. Durante el embarazo y la lactancia se ha demostrado unas mayores necesidades de colina con un transporte preferencial hacia el compartimento fetal y hacia la leche materna. Una ingesta insuficiente de colina durante la época perinatal se ha correlacionado con un mayor riesgo de malformaciones fetales, alteraciones en el desarrollo neurológico, con peores resultados cognitivos en la época infantil y alteraciones en la función placentaria.

2. Existe una gran evidencia actual a partir de encuestas dietéticas y de estudios de cohortes que demuestran que la mayoría de las mujeres durante la gestación y la lactancia no alcanzan la ingesta adecuada de colina a través de la dieta. Una dieta materna enriquecida con alimentos ricos en colina durante el embarazo y la lactancia ha demostrado mejorar: el desarrollo neurológico fetal, los resultados cognitivos durante la infancia, el funcionamiento placentario, así como proteger a la unidad maternofetal contra las agresiones ambientales, metabólicas y neurológicas.

3. Las agencias internacionales de salud pública deben establecer un requerimiento estimado (EAR) de ingesta de colina y así poder calcular su ingesta recomendada (RDA) durante el embarazo y la lactancia, para poder conocer con mayor exactitud la cantidad de colina que debe contener la dieta para optimizar el desarrollo fetal y reducir los riesgos de complicaciones.

4. Los profesionales sanitarios implicados en el seguimiento de la mujer durante el embarazo y la lactancia deben sensibilizarse sobre la importancia de recomendar dietas ricas en nutrientes esenciales, como la colina, y aconsejar la toma de suplementos nutricionales en aquellas mujeres que no alcancen los requerimientos mínimos en su ingesta.

Son necesarios más estudios con mayor tamaño muestral, con varios regímenes de suplementación, con seguimientos más prolongados, con medidas de evaluación más precisas, para poder establecer recomendaciones de ingesta materna de colina que optimicen el desarrollo fetal y reduzcan los riesgos de complicaciones durante el embarazo.

CONFLICTO DE INTERESES

El autor de este artículo declara no presentar ningún conflicto de intereses, no habiendo contado con ayuda de la industria farmacéutica en su redacción.

BIBLIOGRAFÍA

- Zeisel SH. A brief history of choline. *Ann Nutr and Metab* 2012;61:254-8.
- Dietary Reference Intakes for Thiamin, Riboflavin, Niacin, Vitamin B6, Folate, Vitamin B12, Pantothenic Acid, Biotin, and Choline. Dietary Reference Intakes for Thiamin, Riboflavin, Niacin, Vitamin B6, Folate, Vitamin B12, Pantothenic Acid, Biotin, and Choline. 1998.
- Mun JG, Legette LL, Ikonte CJ, Mitmesser SH. Choline and DHA in maternal and infant nutrition: Synergistic implications in brain and eye health. *Nutrients* 2019;11:1125-41.
- Schwarzenberg SJ, Georgieff MK. Advocacy for improving nutrition in the first 1000 days to support childhood development and adult health. *Pediatrics* 2018;141:2017-3716.
- Zeisel SH. Choline: Critical role during fetal development and dietary requirements in adults. *Annual review of nutrition* 2006;26:223-50.
- Vance DE, Li Z, Jacobs RL. Hepatic phosphatidylethanolamine N-methyltransferase, unexpected roles in animal biochemistry and physiology. *Biol Chem* 2007;282:33237-41.
- Ueland PM. Choline and betaine in health and disease. *J Inherit Metab Dis* 2011;34:3-15.
- Friesen RW, Novak EM, Hasman D, Innis SM. Relationship of dimethylglycine, choline, and betaine with oxoproline in plasma of pregnant women and their newborn infants. *J Nutr* 2007;137:2641-6.
- Molloy AM, Mills JL, Cox C, Daly SF, Conley M, Brody LC, et al. Choline and homocysteine interrelations in umbilical cord and maternal plasma at delivery. *Am J Clin Nutr* 2005;82:836-42.
- Holmes HC, Snodgrass GJAI, Iles RA. Changes in the choline content of human breast milk in the first 3 weeks after birth. *Eur J Pediatr* 2000;159:198-204.
- Zeisel SH. Nutrition in pregnancy: The argument for including a source of choline. *Int J Womens Health* 2013;5:193-9.
- StrategyOne Health professionals Survey. Online study among 252 health care professionals from Harris Interactive's Physicians and Specialty Health Professionals Panels. Sponsored by American Egg Board/ Egg Nutrition Center. Available from: http://www.cholineinfo.org/%0Ahealthcare_professionals/overview.asp.
- Ueland PM. Choline and betaine in health and disease. *Journal of Inherited Metabolic Disease* 2011;34:3-15.
- Sheard NF, Zeisel SH. An in vitro study of choline uptake by intestine from neonatal and adult rats. *Pediatr Res* 1986;20:768-72.
- Hollenbeck CB. An introduction to the nutrition and metabolism of choline. *Cent Nerv Syst Agents Med Chem* 2012;12:100-13.
- Gil-Sánchez A, Larqué E, Demmelmair H, Acien MI, Faber FL, Parrilla JJ, et al. Maternal-fetal in vivo transfer of [¹³C] docosahexaenoic and other fatty acids across the human placenta 12 h after maternal oral intake. *Am J Clin Nutr* 2010;92:115-22.
- Leventer SM, Rowell PP. Investigation of the rate-limiting step in the synthesis of acetylcholine by the human placenta. *Placenta* 1984;5:261-70.
- Bremer J, Greenberg DM. Methyl transferring enzyme system of microsomes in the biosynthesis of lecithin (phosphatidylcholine) *Biochim Biophys Acta* 1961;46:205-216.
- Li Z, Vance DE. Phosphatidylcholine and choline homeostasis. *Journal of Lipid Research* 2008;49:1187-94.
- Resseguie M, Song J, Niculescu MD, Costa K-A, Randall TA, Zeisel SH. Phosphatidylethanolamine N-methyltransferase (PEMT) gene expression is induced by estrogen in human and mouse primary hepatocytes. *FASEB* 2007;21:2622-32.
- Yan J, Jiang X, West AA, Perry CA, Malysheva O V., Devapatla S, et al. Maternal choline intake modulates maternal and fetal biomarkers of choline metabolism in humans. *Am J Clin Nutr* 2012;95:1060-71.
- Gaiday AN, Tussupkaliyev AB, Bermagambetova SK, Zhumagulova SS, Sarsembayeva LK, Dossimbetova MB, et al. Effect of homocysteine on pregnancy: A systematic review. *Chem Biol Interact* 2018;293:70-6.
- Panel E, Products D. Dietary Reference Values for choline. *EFSA J* 2016;14:4484.
- Velzing-Aarts F V., Holm PI, Fokkema MR, Van Der Dijns FP, Ueland PM, Muskiet FA. Plasma choline and betaine and their relation to plasma homocysteine in normal pregnancy. *Am J Clin Nutr* 2005;81:1383-9.
- Lee JE, Jacques PF, Dougherty L, Selhub J, Giovannucci E, Zeisel SH, et al. Are dietary choline and betaine intakes determinants of total homocysteine concentration? *Am J Clin Nutr* 2010;91:1303-10.
- Palacios S, Cancelo MJ, Castaño MR, García A, de la Gándara JJ, Pintó X, et al. Recomendaciones de ingesta de omega-3 en los diferentes periodos de la vida de la mujer. *Progr Obstet Ginecol* 2014;51:45-51.
- Perategado L, Matorras R, Sanjurjo P, Fernández-Llebreg L, Rodríguez-Alarcón J. Consumo lipídico en la embarazada, con especial referencia a los ácidos grasos poliinsaturados. *Progr Obstet Ginecol* 1995;38:451-7.
- Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. Guía de asistencia Práctica. Control prenatal del embarazo normal. *Progr Obstet Ginecol* 2018;61:510-27.
- Mun JG, Legette LL, Ikonte CJ, Mitmesser SH. Choline and DHA in maternal and infant nutrition: Synergistic implications in brain and eye health. *Nutrients* 2019;11:1125.
- Yan J, Jiang X, West AA, Perry CA, Malysheva O V., 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;98:1459-67.
- DeLong CJ, Shen YJ, Thomas MJ, Cui Z. Molecular distinction of phosphatidylcholine synthesis between the CDP- choline pathway and phosphatidylethanolamine methylation pathway. *J Biol Chem* 1999;274:29683-8.
- Lagarde M, Bernoud N, Brossard N, Lemaitre-Delaunay D, Thiès F, Crosset M, et al. Lysophosphatidylcholine as a preferred carrier form of docosahexaenoic acid to the brain. *J Mol Neurosci* 2001;16:201-4.
- Jiang X, West AA, Caudill MA. Maternal choline supplementation: A nutritional approach for improving offspring health? *Trends Endocrinol Metab* 2014;25:263-73.
- Korsmo HW, Jiang X, Caudill MA. Choline: Exploring the growing science on its benefits for moms and babies. *Nutrients* 2019;11:1-15.
- Molloy AM, Mills JL, Cox C, Daly SF, Conley M, Brody LC, et al. Choline and homocysteine interrelations in umbilical cord and maternal plasma at delivery. *Am J Clin Nutr* 2005;82:836-42.
- King JH, Kwan ST, Yan J, Jiang X, Fomin VG, Levine SP, et al. Maternal choline supplementation modulates placental markers of inflammation, angiogenesis, and apoptosis in a mouse model of placental insufficiency. *Nutrients* 2018;11:374-87.
- Kwan ST (Cecilia), King JH, Yan J, Wang Z, Jiang X, Hutzler JS, et al. Maternal choline supplementation modulates placental nutrient transport and metabolism in late gestation of mouse pregnancy. *J Nutr* 2017;147:2083-92.
- Jiang X, Jones S, Andrew BY, Ganti A, Malysheva OV, Giallourou N, et al. Choline inadequacy impairs trophoblast function and vascularization in cultured human placental trophoblasts. *J Cell Physiol* 2014;229:1016-27.
- 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;27:1245-53.
- Abreu-Villaça Y, Filgueiras CC, Manhães AC. Developmental aspects of the cholinergic system. *Behavioural Brain Research* 2011;221:367-78.
- Meck WH, Smith RA, Williams CL. Pre- and postnatal choline supplementation produces long-term facilitation of spatial memory. *Dev Psychobiol* 1988;21:339-53.
- 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;160:102-9.
- Shaw GM, Carmichael SL, Laurent C, Rasmussen SA. Maternal nutrient intakes and risk of orofacial clefts. *Epidemiology* 2006;17:285-91.
- Caudill MA, Strupp BJ, Muscalu L, Nevins JEH, Canfield RL. Maternal choline supplementation during the third trimester of pregnancy improves infant information processing speed: A randomized, dou-

- ble-blind, controlled feeding study. *FASEB J* 2018;32:2172-80.
45. Bahnfleth C, Canfield R, Nevins J, Caudill M, Strupp B. Prenatal Choline Supplementation Improves Child Color-location Memory Task Performance at 7 Y of Age (FS05-01-19). *Curr Dev Nutr*. 2019;3. Available from: https://academic.oup.com/cdn/article/3/Supplement_1/nzz048.FS05-01-19/5518007
 46. Signore C, Ueland PM, Troendle J, Mills JL. Choline concentrations in human maternal and cord blood and intelligence at 5 y of age. *Am J Clin Nutr* 2008;87:896-902.
 47. Trujillo-González I, Friday WB, Munson CA, Bachleda A, Weiss ER, Alam NM, et al. Low availability of choline in utero disrupts development and function of the retina. *FASEB J* 2019;33:9194-209.
 48. Largué Daza E, Blanco Carnero CCF. Bases moleculares de la programación metabólica fetal. En: Gil-Sánchez A, editor. *Tratado de Nutrición Tomo II Bases moleculares de la Nutrición*. 3a. Editorial Médica Panamericana; 2017: 541-54.
 49. Jiang X, Yan J, West AA, Perry CA, Malysheva OV, Devapatla S, et al. Maternal choline intake alters the epigenetic state of fetal cortisol-regulating genes in humans. *FASEB J* 2012;26:3563-74.
 50. Stein A, Pearson RM, Goodman SH, Rapa E, Rahman A, McCallum M, et al. Effects of perinatal mental disorders on the fetus and child. *The Lancet* 2014;384:1800-19.
 51. Zeisel SH, Mar MH, Howe JC, Holden JM. Concentrations of choline-containing compounds and betaine in common foods. *J Nutr* 2003;133:1302-7.
 52. Hirsch MJ, Growdon JH, Wurtman RJ. Relations between dietary choline or lecithin intake, serum choline levels, and various metabolic indices. *Metabolism* 1978;27:953-60.
 53. Lemos BS, Medina-Vera I, Malysheva OV, Caudill MA, Fernandez ML. Effects of egg consumption and choline supplementation on plasma choline and trimethylamine-N-Oxide in a young population. *J Am Coll Nutr* 2018;37:716-23.
 54. Smolders L, DeWit NJW, Balvers MGJ, Obeid R, Vissers MMM, Esser D. Natural choline from egg yolk phospholipids is more efficiently absorbed compared with choline bitartrate; outcomes of a randomized trial in healthy adults. *Nutrients* 2019;11:2758-71.
 55. Zeisel SH. Dietary choline: Biochemistry, physiology, and pharmacology. Vol. 1, Annual review of nutrition 1981;1:95-121.
 56. Zeisel SH, Da Costa K, Franklin PD, Alexander EA, Lamont JT, Sheard NF, et al. Choline, an essential nutrient for humans. *FASEB J* 1991;5:2093-8.
 57. 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;114:2046-55.
 58. Lewis ED, Subhan FB, Bell RC, McCargar LJ, Curtis JM, Jacobs RL, et al. Estimation of choline intake from 24 h dietary intake recalls and contribution of egg and milk consumption to intake among pregnant and lactating women in Alberta. *Br J Nutr* 2014;112:112-21.
 59. Carbajal Azcona. Ingestas recomendadas, objetivos nutricionales y guías alimentarias. Manual de nutrición y dietética. Available from: <https://www.ucm.es/data/cont/docs/458-2018-09-20-cap-3-ingestas-recomendadas-2018.pdf>
 60. AESAN. Informe del Comité Científico de la Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición (AESAN) sobre condiciones de uso de determinadas sustancias distintas de vitaminas, minerales y plantas para ser empleadas en complementos alimenticios. AESAN 2012-008.
 61. 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;92:336-46.
 62. Ross RG, Hunter SK, McCarthy L, Beuler J, Hutchison AK, Wagner BD, et al. Perinatal choline effects on neonatal pathophysiology related to later schizophrenia risk. *Am J Psychiatry* 2011;170:290-8.
 63. Schaible TD, Harris RA, Dowd SE, Smith CW, Kellermayer R. Maternal methyl-donor supplementation induces prolonged murine offspring colitis susceptibility in association with mucosal epigenetic and microbiomic changes. *Hum Mol Genet* 2011;20:1687-96.
 64. Hollingsworth JW, Maruoka S, Boon K, Garantziotis S, Li Z, Tomfohr J, et al. In utero supplementation with methyl donors enhances allergic airway disease in mice. *J Clin Invest* 2008;118:3462-9.
 65. Zeisel SH, Wishnok JS, Blusztajn JK. Formation of methylamines from ingested choline and lecithin. *J Pharmacol Exp Ther* 1983;225:320-4.
 66. Heianza Y, Ma W, Manson JAE, Rexrode KM, Qi L. Gut microbiota metabolites and risk of major adverse cardiovascular disease events and death: A systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Journal of the American Heart Association* 2017;6:e004947.
 67. Meyer KA, Shea JW. Dietary choline and betaine and risk of cvd: A systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Nutrients* 2017;9:711-24.
 68. West AA, Yan J, Jiang X, Perry CA, Innis SM, Caudill MA. Choline intake influences phosphatidylcholine DHA enrichment in nonpregnant women but not in pregnant women in the third trimester. *Am J Clin Nutr* 2013;97:718-27.
 69. Davenport C, Yan J, Taesuwan S, Shields K, West AA, Jiang X, et al. Choline intakes exceeding recommendations during human lactation improve breast milk choline content by increasing PEMT pathway metabolites. *J Nutr Biochem* 2015;26:903-11.
 70. Wallace TC, Blusztajn JK, Caudill MA, Klatt KC, Natker E, Zeisel SH, et al. The underconsumed and underappreciated essential nutrient. *Nutr Today* 2018;53:240-53.
 71. Smolders L, DeWit NJW, Balvers MGJ, Obeid R, Vissers MMM, Esser D. Natural choline from egg yolk phospholipids is more efficiently absorbed compared with choline bitartrate; outcomes of a randomized trial in healthy adults. *Nutrients* 2019;11:2758-71.
 72. Cheatham CL, Sheppard KW. Synergistic effects of human milk nutrients in the support of infant recognition memory: An observational study. *Nutrients* 2015;7:9079-95.