

Cholin jako esenciální živina a jeho význam v těhotenství

Simona Mlezivová, Pavel Calda

Centrum fetální medicíny, Gynekologicko-porodnická klinika 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Všeobecné fakultní nemocnice v Praze

Korespondenční adresa: prof. MUDr. Pavel Calda, CSc., Gynekologicko-porodnická klinika 1. LF UK a VFN v Praze, Apolinářská 18, 128 51 Praha 2, tel.: +420 224 967 273, e-mail: pavel.calda@lf1.cuni.cz

Publikováno: 9. 2. 2021
Actual Gyn 2021, 13, 1-8

Přijato: 17. 1. 2021
ISSN 1803-9588

Akceptováno: 3. 2. 2021
© 2021, Aprofema s.r.o.



Článek lze stáhnout z www.actualgyn.com

Citujte tento článek jako: Mlezivová S, Calda P. Cholin jako esenciální živina a jeho význam v těhotenství. Actual Gyn. 2021;13:1-8

CHOLINE AS AN ESSENTIAL NUTRIENT AND HIS ROLE IN PREGNANCY

Review article

Abstract

The demand for choline increases during pregnancy and lactation, similarly as other essential nutrients. Choline is supposed to be important for the neurological development of the fetus and newborn. Choline is a water-soluble substance necessary for methyl group metabolism, neurotransmitter synthesis, structural integrity and signaling functions of cell membranes. As a precursor of the neurotransmitter acetylcholine, it can affect cognitive function and brain development. A direct relationship between cognitive function in children and fetal choline levels has been demonstrated in animal studies, but is not sufficiently demonstrated in humans. Hyperhomocysteinemia has been implicated in the development of cardiovascular disease. Choline is thought to lower homocysteine levels and positively affecting the cardiovascular system. All this information leads to an increased interest in obtaining sufficient evidence of the importance of choline intake in the diet and its possible supplementation. Sufficient levels of cholin may play a key role in the development of the CNS in pregnancy.

Key words: choline, pregnancy, preconception, essential nutrients

Přehledový článek

Abstrakt

Během těhotenství a kojení se podobně jako u dalších esenciálních živin zvyšuje poptávka po cholinu. Zároveň se předpokládá, že cholin je důležitý pro neurologický vývoj plodu a novorozence. Cholin je esenciální součástí buněčných membrán. Je to ve vodě rozpustná látka nezbytná pro metabolismus metylové skupiny, syntézu neurotransmiterů, strukturální integritu a signální funkce buněčných membrán. Jako prekurzor neurotransmiteru acetylcholinu může ovlivňovat kognitivní funkce a vývoj mozku. Přímý vztah mezi kognitivními funkcemi dítěte a hladinou cholinu u plodu v děloze byl prokázán ve studiích na zvířatech, ale není dostatečně prokázán u lidí.

U cholinu se předpokládá, že by mohl snižovat hladiny homocysteinu. Vzhledem k tomu, že hyperhomocysteinémie je dávana do souvislosti s rozvojem kardiovaskulárních onemocnění, mohl by tak cholin kardiovaskulárnímu systému prospívat. Všechny tyto informace vedou ke zvýšenému zájmu o získání dostatečné evidence o významu příjmu cholinu v potravě a jeho případnou suplementaci. Těhotenství, kde se rozhoduje nejen o vývoji CNS, v tom může hrát klíčovou roli.

Klíčová slova: cholin, těhotenství, prekoncepce, esenciální živiny

Úvod

Cholin je esenciální součástí buněčných membrán. Je to ve vodě rozpustná látka nezbytná pro metabolismus metylové skupiny, syntézu neurotransmiterů, strukturální integritu a signální funkce buněčných membrán (1).

Cholin je prekurzorem neurotransmiteru acetylcholinu, který může ovlivňovat kognitivní funkce a vývoj mozku (2). Během těhotenství a kojení se podobně jako u dalších esenciálních živin zvyšuje poptávka po cholinu (1). Zároveň se předpokládá, že cholin je důležitý pro neurologický vývoj plodu a novorozence (2,3). Přímý vztah mezi kognitivními funkcemi u dětí a hladinou cholinu u plodu v děloze byl prokázán ve studiích na zvířatech (4), ale není dostatečně prokázán u lidí.

Cholin jako prekurzor betainu může zvyšovat remetylacii homocysteinu na methionin (2). Hyperhomocysteinémie je dávana do souvislosti s rozvojem kardiovaskulárních onemocnění. U cholinu se předpokládá, že by mohl hladiny homocysteinu snižovat a prospívat tak kardiovaskulárnímu systému.

Nepodařilo se prokázat pozitivní vliv podávání cholinu u případů pokročilých stádií Alzheimerovy choroby (5). Na druhou stranu se u myši podařilo prokázat pozitivní vliv na výskyt kognitivního deficitu podobného Alzheimerově demenci při dlouhodobém preventivním užívání cholinu (6).

Všechny tyto informace vedou ke zvýšenému zájmu o získání důkazů o významu příjmu cholinu v potravě a jeho případnou suplementaci. Těhotenství, kde se rozhoduje nejen o vývoji CNS, v tom může hrát klíčovou roli.

Biologické vlastnosti cholinu

Cholin se do lidského těla dostává potravou nebo je syntetizován de novo biosyntézou z fosfatidylcholinu (FCH) v hepatocytech (7). Betain, derivát cholinu, je navíc hlavním zdrojem metylové skupiny v potravě (8). Cholin je prekurzor fosfatidylcholinu, důležité součásti buněčných membrán, žluče a lipoproteinů. Účastní se také myelinizace neuroaxonů, buněčného dělení a lipidového transportu (9). Cholin hraje důležitou roli v syntéze acetylcholinu, a tím ovlivňuje cholinergní neurotransmisí (10). Může také zlepšovat signalizační procesy, které modulují placentární angiogenezi (11). Protože metabolismus cholinu ovlivňuje řadu biologických procesů, je možné, že jeho nedostatečný příjem má komplexní vliv na zdraví člověka (12). Ukázalo se, že nedostatek cholinu vede ke snížení plazmatických koncentrací cholinu a FCH, a to i v erythrocytech (13). Cholinová deprivace způsobuje snížené shromažďování a vylučování lipoproteinu s velmi nízkou hustotou (VLDL) z jater (14). Mnoho studií prokázalo negativní účinky sníženého příjmu cholinu na zdraví, mezi něž patří steatóza jater, nealkoholická steatóza jater (NAFLD), homocysteinémie, poškození svalů (15), zhoršení kognitivních funkcí a karcinogeneze.

Těhotenství a kojení jsou stavy, které vyžadují vyšší příjem cholinu kvůli zvýšenému buněčnému dělení a membránové syntéze. Pro průkaz předpokládaného vlivu na vývoj mozku plodu a snížení rizika defektů nervové trubice není zatím dostatek solidních dat (16).

Absorpce cholinu

Cholin je absorbován v horním tenkém střevě pomocí specifických transportérů enterocytů cestou usnadněné difúze (9). Ukázalo se, že proteinový transportér cholinu (Choline Transporter Like-Protein 1 - CTL1) se podílí hlavně na absorpci cholinu v tenkém střevě a jeho funkce závisí na gradientu koncentrace cholinu a na elektrickém membránovém potenciálu. Tento transportér však není tkáňově specifický a je také exprimován v mnoha dalších tkáních. Absorpce cholinu a jeho následný metabolismus závisí na jeho biochemické struktuře. Formy rozpustné ve vodě jsou absorbovány odlišně než formy rozpustné v lipidech.

Fosfatidylcholin (FCH) je téměř úplně absorbován v tenkém střevě (90 %) a rychle se objevuje v erythrocytech a jako součást lipoproteinů. FCH je štěpen pankreatickými enzymy, jako je fosfolipáza. Produkty této reakce jsou lysofosfatidylcholin a volné mastné kyseliny, které jsou absorbovány slizničními buňkami a resekretovány v chylomikronech jako nově vytvořený FCH nebo triacylglyceroly. I když doplňky FCH zvyšují koncentraci volného cholinu v séru 8-12 h po podání, neovlivňují koncentraci FCH v séru (17).

V krvi je volný cholin přítomen v nevázané formě, zatímco esterifikované cholinu, jako je FCH, fosfocholin (FChol), sfingomyelin (SGM), jsou složkami lipoproteinů. Průměrná koncentrace cholinu v lidském séru je asi 10 mikromolů (18).

Cholin, který se neabsorbuje, může být metabolizován mikrobioty na trimethylamin (TMA) (19,20) a dále oxidován v játrech na trimethylamin-N-oxid (TMAO) monooxygenázou 3 obsahující avin. Recentní studie prokázaly silnou pozitivní korelaci mezi zvýšenými koncentracemi TMAO v plazmě a kardiovaskulárními příhodami, ale mechanismus však nebyl popsán (21-23).

Metabolismus cholinu

FCH vzniká de novo reakcí katalyzovanou enzymem fosfatidylethanolamin-N-metyltransferázou (PEMT), která je indukována estrogenem (24). Samice jsou obecně odolnější vůči cholinové deficienci díky vysokým hladinám estrogenu. Během těhotenství mají ženy vysoké koncentrace cholinu a FCH je syntetizován účinněji. Těhotné ženy jsou tedy přirozeně chráněny před cholinovou deficiencí a jsou méně závislé na různých zdrojích cholinu v potravě. Díky tomuto přizpůsobení je k dispozici vyšší koncentrace cholinu během těhotenství a kojení, což je nezbytné pro správný vývoj plodu (25). Zvýšená exprese PEMT u žen však nemusí být dostatečná pro potlačení die-

tetické cholinové deficiencie (26). Na myším modelu bylo prokázáno, že exprese PEMTu v placentě a fetálních játrech je nízká nebo chybí a většina mateřského cholinu je transportována k plodu přes placentu (27). Postmenopauzální ženy léčené estrogenem mají nižší potřebu cholinu (25) a naopak, u žen s nedostatkem estrogenu jsou požadavky na obsah cholinu v dietě vyšší. Muži jsou náchylnější k depleci cholinu, protože mají nízké hladiny estrogenu.

Metabolizmus cholinu úzce souvisí s metabolismem folátu. Snížená dostupnost cholinu zvyšuje poptávku po folátové metylové skupině (28). Protože pro tento proces jsou zapotřebí metylové skupiny pocházející z kyseliny listové, vede nedostatek kyseliny listové ke zvýšení koncentrace FCH v séru, zatímco doplnění kyseliny listové vede ke zvýšené koncentraci FCH (29).

Prenatální faktory, včetně mateřské stravy, mohou ovlivnit vývoj plodu. Účinky prenatálních spouštěčů lze pozorovat brzy postnatálně, ale také později v životě. Tento proces se nazývá fetální programování a úzce souvisí se zapojením tzv. jednouhlíkového metabolismu (30,31). Zdá se, že epigenetické mechanismy, které regulují genovou expresi a tím ovlivňují fenotyp, mohou být spojením mezi perinatální výživou a metabolismem v dospělosti (32). Bylo prokázáno, že mateřský příjem folátu a cholinu během těhotenství může vyvolat trvalé modifikace metylačních vzorců u plodu (33-36). Výsledky však nejsou jednoznačné, protože jiné studie vliv na metylaci DNA na deficienci folátu během prenatálního života neprokázaly (37). Byl také testován programovací potenciál celkových dietních omezení. Mohou sice změnit jednouhlíkový metabolismus březích samic, ale nevedou k trvalým metabolickým změnám pozorovatelným u jejich gravidního potomstva (38). Nedostatek potravy během těhotenství může indukovat změny v expresi genů zapojených do modifikace histonů a metylace DNA (39).

Buněčný transport cholinu

Cholin je pozitivně nabitá molekula, a proto je zapotřebí, aby byl lipidovou membránou přenášen proteinovým mechanismem. Na transportu cholinu přes buněčné membrány se podílejí různé typy proteinů. Byly použity kinetické metody k prokázání dvou typů transportu cholinu: prvním je usnadněná difúze v erytrocytech (40) a přes hematoencefalickou bariéru, druhým aktivní transport v jiných tkáních. Vysoce účinné cholinové transportéry, které jsou závislé na Na⁺ a Cl⁻, jsou základními faktory signalizační funkce acetylcholinu v centrálním a periferním nervovém systému. Cholinergní systém reguluje mnoho kognitivních funkcí, jako je paměť, pozornost a procesy učení, ale také reguluje funkce fyziologické jako například kontrakce hladkých a kosterních svalů a modulaci srdeční frekvence (41,42). Syntéza acetylcholinu se vyskytuje ve všech cholinergních neuronech a probíhá přenosem cholinu přes cholinové transportní mechanismy (CHT) (43).

U myši vede genotyp Cht -/- k nehybnosti, nepravidelnému dechu a smrti do hodiny po narození. Na druhé straně, myši Cht +/-, které přežily navzdory

nižším množstvím transportérů, byly životaschopné a plodné. Je zajímavé, že vychytávání cholinu u těchto myší bylo na stejné úrovni jako u myší divokého typu (44). Lidský CHT má 5 alelických variant, které jsou spojeny s presynaptickým vrozeným myastenickým syndromem (45). Pacienti s touto poruchou jsou snadno unavitelní a trpí slabostí svalů končetin, očí, obličejových a bulbárních svalů (46). Výskyt této choroby je jeden až dva lidé na 500 000 (47). Ve stejném genu CHT vede další delece (1-BP DEL, 1497G) k autozomálně dominantní distální hereditární motorické neuropatii typu VIIA, což je nejčastěji dědičná porucha periferního systému a postihuje jednu osobu z 2 500 (48). Mezi klinické příznaky tohoto onemocnění patří ztráta distálních svalů a slabost (49). Všechny tyto příklady naznačují důležitou roli, kterou hraje transportér CHT ve vývoji nervového systému.

Placentární transport cholinu

Protože plod má omezenou schopnost syntetizovat fosfatidylcholin v játrech, je závislý na přísunu cholinu od matky přes placentu (50). Aktivní transport mezi mateřským a plodovým oběhem zajišťují přenašeče cholinu. Cholinové transportéry v placentě nejsou příliš probádané a není zcela jasné, které transportéry se na přísunu cholinu podílejí.

Role folátových a cholinových transportérů ve vývoji plodu se stále studuje. Alelické varianty genů pro PCFT (protonový folátový transportér) a CHT mohou vést k závažným onemocněním. Pro hlodavce může být narušení genů Rfc, Fra a Cht smrtelné. Tyto výsledky naznačují, že role uvedených transportérů je relevantní pro vývoj plodu. Nepodařilo se zatím prokázat souvislost mezi geny kódujícími tyto proteiny a perinatálními výsledky. Počet studií, které měly analyzovat transportéry cholinu a folátu ve vztahu k vývoji plodu, je velmi omezený a příliš malý na to, aby bylo možné správně posoudit roli těchto transportérů na vývoj plodu a bez dalších studií nelze činit závěry o vlivu transportních genů na stav folátů a cholinu.

Potřeba cholinu v těhotenství

Bylo prokázáno, že mateřské hladiny cholinu a folátu během těhotenství ovlivňují vývoj plodu (1,2). Doporučená denní dávka (RDA - recommended daily allowance) pro příjem folátu v těhotenství je 600 µg ekvivalentů folátu (51). Navíc se před a během těhotenství doporučuje suplementace kyselinou listovou. V několika zemích, včetně USA a Kanady, je přidávání kyseliny listové do potravin, jako jsou chléb, těstoviny nebo cereálie, povinné. (51). Požadavky na suplementaci cholinem nebyly akceptovány (21,52), ale v roce 1998 Rada pro výživu Národní akademie věd USA cholin uznala poprvé za nezbytnou součást stravy. Současně stanovila doporučení pro přiměřený příjem cholinu: 7,5 mg na kg tělesné hmotnosti na den. Pro netěhotné bez udání váhy 425 mg/den, pro těhotné 450 mg/den. Pro zajímavost, pro muže stanovila dávku 550 mg/den.

Pro těhotné a kojící ženy byl doporučen vyšší příjem cholinu, aby byl zaručen jeho dostatečný přísun vyvíjejícímu se plodu. Ministerstvo zemědělství USA

analyzovalo obsah cholinu ve stovkách potravinových produktů a vytvořilo databázi obsahu cholinu

v běžných potravinách (53). Nejbohatšími zdroji cholinu jsou vejce, maso a celozrnné obilniny (54).

Tab. 1 Vybrané zdroje cholinu (54)

Porce	Cholin (mg/porci)
Kuřecí játra, vařená (85 g)	247
Sójová mouka, odtučněná (128 g)	201
Losos, uzený (85 g)	187
Vejce, celé, syrové, čerstvé (1 ks)	125
Kuře, maso s kůží, pečené (85 g)	56
Mléko (236 ml)	38
Květák, vařený (64 g)	24
Fazole (64 g)	22
Slanina (2 ks)	20
Mandle (28 g)	15
Brokolice (64 g)	15
Ovesné otruby (64 g)	15
Pekanové ořechy (28 g)	15

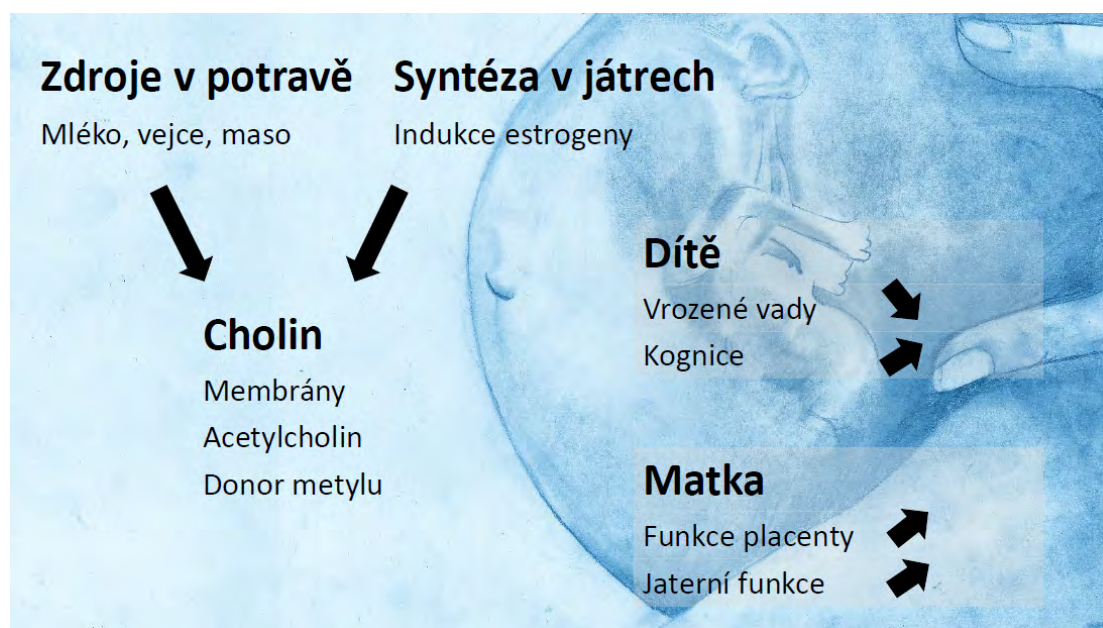
Tab. 2 Nejnižší a nejvyšší podíl hlavních zdrojů cholinu na celkovém denním příjmu cholinu u dospělých žen (55)

Zdroj	Dospělé ženy (18-65 let) (%)
Vejce a produkty z vajec	6,1 - 18,7
Ryby, mořské plody	2,5 - 10,6
Obilniny	9,1 - 16,5
Maso a výrobky z masa	21,6 - 31,8
Mléko a mléčné výrobky	10,8 - 23,7

Souhrn

Přísun živin k plodu je zásadní pro jeho správný vývoj. Závisí na nutričním stavu matky a přenosu živin od matky k plodu. Během prenatálního vývoje jsou požadavky na přísun cholinu vysoké: plod roste, placenta se zvětšuje, dochází ke zvýšené metylaci DNA a dalším fyziologickým procesům (1,2,51). Dostatečné hladiny cholinu jsou zvláště důležité pro vyvíjející se mozek: je prekurzorem acetylcholinu, klíčového neurotransmiteru pro regulaci proliferace neuronů, diferenciaci, migraci, zrání, plasticitu a přežití, ale také pro tvorbu synapsí (3,21,52-54). Cholin také poskytuje substrát pro tvorbu fosfatidylcholinu a sfinngomyelinu, hlavní složky neuronálních a dalších buněčných membrán potřebných pro přenos signálů, vývoj mozku a růst plodu (4,6,56).

Výsledky některých studií (9,22,26) uvádějí vliv cholinu na hladinu lipidů a kardiovaskulární systém. Jedná se však o výsledky nekonzistentní, s nízkou výpovědní hodnotou a bez kvalitních prospektivních randomizovaných studií. Observační studie naznačují, že cholin může být prospěšný pro neurologické zdraví, zejména pro kognitivní funkce, a pro citlivost na inzulin. Cholin musí být dostupný během kritického období vývoje plodu a dítěte. Pokud tomu tak není, geny, které řídí vývoj mozku a funkci placenty, jsou chybně naprogramovány a může být narušena jejich funkce. To může vést k abnormálnímu vývoji mozku, abnormální funkci placenty a preeklampsii (57).

Obr. 1 Těhotné a kojící ženy by měly do jídelníčku zařadit potraviny bohaté na cholin (7)**Seznam použitých zkratk**

FCH	fosfatidylcholin
Fchol	fosfocholin
CHT	cholinové transportní mechanizmy
NAFLD	nealkoholická steatóza jater
PCFT	protonový folatátový transportér (proton-coupled folate transporter)
PEMT	fosfatidylethanolamin-N-metyltransferáza
RDA	doporučená denní dávka (recommended daily allowance)
SGM	sfingomyelin
TMA	trimethylamin
TMAO	trime-thylamin-N-oxid
VLDL	lipoprotein s velmi nízkou hustotou (very-low-density lipoprotein)

Literatura

- Greenberg JA, Bell SJ, Guan Y, Yu Y-H. Folic Acid supplementation and pregnancy: more than just neural tube defect prevention. *Rev Obstet Gynecol.* 2011;4(2):52–59
- Zeisel SH. Choline: Critical Role During Fetal Development and Dietary Requirements in Adults. *Annu Rev Nutr.* 2006;26:229–250, doi: 10.1146/annurev.nutr.26.061505.111156
- Nazki FH, Sameer AS, Ganaie BA. Folate: Metabolism, genes, polymorphisms and the associated diseases. *Gene.* 2014;533(1):11–20
- Masih SP, Plumtre L, Ly A, Berger H, Lausman AY, Croxford R, et al. Pregnant Canadian Women Achieve Recommended Intakes of One-Carbon Nutrients through Prenatal Supplementation but the Supplement Composition, Including Choline, Requires Reconsideration. *J Nutr.* 2015 Aug 1;145(8):1824–34, doi: 10.3945/jn.115.211300
- Leermakers ETM, Moreira EM, Kieft-De Jong JC, Darweesh SKL, Visser T, Voortman T, et al. Effects of choline on health across the life course: a systematic review. *Nutr Rev.* 2015;73(8):500–22, doi: 10.1093/nutrit/nuv010
- Gaskins AJ, Rich-Edwards JW, Hauser R, Williams PL, Gillman MW, Ginsburg ES, et al. Maternal prepregnancy folate intake and risk of spontaneous abortion and stillbirth. *Obstet Gynecol.* 2014;124(1):23–31, doi: 10.1097/AOG.0000000000000343
- Zeisel SH. Nutrition in pregnancy: The argument for including a source of choline. *Int J Womens Health.* 2013;5:193–9, doi: 10.2147/IJWH.S36610

8. Ueland PM, Holm PI, Hustad S. Betaine: A key modulator of one-carbon metabolism and homocysteine status. *Clin Chem Lab Med.* 2005;43(10):1069–75, doi: 10.1515/CCLM.2005.187
9. Michel V, Yuan Z, Ramsudir S, Bakovic M. Choline Transport for Phospholipid Synthesis. *Exp Biol Med.* 2006;231(5):490–504, doi: 10.1177/153537020623100503
10. Sarter M, Parikh V. Choline transporters, cholinergic transmission and cognition. *Nat Rev Neurosci.* 2005;6(1):48–56, doi: 10.1038/nrn1588
11. 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 Mar;27(3):1245–53, doi: 10.1096/fj.12-221648
12. Cho E, Willett WC, Colditz GA, Fuchs CS, Wu K, Chan AT, et al. Dietary choline and betaine and the risk of distal colorectal adenoma in women. *J Natl Cancer Inst.* 2007;99(16):1224–31, doi: 10.1093/jnci/djm082
13. Zeisel SH. Choline: Human Requirements and Effects on Human Performance. In: Institute of Medicine (US) Committee on Military Nutrition Research, Marriott BM, eds. *Food Components to Enhance Performance.* Washington (DC): National Academies Press; 1994
14. Yao Z, Vance DE. Reduction in VLDL, but not HDL, in plasma of rats deficient in choline. *Biochem Cell Biol.* 1990;68(2):552–8, doi: 10.1139/o90-079
15. Da Costa K-A, Badea M, Fischer LM, Zeisel SH. Elevated serum creatine phosphokinase in choline-deficient humans: mechanistic studies in C2C12 mouse myoblasts. *Am J Clin Nutr.* 2004;80(1):163–70, doi: 10.1093/ajcn/80.1.163
16. Rees WD, Wilson FA, Maloney CA. Sulfur Amino Acid Metabolism in Pregnancy: The Impact of Methionine in the Maternal Diet. *J Nutr.* 2006;136(6):1701S–1705S, doi: 10.1093/jn/136.6.1701S
17. Buchman AL, Awal M, Jenden D, Roch M, Kang SH. The effect of lecithin supplementation on plasma choline concentrations during a marathon. *J Am Coll Nutr.* 2000;19(6):768–70, doi: 10.1080/07315724.2000.10718076
18. Zeisel SH, Da Costa KA, Franklin PD, Alexander EA, Lamont JT, Sheard NF, et al. Choline, an essential nutrient for humans. *FASEB J.* 1991 Apr;5(7):2093–8, doi: 10.1096/fasebj.5.7.2010061
19. Romano KA, Vivas EI, Amador-Noguez D, Rey FE. Intestinal microbiota composition modulates choline bioavailability from diet and accumulation of the proatherogenic metabolite trimethylamine-N-oxide. *MBio.* 2015;6(2):e02481-14, doi: 10.1128/mBio.02481-14
20. Zeisel SH, Warriar M. Trimethylamine N-Oxide, the Microbiome, and Heart and Kidney Disease. *Annu Rev Nutr.* 2017;37(1):157–81, doi: 10.1146/annurev-nutr-071816-064732
21. Wang Y, Surzenko N, Friday WB, Zeisel SH. Maternal dietary intake of choline in mice regulates development of the cerebral cortex in the offspring. *FASEB J.* 2016 Apr;30(4):1566–78, doi: 10.1096/fj.15-282426
22. Tang WHW, Wang Z, Levison BS, Koeth RA, Britt EB, Fu X, et al. Intestinal Microbial Metabolism of Phosphatidylcholine and Cardiovascular Risk. *N Engl J Med.* 2013 Apr 25;368(17):1575–84, doi: 10.1056/NEJMoa1109400
23. Bae S, Ulrich CM, Neuhauser ML, Malysheva O, Bailey LB, Xiao L, et al. Plasma choline metabolites and colorectal cancer risk in the women's health initiative observational study. *Cancer Res.* 2014 Dec 15;74(24):7442–52, doi: 10.1158/0008-5472.CAN-14-1835
24. 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 J.* 2007 Aug;21(10):2622–32, doi: 10.1096/fj.07-8227com
25. Fischer LM, da Costa K-A, Kwock L, Galanko J, Zeisel SH. Dietary choline requirements of women: effects of estrogen and genetic variation. *Am J Clin Nutr.* 2010 Nov;92(5):1113–9, doi: 10.3945/ajcn.2010.30064
26. da Silva RP, Kelly KB, Lewis ED, Leonard KA, Goruk S, Curtis JM, et al. Choline deficiency impairs intestinal lipid metabolism in the lactating rat. *J Nutr Biochem.* 2015 Oct;26(10):1077–83, doi: 10.1016/j.jnutbio.2015.04.015
27. 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;125(12):3049–54, doi: 10.1093/jn/125.12.3049
28. Kim YI, Miller JW, Da Costa KA, Nadeau M, Smith D, Selhub J, et al. Severe folate deficiency causes secondary depletion of choline and phosphocholine in rat liver. *J Nutr.* 1994;124(11):2197–203, doi: 10.1093/jn/124.11.2197
29. Abratte CM, Wang W, Li R, Moriarty DJ, Caudill MA. Folate intake and the MTHFR C677T genotype influence choline status in young Mexican American women. *J Nutr Biochem.* 2008 Mar;19(3):158–65, doi: 10.1016/j.jnutbio.2007.02.004
30. Saffery R, Novakovic B. Epigenetics as the mediator of fetal programming of adult onset disease: what is the evidence? *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2014 Nov;93(11):1090–8, doi: 10.1111/aogs.12431
31. Langley-Evans SC, Bellinger L, McMullen S. Animal models of programming: early life influences on appetite and feeding behaviour. *Matern Child Nutr.* 2005 Jul;1(3):142–8, doi: 10.1111/j.1740-8709.2005.00015.x

32. Wilkins JF. Genomic imprinting and methylation: Epigenetic canalization and conflict. *Trends Genet.* 2005;21(6):356–65, doi: 10.1016/j.tig.2005.04.005
33. Cooney CA, Dave AA, Wolff GL. Maternal Methyl Supplements in Mice Affect Epigenetic Variation and DNA Methylation of Offspring. *J Nutr.* 2002;132(8 Suppl):2393S–2400S, doi: 10.1093/jn/132.8.2393S
34. Cropley JE, Dang THY, Martin DIK, Suter CM. The penetrance of an epigenetic trait in mice is progressively yet reversibly increased by selection and environment. *Proc Biol Sci.* 2012 Jun 22;279(1737):2347–53, doi: 10.1098/rspb.2011.2646
35. Cropley JE, Suter CM, Beckman KB, Martin DIK. Germ-line epigenetic modification of the murine Avy allele by nutritional supplementation. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2006 Nov 14;103(46):17308–12, doi: 10.1073/pnas.0607090103
36. Dolinoy DC. The agouti mouse model: an epigenetic biosensor for nutritional and environmental alterations on the fetal epigenome. *Nutr Rev.* 2008;66(Suppl 1):S7–11, doi: 10.1111/j.1753-4887.2008.00056.x
37. Maloney CA, Hay SM, Rees WD. Folate deficiency during pregnancy impacts on methyl metabolism without affecting global DNA methylation in the rat fetus. *Br J Nutr.* 2007 Jun;97(6):1090–8, doi: 10.1017/S0007114507670834
38. Chmurzynska A, Młodzik MA, Radziejewska A, Szwengiel A, Malinowska AM, Nowacka-Woszuik J. Caloric restriction can affect one-carbon metabolism during pregnancy in the rat: A transgenerational model. *Biochimie.* 2018 Sep;152:181–7, doi: 10.1016/j.biochi.2018.07.00
39. Nowacka-Woszuik J, Szczerbal I, Malinowska AM, Chmurzynska A. Transgenerational effects of prenatal restricted diet on gene expression and histone modifications in the rat. *PLoS One.* 2018 Feb 23;13(2):e0193464, doi: 10.1371/journal.pone.0193464
40. Devés R, Krupka RM. The binding and translocation steps in transport as related to substrate structure. A study of the choline carrier of erythrocytes. *BBA - Biomembr.* 1979 Nov 2;557(2):469–85, doi: 10.1016/0005-2736(79)90344-4
41. Caldenhove S, Borghans LGJM, Blokland A, Sambeth A. Role of acetylcholine and serotonin in novelty processing using an oddball paradigm. *Behav Brain Res.* 2017 Jul 28;331:199–204, doi: 10.1016/j.bbr.2017.05.031
42. Batool Z, Sadir S, Liaquat L, Tabassum S, Madha S, Rafiq S, et al. Repeated administration of almonds increases brain acetylcholine levels and enhances memory function in healthy rats while attenuates memory deficits in animal model of amnesia. *Brain Res Bull.* 2016 Jan;120:63–74, doi: 10.1016/j.brainresbull.2015.11.001
43. Apparsundaram S, Ferguson SM, George AL, Blakely RD. Molecular cloning of a human, hemicholinium-3-sensitive choline transporter. *Biochem Biophys Res Commun.* 2000 Oct 5;276(3):862–7, doi: 10.1006/bbrc.2000.3561
44. Ferguson SM, Bazalakova M, Savchenko V, Tapia JC, Wright J, Blakely RD. Lethal impairment of cholinergic neurotransmission in hemicholinium-3-sensitive choline transporter knockout mice. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004 Jun 8;101(23):8762–7, doi: 10.1073/pnas.0401667101
45. Bauché S, O'Regan S, Azuma Y, Laffargue F, McMacken G, Sternberg D, et al. Impaired Presynaptic High-Affinity Choline Transporter Causes a Congenital Myasthenic Syndrome with Episodic Apnea. *Am J Hum Genet.* 2016 Sep 1;99(3):753–61, doi: 10.1016/j.ajhg.2016.06.033
46. Schara U, Lochmüller H. Therapeutic Strategies in Congenital Myasthenic Syndromes. *Neurotherapeutics.* 2008 Oct;5(4):542–7, doi: 10.1016/j.nurt.2008.07.003
47. Eymard B, Stojkovic T, Sternberg D, Richard P, Nicole S, Fournier E, et al. Syndromes myasthéniques congénitaux: difficultés diagnostiques, évolution et pronostic, thérapeutique L'expérience du réseau national « Syndromes Myasthéniques Congénitaux ». *Revue Neurologique.* 2013 Feb;169(Suppl 1):S45–55, doi: 10.1016/S0035-3787(13)70060-2
48. Keller M, Chance P. Inherited Peripheral Neuropathy. *Semin Neurol.* 1999;19(4):353–62, doi: 10.1055/s-2008-1040850
49. Barwick KES, Wright J, Al-Turki S, McEntagart MM, Nair A, Chioza B, et al. Defective presynaptic choline transport underlies hereditary motor neuropathy. *Am J Hum Genet.* 2012 Dec 7;91(6):1103–7, doi: 10.1016/j.ajhg.2012.09.019
50. Sweiry JH, Yudilevich DL. Characterization of choline transport at maternal and fetal interfaces of the perfused guinea-pig placenta. *J Physiol.* 1985 Sep;366(1):251–66, doi: 10.1113/jphysiol.1985.sp015795
51. Jarosz M. Normy żywienia dla populacji Polski redakcja naukowa. www.izz.waw.pl/en/normy-zwienia, cited May 30, 2020
52. Scientific Opinion on Dietary Reference Values for folate. *EFSA J.* 2014 Nov;12(11):3893, doi: 10.2903/j.efsa.2014.3893
53. Patterson KY, Bhagwat SA, Williams JR, Howe JC, et al. USDA Database for the Choline Content of Common Foods. 2008, www.ars.usda.gov/ARSUserFiles/80400525/data/choline/cholIn02.pdf
54. Zeisel SH, da Costa K-A. Choline: an essential nutrient for public health. *Nutr Rev.* 2009 Nov;67(11):615–23, doi: 10.1111/j.1753-4887.2009.00246.x
55. Vennemann FBC, Ioannidou S, Valsta LM, Dumas C, Ocké MC, Mensink GBM, et al. Dietary intake and food sources of choline in European popu-

- lations. Br J Nutr. 2015;114(12):2046–55, doi: 10.1017/S0007114515003700
56. Scazzone C, Bono A, Tornese F, Arsena R, Schillaci R, Butera D, et al. Correlation between low folate levels and hyperhomocysteinemia, but not with vitamin B12 in hypertensive patients. Ann Clin Lab Sci. 2014;44(3):286–90
57. Zeisel SH. Advisory Board: The importance of choline during pregnancy and breastfeeding: choline key roles in pregnancy. Interview. 2019
- Publikace byla podpořena výzkumným záměrem RVO-VFN64165.*