

Cholin und Lebergesundheit: Schlüsselrolle im Stoffwechsel und Potenzial für zukünftige Therapien

Janina Dapprich ^{1*}, Anja Markant ¹ und Tobias Fischer ¹

¹FH Muenster - University of Applied Sciences, Department of Food, Nutrition, and Facilities, Center for Nutrition Therapy (NuT), Corrensstraße 25, Muenster 48149, Germany

* Correspondence: janina.dapprich@fh-muenster.de

Cholin, eine früher als Vitamin B₄ bekannte Substanz, spielt eine zentrale Rolle im menschlichen Stoffwechsel. Bereits 1849 in tierischer Galle entdeckt und 1862 benannt, kommt Cholin (Trimethyl-β-Hydroxyethylammonium) in verschiedenen wasser- und fettlöslichen Formen vor [1–3]. Trotz seiner vielseitigen Funktionen ist der genaue Gesamtbestand im menschlichen Körper bis heute unbekannt. Mithilfe von Magnetresonanzspektroskopie (MRS) wurden spezifische Cholin-Konzentrationen in Organen und Geweben ermittelt. Schätzungen zufolge beträgt der Nass-Cholingehalt in der Leber 3,8 bis 17,6 mmol pro kg (0,531–2,456 mg/g, Ø 8,6 mmol/kg bzw. 1,2 mg/g) [4], im Quadrizepsmuskel 6,7 bis 13 mmol pro kg (0,935–1,815 mg/g) [5].

Ob Cholin als essenzieller Nährstoff gilt, ist umstritten.

Zwar kann der Körper Cholin selbst synthetisieren, doch bleibt unklar, ob der Umfang für jeden Menschen ausreichend ist [3,6,7]. Während das amerikanische Institute of Medicine (IOM, heute National Academy of Medicine) Cholin seit 1998 als essenziell anerkennt, fehlt auf nationaler Ebene eine einheitliche Regelung [8]. Da Faktoren wie Ernährung, Alter, Geschlecht und genetische Polymorphismen die individuelle Synthesekapazität beeinflussen, konnte der genaue Cholinbedarf für gesunde Erwachsene (19–65 Jahre) bisher nicht bestimmt werden. Der Bedarf resultiert aus der endogenen Synthese sowie der Aufnahme über die Nahrung und/oder Nahrungsergänzungsmittel [8,9].

Die Deutsche Gesellschaft für Ernährung (DGE) hat bisher keine offiziellen Referenzwerte veröffentlicht. Internationale Gremien, wie das Food and Nutrition Board (FNB) in den USA sowie die Europäische Behörde für Lebensmittelsicherheit (EFSA) geben hingegen Empfehlungen für eine angemessene tägliche Zufuhrmenge (Adequate

Intake, AI) heraus. Das FNB empfiehlt eine tägliche Aufnahme von 550 mg für Männer und 425 mg für Frauen, während die EFSA eine Zufuhr von 400 mg pro Tag ab dem 15. Lebensjahr als angemessen ansieht [8,9]. Diese Werte sind jedoch lediglich Schätzungen, die auf wissenschaftlichen Studien basieren. Der obere Grenzwert (Upper Level, UL) für eine sichere Aufnahme liegt bei 3,5 g pro Tag, basierend auf Studien, die ab einer Dosis von 7,5 g Nebenwirkungen, wie Hypotonie, einen fischartigen Körpergeruch und gastrointestinale Beschwerden dokumentieren [8,10].

Cholinquellen und Bioverfügbarkeit: Lebensmittel und Nahrungsergänzungsmittel im Vergleich

Cholin ist sowohl in tierischen als auch in pflanzlichen Lebensmitteln enthalten, wobei tierische Quellen durchschnittlich höhere Mengen aufweisen [11]. Besonders hohe Cholin-Konzentrationen finden sich in hartgekochten Eiern (225,7 mg/100 g) und Leber (286,7–431 mg/100 g); zu den pflanzlichen Quellen zählen Sojabohnen (116 mg/100 g) und Leinsamen (78,7 mg/100 g) [3,11]. Der Lebensmittelzusatzstoff Lecithin enthält etwa 23 % Phosphatidylcholin, trägt jedoch aufgrund der geringen durchschnittlichen Verzehrmenge nur marginal zur Cholinversorgung bei [12]. In Nahrungsergänzungsmitteln sind vorwiegend die Cholinverbindungen α-GPC, Citicolin (CDP-Cholin), Cholinbitartrat und Phosphatidylcholin - als Lecithin - enthalten. Citicolin-Präparate weisen eine hohe orale Bioverfügbarkeit (> 90 %) und eine gute Verträglichkeit auf. Diese Verbindung ist seit 2013 in der EU als neuartige Lebensmittelzutat (Novel Food) zugelassen, mit einer maximalen Tagesdosis von 500 mg (entspricht 92 mg Cholin) gemäß EU-Verordnung 2015/2283 [13–15]; bis zu 1000 mg Citicolin sind für Lebensmittel für besondere medizinische Zwecke gemäß EU-Verordnung Nr. 609/2013 zulässig [14,15].

Cholinbitartrat wird in Nahrungsergänzungsmitteln aufgrund seiner geringen Hygroskopizität bevorzugt eingesetzt [16]. Eine randomisierte kontrollierte Studie (n = 18) ergab, dass natürliches Cholin aus Eigelb-Phospholipiden (3 g/Tag) im Vergleich zu synthetischem Cholinbitartrat (3 g/Tag) eine signifikant höhere Absorption aufwies, was sich in einer vierfach höheren Fläche unter der Kurve (AUC) nach Einnahme zeigte ($p < 0,01$) [17]. Klinisch relevante Wechselwirkungen von Cholin und seinen Derivaten mit Medikamenten sind bislang nicht bekannt.

Die vielseitigen Wege des Cholinstoffwechsels und ihre Abhängigkeit von Co-Nährstoffen

Cholin spielt eine zentrale Rolle im menschlichen Stoffwechsel, indem es an drei essenziellen Stoffwechselprozessen beteiligt ist: Oxidation, Phosphorylierung und Acetylierung (Abb. 1) [18]. Durch Oxidation wird Cholin in Betain

umgewandelt, das den Methylstoffwechsel sowie epigenetische Modifikationen auf DNA- und RNA-Ebene unterstützt [18,19]. Über die Phosphorylierung trägt Cholin zum Phospholipidstoffwechsel bei und dient als Vorläufer von Phosphatidylcholin und Sphingomyelin, die für den Lipidstoffwechsel und -transport entscheidend sind [6,19–22]. Die Acetylierung wandelt Cholin in den Neurotransmitter Acetylcholin um, das für die Signalübertragung im Nervensystem verantwortlich ist [3,23,24].

Besonders komplex wird der Cholinstoffwechsel durch die Abhängigkeit von Co-Nährstoffen wie Methionin, Vitamin B₁₂, Betain und Tetrahydrofolsäure [6,19,21]. Ein Mangel an diesen Nährstoffen kann die körpereigene Cholinsynthese negativ beeinträchtigen [6]. Genetische Variationen, insbesondere in den Genen für die Enzyme Phosphatidylethanolamin-N-Methyltransferase (PEMT) und Betain-Homocystein-Methyltransferase (BHMT), können ebenfalls die

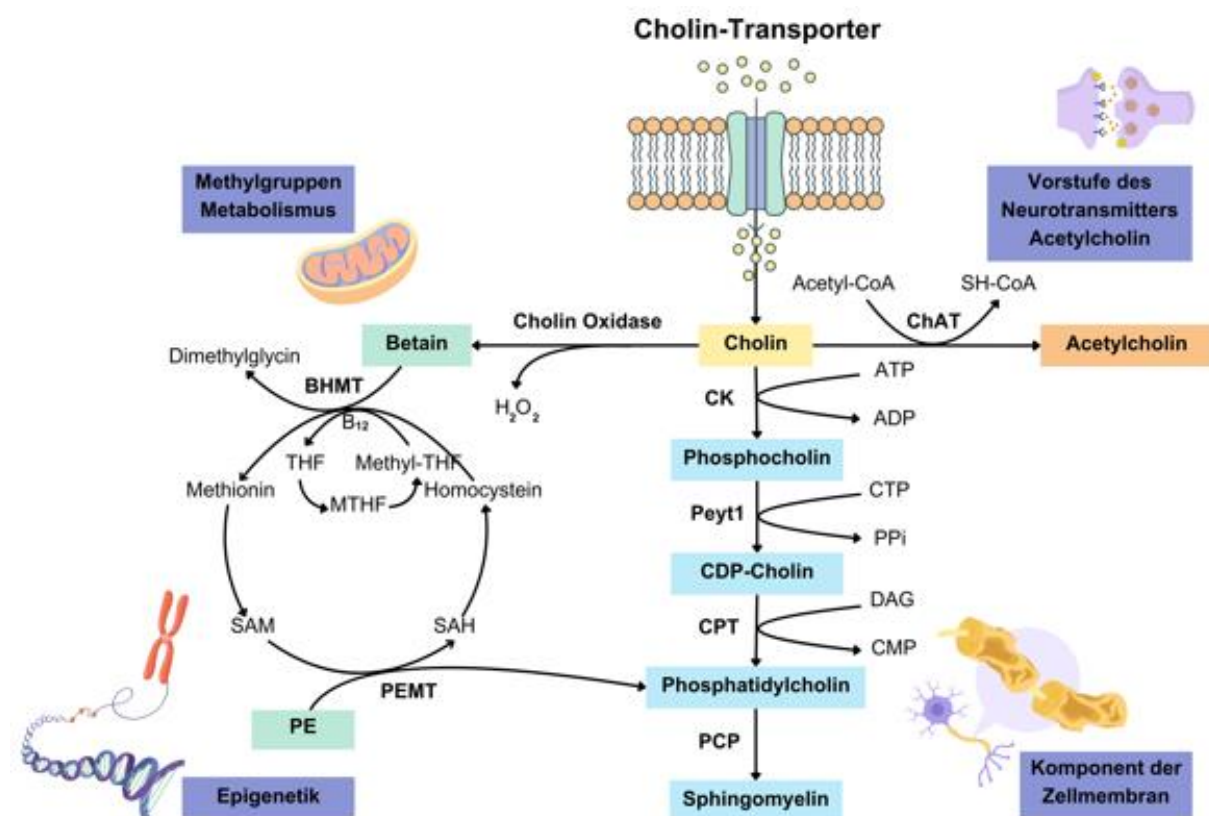


Abbildung 1 Stoffwechselwege von Cholin (eigene Darstellung, modifiziert nach [29]) Acetyl-CoA = Acetyl-Coenzym A, ADP = Adenosindiphosphat, ATP = Adenosintriphosphat, BHMT = Betain-Homocystein-Methyltransferase, CDP = Cytidindiphosphat, ChAT = Cholinacetyltransferase, CK = Creatinkinase, CMP = Cytidinmonophosphat, CPT = Carnitin-Acyltransferase-System, CTP = Cytidintriphosphat, DAG = Diacylglycerin, H₂O₂ = Wasserstoffperoxid, MTHF = Methyltetrahydrofolat, PCP = Pentalchlorphenol, PE = Phosphatidylethanolamin, PEMT = Phosphatidylethanolamin-N-Methyltransferase, P₂i = Pyrophosphat, SAH = S-Adenosylhomocystein, SAM = S-Adenosylmethionin, THF = Tetrahydrofolat

Synthesefähigkeit beeinflussen [19,25,26]. Darüber hinaus wird davon ausgegangen, dass der Östrogenspiegel bei Frauen die Cholinproduktion über die hepatische PEMT-Synthese positiv beeinflussen kann [27,28].

Die Darmmikrobiota spielt ebenfalls eine wesentliche Rolle, indem sie Cholin in Trimethylamin (TMA) umwandelt. Nach der Absorption wird TMA in der Leber durch die Flavinmonooxygenase zu Trimethylamin-N-Oxid (TMAO) metabolisiert. Neben der Cholinaufnahme und der Zusammensetzung der Darmmikrobiota wird der TMAO-Spiegel auch durch die renale Ausscheidungskapazität reguliert [3].

Cholin - Ein entscheidender Faktor für die Prävention von Lebersteatose und Entzündungen

Ein Cholinmangel hat tiefgreifende Auswirkungen auf die Lebergesundheit und kann zu ernsthaften pathophysiologischen Veränderungen führen (Abb. 2) [19,30]. Eine unzureichende Zufuhr dieses Nährstoffs beeinträchtigt den Lipidstoffwechsel in der Leber und führt zu einer Ansammlung von Triglyceriden, die in einer Lebersteatose oder „Metabolic Dysfunction-associated Steatotic Liver Disease“ (MASLD, früher:

nichtalkoholische Fettlebererkrankung, NAFLD) münden können. Dies wird durch gestörte Transportmechanismen verursacht, da Cholin essenziell für die Bildung von Lipoproteinen mit sehr niedriger Dichte (VLDL) ist, die für den Abtransport von Triglyceriden verantwortlich sind [6].

Erhöhte Serumwerte der Leberenzyme Alanin- und Aspartat-Aminotransferase (ALT und AST) deuten auf beginnende Leberschäden hin [19,30]. Genetische Prädispositionen, wie Single-Nukleotid-Polymorphismen (SNPs) im PEMT-Gen, können den diätetischen Bedarf an Cholin erhöhen, da diese Varianten die körpereigene Phosphatidylcholin-Synthese beeinträchtigen, was den Lipidstoffwechsel der Leber destabilisiert [31–33]. Das Enzym PEMT ist entscheidend für die Aufrechterhaltung des Phospholipid-Gleichgewichts, das die Lebergesundheit unterstützt [30,32,33]. Bei unzureichender Cholinaufnahme wird der PEMT-Weg besonders wichtig. Dieser Prozess hängt von der Verfügbarkeit von S-Adenosylmethionin (SAM) ab, dessen Regulation entscheidend für die Phosphatidylcholinproduktion ist (Abb.1) [34].

Ein weiteres Problem ist die Metabolisierung von TMA zu TMAO in der Leber. TMAO ist ein Stoffwechselprodukt, das nicht nur Leberschäden

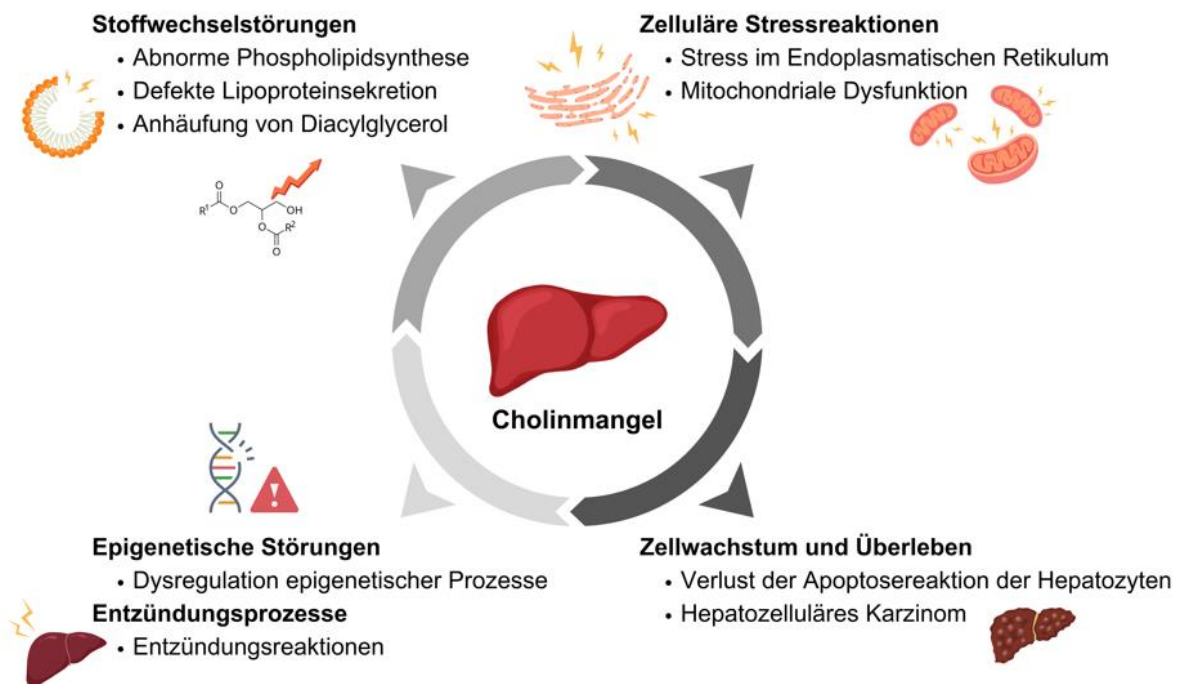


Abbildung 2 Die Rolle von Cholin bei der Entstehung von Lebererkrankungen (eigene Darstellung, modifiziert nach [51])

begünstigen, sondern auch die Entstehung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen fördern kann. Bislang kann jedoch nur ein geringer Teil der Variation der TMAO-Konzentrationen durch die Nahrungsaufnahme erklärt werden [3,35–40].

Der Zusammenhang zwischen Cholinmangel und der Progression von Lebererkrankungen, wie MASLD und hepatozellulären Karzinom (HCC) (Abb. 2), ist gut dokumentiert [3,32,41,42]. Studien zeigen, dass Cholinmangel die Mitochondrienfunktion beeinträchtigt, was oxidative Schäden und Entzündungen fördert [32,43–46]. Dadurch werden Stresssignalwege in den Leberzellen aktiviert, welche die Fibrogenese fördern und das Fortschreiten einer nichtalkoholischen Steatohepatitis oder „Metabolic Dysfunction-associated Steatohepatitis“ (MASH, früher NASH) begünstigen. Das endoplasmatische Retikulum (ER) spielt eine zentrale Rolle bei der Protein- und Lipidsynthese sowie dem Arzneimittelstoffwechsel. Im Fall von akutem Stress im ER aktivieren die Zellen die Unfolded Protein Response (UPR), um die Homöostase wiederherzustellen, die durch einen gestörten Proteinstoffwechsel beeinträchtigt wurde [47]. Studien zeigen, dass eine signifikante Verringerung des Verhältnisses von hepatischem Phosphatidylcholin zu Phosphatidylethanolamin (PC/PE) sowie Lysophosphatidylcholin zu Phosphatidylethanolamin mit der Entwicklung von Lebersteatose und MASH korreliert. Gleichzeitig wird ein erhöhter PE-Spiegel insbesondere mit MASH in Verbindung gebracht [47,48]. Tierversuche zeigen zudem, dass ein PEMT-Mangel das PC/PE-Verhältnis reduziert, was ER-Stress auslöst und die Anfälligkeit für durch fettreiche Ernährung induzierte Steatohepatitis erhöht [49,50]. Diese Erkenntnisse unterstreichen die zentrale Bedeutung von Cholin für die Aufrechterhaltung der Lebergesundheit und die Prävention schwerwiegender Erkrankungen.

Cholin und Lebergesundheit: Ein Ausblick auf die Zukunft therapeutischer Ansätze

Weltweit sind etwa 1,5 Milliarden Menschen von einer Lebererkrankung betroffen, wobei jährlich rund 2 Millionen Todesfälle auf diese Erkrankungen zurückzuführen sind – mit einer weiterhin steigenden Tendenz [52,53]. Darüber hinaus leiden weltweit etwa 2,5 Billionen Erwachsene an Fettleibigkeit und 830 Millionen an Diabetes [54,55]. Beide Erkrankungen gelten als bedeutende Risikofaktoren für die Entwicklung einer

MASLD, einer MASH und eines HCC [56]. Die derzeit verfügbaren nicht-invasiven diagnostischen Verfahren weisen jedoch Einschränkungen in Bezug auf Spezifität und Genauigkeit auf. Obwohl die Leberbiopsie als Goldstandard für die Beurteilung von Leberschäden gilt, bleibt sie ein invasives Verfahren, das mit potenziellen Risiken verbunden ist [57–59].

Gemäß den aktuellen Leitlinien sollte die Behandlung der MASLD primär durch gezielte Lebensstilintervention erfolgen, um das Risiko assoziierter Komorbiditäten zu reduzieren. Derzeit sind keine spezifischen Medikamente für die Behandlung von MASLD zugelassen und eine Supplementierung mit Cholin wird bislang nicht empfohlen [56,60,61]. Aktuelle therapeutische Forschungsansätze konzentrieren sich auf die Beeinflussung des Cholinstoffwechsels, insbesondere bei MASLD und HCC. Viele dieser Ansätze zeigen jedoch eine begrenzte Effektivität.

Cholin-Kinase-Inhibitoren bilden eine innovative Klasse antiproliferativer und krebshemmender Wirkstoffe [62]. Zu den entwickelten Inhibitoren zählt Hemicholinium-3 (HC-3), ein kompetitiver Inhibitor, der den transzellulären Cholintransport blockiert und *in vitro* hohe Wirksamkeit zeigt, jedoch *in vivo* signifikante Toxizität aufweist. MN-58b, ein weniger toxisches HC-3-Derivat, zeigt Potenzial zur Hemmung des Zellwachstums in Tiermodellen. RSM-932A, ein weiterer Cholin-Kinase- α -Inhibitor (Chk- α), wurde aufgrund seiner starken krebshemmenden Wirkung und niedrigen Toxizität für die klinische Entwicklung priorisiert. TCD-717 hat kürzlich klinische Phase-I-Studien bei Patient*innen mit fortgeschrittenen soliden Tumoren erfolgreich abgeschlossen. In Brust- und Leberkrebszelllinien hemmt der Chk- α -Inhibitor PL48 sowohl die Aktivität und Expression von Chk α 1 als auch die Cholinaufnahme über den CTL1-Transporter (Cholin-Transporter-Like Protein 1), was darauf hinweist, dass PL48 ein vielversprechender Kandidat für die klinische Untersuchung als potenzielles Krebsmedikament sein könnte [63]. Trotz dieser Fortschritte sind derzeit keine Chk- α -Inhibitoren für den klinischen Einsatz zugelassen [64,65]. Zudem könnten Enzyme wie Chk- α , Ethanolamin-Kinase- α sowie Phosphatidylcholin-spezifische Phospholipasen C und D, die signifikante Veränderungen in der Konzentration von Phosphocholin und Gesamtcholin induzieren, als neue molekulare Marker für eine gezielte Krebstherapie dienen [18,66–69]. In Kombination mit Docosahexaensäure (DHA) und Vitamin E zeigte Cholin eine

signifikante Reduktion der ALT und der Steatose [70].

Die Forschung zu Cholin und seiner Rolle in der Lebergesundheit birgt großes Potenzial für präventive und therapeutische Ansätze. Zukünftige Entwicklungen zielen darauf ab, maßgeschneiderte Interventionen zu schaffen, die Effektivität und Sicherheit in Einklang bringen und individuelle Faktoren berücksichtigen. Mit fortschreitenden Erkenntnissen könnte Cholin einen bedeutenden Beitrag zur Behandlung und Prävention von Lebererkrankungen leisten.

Finanzierung: Der vorliegende Artikel wurde im Rahmen des Projektes „Nährstoffkompass“ erstellt, welches durch eine Spende der Sanotact GmbH, Münster finanziert wird.

Literatur

1. Strecker, A. Ueber einige neue Bestandtheile der Schweinegalle. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1862**, 123, 353–360, doi:10.1002/jlac.18621230310.
2. Strecker, A. von. Beobachtungen über die Galle verschiedener Thiere. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1849**, 70, 149–197, doi:10.1002/jlac.18490700203.
3. Wiedeman, A.M.; Barr, S.I.; Green, T.J.; Xu, Z.; Innis, S.M.; Kitts, D.D. Dietary Choline Intake: Current State of Knowledge Across the Life Cycle. *Nutrients* **2018**, 10, doi:10.3390/nu10101513.
4. Ouwerkerk, R.; Pettigrew, R.I.; Gharib, A.M. Liver metabolite concentrations measured with ¹H MR spectroscopy. *Radiology* **2012**, 265, 565–575, doi:10.1148/radiol.12112344.
5. Fayad, L.M.; Salibi, N.; Wang, X.; Machado, A.J.; Jacobs, M.A.; Bluemke, D.A.; Barker, P.B. Quantification of muscle choline concentrations by proton MR spectroscopy at 3 T: technical feasibility. *AJR Am. J. Roentgenol.* **2010**, 194, W73–9, doi:10.2214/AJR.09.3125.
6. Zeisel, S.H.; Blusztajn, J.K. Choline and human nutrition. *Annu. Rev. Nutr.* **1994**, 14, 269–296, doi:10.1146/annurev.nu.14.070194.001413.
7. Zeisel, S.H.; Da Costa, K.-A. Choline: an essential nutrient for public health. *Nutr. Rev.* **2009**, 67, 615–623, doi:10.1111/j.1753-4887.2009.00246.x.
8. National Academy of Medicine. *Dietary reference intakes for thiamin, riboflavin, niacin, vitamin B6, folate, vitamin B12, pantothenic acid, biotin, and choline*; National Academy Press: Washington, D.C, 1998, ISBN 978-0-309-06411-8.
9. EFSA. Dietary Reference Values for choline. *EFS2* **2016**, 14, doi:10.2903/j.efsa.2016.4484.
10. Boyd, W.D.; Graham-White, J.; Blackwood, G.; Glen, I.; McQueen, J. Clinical effects of choline in Alzheimer senile dementia. *Lancet* **1977**, 2, 711, doi:10.1016/s0140-6736(77)90517-7.
11. *USDA Database for the Choline Content of Common Foods*, 2008.
12. Canty, D.J.; Zeisel, S.H. Lecithin and choline in human health and disease. *Nutr. Rev.* **1994**, 52, 327–339, doi:10.1111/j.1753-4887.1994.tb01357.x.
13. Agut, J.; Font, E.; Sacristán, A.; Ortiz, J.A. Bioavailability of methyl-¹⁴C CDP-choline by oral route. *Arzneimittelforschung.* **1983**, 33, 1045–1047.
14. EFSA. Scientific Opinion on the safety of “citicoline” as a Novel Food ingredient. *EFS2* **2013**, 11, doi:10.2903/j.efsa.2013.3421.
15. *Durchführungsverordnung (EU) 2017/2470 der Kommission vom 20. Dezember 2017 zur Erstellung der Unionsliste der neuartigen Lebensmittel gemäß der Verordnung (EU) 2015/2283 des Europäischen Parlaments und des Rates über neuartige Lebensmittel*, 2017.
16. Kansakar, U.; Trimarco, V.; Mone, P.; Varzideh, F.; Lombardi, A.; Santulli, G. Choline supplements: An update. *Front. Endocrinol. (Lausanne)* **2023**, 14, 1148166, doi:10.3389/fendo.2023.1148166.
17. Smolders, L.; Wit, N.J.W. de; Balvers, M.G.J.; Obeid, R.; Vissers, M.M.M.; 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, doi:10.3390/nu11112758.
18. Ueland, P.M. Choline and betaine in health and disease. *J. Inherit. Metab. Dis.* **2011**, 34, 3–15, doi:10.1007/s10545-010-9088-4.
19. Zeisel, S.H.; Da Costa, K.A.; Franklin, P.D.; Alexander, E.A.; Lamont, J.T.; Sheard, N.F.; Beiser, A. Choline, an essential nutrient for humans. *FASEB J.* **1991**, 5, 2093–2098.

20. Li, Z.; Vance, D.E. Phosphatidylcholine and choline homeostasis. *J. Lipid Res.* **2008**, *49*, 1187–1194, doi:10.1194/jlr.R700019-JLR200.
21. Goh, Y.Q.; Cheam, G.; Wang, Y. Understanding Choline Bioavailability and Utilization: First Step Toward Personalizing Choline Nutrition. *J. Agric. Food Chem.* **2021**, *69*, 10774–10789, doi:10.1021/acs.jafc.1c03077.
22. Onono, F.O.; Morris, A.J. Phospholipase D and Choline Metabolism. *Handb. Exp. Pharmacol.* **2020**, *259*, 205–218, doi:10.1007/164_2019_320.
23. H. Ferreira-Vieira, T.; M. Guimaraes, I.; R. Silva, F.; M. Ribeiro, F. Alzheimer's disease: Targeting the Cholinergic System. *CN* **2016**, *14*, 101–115, doi:10.2174/1570159x13666150716165726.
24. Cuccurullo, V.; Di Stasio, G.D.; Evangelista, L.; Castoria, G.; Mansi, L. Biochemical and Pathophysiological Premises to Positron Emission Tomography With Choline Radiotracers. *Journal Cellular Physiology* **2017**, *232*, 270–275, doi:10.1002/jcp.25478.
25. Zeisel, S.H. The fetal origins of memory: the role of dietary choline in optimal brain development. *J. Pediatr.* **2006**, *149*, S131–6, doi:10.1016/j.jpeds.2006.06.065.
26. Da Costa, K.-A.; Kozyreva, O.G.; Song, J.; Galanko, J.A.; Fischer, L.M.; Zeisel, S.H. Common genetic polymorphisms affect the human requirement for the nutrient choline. *FASEB J.* **2006**, *20*, 1336–1344, doi:10.1096/fj.06-5734com.
27. Fischer, L.M.; daCosta, K.A.; Kwock, L.; Stewart, P.W.; Lu, T.-S.; Stabler, S.P.; Allen, R.H.; Zeisel, S.H. Sex and menopausal status influence human dietary requirements for the nutrient choline. *Am. J. Clin. Nutr.* **2007**, *85*, 1275–1285, doi:10.1093/ajcn/85.5.1275.
28. Fischer, L.M.; Da Costa, K.-A.; Kwock, L.; Galanko, J.; Zeisel, S.H. Dietary choline requirements of women: effects of estrogen and genetic variation. *Am. J. Clin. Nutr.* **2010**, *92*, 1113–1119, doi:10.3945/ajcn.2010.30064.
29. Inazu, M. Functional Expression of Choline Transporters in the Blood-Brain Barrier. *Nutrients* **2019**, *11*, doi:10.3390/nu11102265.
30. Buchman, A.L.; Dubin, M.D.; Moukarzel, A.A.; Jenden, D.J.; Roch, M.; Rice, K.M.; Gornbein, J.; Ament, M.E. Choline deficiency: a cause of hepatic steatosis during parenteral nutrition that can be reversed with intravenous choline supplementation. *Hepatology* **1995**, *22*, 1399–1403.
31. Zeisel, S.H. Gene response elements, genetic polymorphisms and epigenetics influence the human dietary requirement for choline. *IUBMB Life* **2007**, *59*, 380–387, doi:10.1080/15216540701468954.
32. Zeisel, S.H. Metabolic crosstalk between choline/1-carbon metabolism and energy homeostasis. *Clin. Chem. Lab. Med.* **2013**, *51*, 467–475, doi:10.1515/cclm-2012-0518.
33. Corbin, K.D.; Zeisel, S.H. Choline metabolism provides novel insights into nonalcoholic fatty liver disease and its progression. *Curr. Opin. Gastroenterol.* **2012**, *28*, 159–165, doi:10.1097/MOG.0b013e32834e7b4b.
34. Growdon, J.H.; Cohen, E.L.; Wurtman, R.J. Huntington's disease: clinical and chemical effects of choline administration. *Ann. Neurol.* **1977**, *1*, 418–422, doi:10.1002/ana.410010503.
35. Guasti, L.; Galliazzo, S.; Molaro, M.; Visconti, E.; Pennella, B.; Gaudio, G.V.; Lupi, A.; Grandi, A.M.; Squizzato, A. TMAO as a biomarker of cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis. *Intern. Emerg. Med.* **2021**, *16*, 201–207, doi:10.1007/s11739-020-02470-5.
36. Ma, J.; Zhou, Q.; Li, H. Gut Microbiota and Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Insights on Mechanisms and Therapy. *Nutrients* **2017**, *9*, doi:10.3390/nu9101124.
37. Wang, Z.; Klipfell, E.; Bennett, B.J.; Koeth, R.; Levison, B.S.; Dugar, B.; Feldstein, A.E.; Britt, E.B.; Fu, X.; Chung, Y.-M.; et al. Gut flora metabolism of phosphatidylcholine promotes cardiovascular disease. *Nature* **2011**, *472*, 57–63, doi:10.1038/nature09922.
38. Bennett, B.J.; Vallim, T.Q.d.A.; Wang, Z.; Shih, D.M.; Meng, Y.; Gregory, J.; Allayee, H.; Lee, R.; Graham, M.; Crooke, R.; et al. Trimethylamine-N-Oxide, a Metabolite Associated with Atherosclerosis, Exhibits Complex Genetic and Dietary Regulation. *Cell Metabolism* **2013**, *17*, 49–60, doi:10.1016/j.cmet.2012.12.011.
39. Chen, Y.; Liu, Y.; Zhou, R.; Chen, X.; Wang, C.; Tan, X.; Wang, L.; Zheng, R.; Zhang, H.; Ling, W.; et al. Associations of gut-flora-dependent metabolite trimethylamine-N-oxide, betaine and choline with non-alcoholic fatty liver disease in adults. *Sci Rep* **2016**, *6*, doi:10.1038/srep19076.

40. Yao, M.-E.; Liao, P.-D.; Zhao, X.-J.; Wang, L. Trimethylamine-N-oxide has prognostic value in coronary heart disease: a meta-analysis and dose-response analysis. *BMC Cardiovasc. Disord.* **2020**, *20*, 7, doi:10.1186/s12872-019-01310-5.
41. Zhou, R.; Chen, X.-L.; Zhou, Z.; Zhang, Y.; Lan, Q.; Liao, G.; Chen, Y.; Zhu, H. Higher dietary intakes of choline and betaine are associated with a lower risk of primary liver cancer: a case-control study. *Sci Rep* **2017**, *7*, doi:10.1038/s41598-017-00773-w.
42. Iorio, E.; Ricci, A.; Pisanu, M.E.; Bagnoli, M.; Podo, F.; Canevari, S. Choline metabolic profiling by magnetic resonance spectroscopy. *Methods Mol. Biol.* **2013**, *1049*, 255–270, doi:10.1007/978-1-62703-547-7_19.
43. Mailloux, R.J.; Young, A.; Chalker, J.; Gardiner, D.; O'Brien, M.; Slade, L.; Brosnan, J.T. Choline and dimethylglycine produce superoxide/hydrogen peroxide from the electron transport chain in liver mitochondria. *FEBS Letters* **2016**, *590*, 4318–4328, doi:10.1002/1873-3468.12461.
44. Saito, R.d.F.; Andrade, L.N.d.S.; Bustos, S.O.; Chammas, R. Phosphatidylcholine-Derived Lipid Mediators: The Crosstalk Between Cancer Cells and Immune Cells. *Front. Immunol.* **2022**, *13*, 768606, doi:10.3389/fimmu.2022.768606.
45. Janardhan, S.; Srivani, P.; Sastry, G.N. Choline kinase: an important target for cancer. *Curr. Med. Chem.* **2006**, *13*, 1169–1186, doi:10.2174/092986706776360923.
46. Mehedint, M.G.; Zeisel, S.H. Choline's role in maintaining liver function: new evidence for epigenetic mechanisms. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care* **2013**, *16*, 339–345, doi:10.1097/MCO.0b013e3283600d46.
47. Papadopoulos, C.; Tentis, I.; Anagnostopoulos, K. Red Blood Cell Dysfunction in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Marker and Mediator of Molecular Mechanisms. *Maedica (Bucur)* **2020**, *15*, 513–516, doi:10.26574/maedica.2020.15.4.513.
48. Shama, S.; Jang, H.; Wang, X.; Zhang, Y.; Shahin, N.N.; Motawi, T.K.; Kim, S.; Gawrieh, S.; Liu, W. Phosphatidylethanolamines Are Associated with Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) in Obese Adults and Induce Liver Cell Metabolic Perturbations and Hepatic Stellate Cell Activation. *Int. J. Mol. Sci.* **2023**, *24*, doi:10.3390/ijms24021034.
49. Wan, S.; van der Veen, J.N.; Bakala N'Goma, J.-C.; Nelson, R.C.; Vance, D.E.; Jacobs, R.L. Hepatic PEMT activity mediates liver health, weight gain, and insulin resistance. *FASEB J.* **2019**, *33*, 10986–10995, doi:10.1096/fj.201900679R.
50. Gao, X.; van der Veen, J.N.; Vance, J.E.; Thiesen, A.; Vance, D.E.; Jacobs, R.L. Lack of phosphatidylethanolamine N-methyltransferase alters hepatic phospholipid composition and induces endoplasmic reticulum stress. *Biochim. Biophys. Acta* **2015**, *1852*, 2689–2699, doi:10.1016/j.bbdis.2015.09.006.
51. Chen, X.; Qiu, W.; Ma, X.; Ren, L.; Feng, M.; Hu, S.; Xue, C.; Chen, R. Roles and Mechanisms of Choline Metabolism in Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Cancers. *Front. Biosci. (Landmark Ed)* **2024**, *29*, 182, doi:10.31083/j.fbl2905182.
52. Asrani, S.K.; Devarbhavi, H.; Eaton, J.; Kamath, P.S. Burden of liver diseases in the world. *J. Hepatol.* **2019**, *70*, 151–171, doi:10.1016/j.jhep.2018.09.014.
53. Moon, A.M.; Singal, A.G.; Tapper, E.B. Contemporary Epidemiology of Chronic Liver Disease and Cirrhosis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* **2020**, *18*, 2650–2666, doi:10.1016/j.cgh.2019.07.060.
54. World Health Organization. Diabetes. Available online: https://www.who.int/health-topics/diabetes#tab=tab_1 (accessed on 15 November 2024).
55. World Health Organization. Obesity and overweight. Available online: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> (accessed on 15 November 2024).
56. Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten e.V. S2k-Leitlinie Nicht-alkoholische Fettlebererkrankungen: Version 2.1. Available online: https://register.awmf.org/assets/guidelines/021-025l_S2k_-NAFLD-Nicht-alkoholische-Fettlebererkrankungen_2022-10_01.pdf.
57. Tomic, D.; Kemp, W.W.; Roberts, S.K. Nonalcoholic fatty liver disease: current concepts, epidemiology and management strategies. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* **2018**, *30*, 1103–1115, doi:10.1097/MEG.0000000000001235.
58. Tsai, E.; Lee, T.-P. Diagnosis and Evaluation of Nonalcoholic Fatty Liver Disease/Nonalcoholic Steatohepatitis, Including Noninvasive Biomarkers and Transient Elastography. *Clin. Liver*

- Dis.* **2018**, 22, 73–92, doi:10.1016/j.cld.2017.08.004.
59. Han, P.; Bidulescu, A.; Barber, J.R.; Zeisel, S.H.; Joshi, C.E.; Prizment, A.E.; Vitols, M.Z.; Platz, E.A. Dietary choline and betaine intakes and risk of total and lethal prostate cancer in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Cancer Causes Control* **2019**, 30, 343–354, doi:10.1007/s10552-019-01148-4.
60. Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF. Diagnostik und Therapie des Hepatozellulären Karzinoms und biliärer Karzinome: Langversion 2.0. Available online: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/HCC/Version_2/LL_HCC_bili%C3%A4re_Karzinome_Langversion_2.0.pdf (accessed on 14 November 2024).
61. Roeb, E.; Canbay, A.; Bantel, H.; Bojunga, J.; Laffolie, J. de; Demir, M.; Denzer, U.W.; Geier, A.; Hofmann, W.P.; Hudert, C.; et al. Aktualisierte S2k-Leitlinie nicht-alkoholische Fettlebererkrankung der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) – April 2022 – AWMF-Registernummer: 021–025. *Z. Gastroenterol.* **2022**, 60, 1346–1421, doi:10.1055/a-1880-2283.
62. Hernández-Alcoceba, R.; Saniger, L.; Campos, J.; Núñez, M.C.; Khaless, F.; Gallo, M.A.; Espinosa, A.; Lacal, J.C. Choline kinase inhibitors as a novel approach for antiproliferative drug design. *Oncogene* **1997**, 15, 2289–2301, doi:10.1038/sj.onc.1201414.
63. García-Molina, P.; Sola-Leyva, A.; Luque-Navarro, P.M.; Laso, A.; Ríos-Marco, P.; Ríos, A.; Lanari, D.; Torretta, A.; Parisini, E.; López-Cara, L.C.; et al. Anticancer Activity of the Choline Kinase Inhibitor PL48 Is Due to Selective Disruption of Choline Metabolism and Transport Systems in Cancer Cell Lines. *Pharmaceutics* **2022**, 14, doi:10.3390/pharmaceutics14020426.
64. Shah, T.; Stasinopoulos, I.; Wildes, F.; Kakkad, S.; Artemov, D.; Bhujwala, Z.M. Noninvasive imaging identifies new roles for cyclooxygenase-2 in choline and lipid metabolism of human breast cancer cells. *NMR Biomed.* **2012**, 25, 746–754, doi:10.1002/nbm.1789.
65. Bagnoli, M.; Granata, A.; Nicoletti, R.; Krishnamachary, B.; Bhujwala, Z.M.; Canese, R.; Podo, F.; Canevari, S.; Iorio, E.; Mezzanzanica, D. Choline Metabolism Alteration: A Focus on Ovarian Cancer. *Front. Oncol.* **2016**, 6, 153, doi:10.3389/fonc.2016.00153.
66. Glunde, K.; Bhujwala, Z.M.; Ronen, S.M. Choline metabolism in malignant transformation. *Nat. Rev. Cancer* **2011**, 11, 835–848, doi:10.1038/nrc3162.
67. Glunde, K.; Penet, M.-F.; Jiang, L.; Jacobs, M.A.; Bhujwala, Z.M. Choline metabolism-based molecular diagnosis of cancer: an update. *Expert Rev. Mol. Diagn.* **2015**, 15, 735–747, doi:10.1586/14737159.2015.1039515.
68. Glunde, K.; Serkova, N.J. Therapeutic targets and biomarkers identified in cancer choline phospholipid metabolism. *Pharmacogenomics* **2006**, 7, 1109–1123, doi:10.2217/14622416.7.7.1109.
69. Glunde, K.; Jacobs, M.A.; Bhujwala, Z.M. Choline metabolism in cancer: implications for diagnosis and therapy. *Expert Rev. Mol. Diagn.* **2006**, 6, 821–829, doi:10.1586/14737159.6.6.821.
70. Zöhrer, E.; Alisi, A.; Jahnel, J.; Mosca, A.; Della Corte, C.; Crudele, A.; Fauler, G.; Nobili, V. Efficacy of docosahexaenoic acid-choline-vitamin E in paediatric NASH: a randomized controlled clinical trial. *Appl. Physiol. Nutr. Metab.* **2017**, 42, 948–954, doi:10.1139/apnm-2016-0689.