

## ارتباط دریافت کولین و بتائین غذایی با خطر بیماری‌های قلبی - عروقی: مروری بر شواهد موجود

سمیه‌السادات رجایی<sup>۱</sup>، احمد اسماعیل‌زاده<sup>۲</sup>

### چکیده

**مقدمه:** بیماری‌های قلبی - عروقی مهم‌ترین عامل مرگ و میر در دنیا هستند. هر چند که تعدادی از مطالعات نشان دادند که دریافت بالای کولین و بتائین با کاهش سطح هموسیستئین [عامل خطر مشهور (CVD) Cardiovascular disease] همراه است، اما مطالعات محدودی در زمینه ارتباط دریافت کولین و بتائین غذایی با عوامل خطر سنتی و نوظهور بیماری‌های قلبی وجود دارد. هدف بررسی حاضر، مروری بر پژوهش‌های انجام شده در زمینه ارتباط دریافت کولین و بتائین غذایی با خطر بیماری‌های قلبی - عروقی بود.

**روش‌ها:** پژوهش حاضر مقطعی، آینده‌نگر و کارآزمایی‌های بالینی از نوع موازی و متقاطع بود. در کل حدود ۸۳ عنوان از میان مقالات بررسی گردید. برای این منظور از جستجو در PubMed بین سال‌های ۱۹۹۰ تا ۲۰۰۹ با کلید واژه‌های Metabolic syndrome، Cardiovascular Inflammation، Dietary choline و Betaine استفاده شد. مطالعات مقطعی، آینده‌نگر و کارآزمایی‌های بالینی از نوع موازی و متقاطع در این بررسی وارد شدند.

**یافته‌ها:** مطالعات نشان دادند که دریافت "کولین" یا "کولین و بتائین" غذایی ارتباط معنی‌داری با بروز بیماری‌های قلبی - عروقی ندارند. دریافت بالای کولین یا بتائین با کاهش غلظت CRP، IL-6 و TNF- $\alpha$  همراه است. سطح بالای کولین پلازما با افزایش BMI (Body mass index)، چربی بدن، دور کمر، TG سرم، HDL-C و non-HDL-C همراه می‌باشد؛ در حالی که سطح بالای بتائین پلازما با کاهش فاکتورهای ذکر شده همراه است. با این حال دریافت مکمل کولین و بتائین، سطح لیپیدهای خونی را افزایش می‌دهند.

**نتیجه‌گیری:** هرچند دریافت کولین و بتائین غذایی ارتباط معنی‌داری با بروز بیماری‌های قلبی - عروقی ندارند، اما به نظر می‌رسد که این عوامل تغذیه‌ای می‌توانند عوامل خطر ساز بیماری‌های قلبی - عروقی را کاهش دهند و در طولانی مدت اثر محافظت‌کننده بر روی مرگ و میر ناشی از این بیماری‌ها داشته باشند.

**واژه‌های کلیدی:** کولین، بتائین، بیماری‌های قلبی - عروقی، سندرم متابولیک، التهاب.

**نوع مقاله:** مروری

دریافت مقاله: ۸۷/۲/۲

پذیرش مقاله: ۸۸/۵/۲۰

\* این مقاله حاصل پروژه دانشجویی در دانشگاه علوم پزشکی اصفهان می‌باشد.

۱. دانشجوی کارشناسی ارشد، مرکز تحقیقات امنیت غذایی و گروه تغذیه جامعه، دانشکده تغذیه و علوم غذایی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

۲. دانشیار، مرکز تحقیقات امنیت غذایی و گروه تغذیه جامعه، دانشکده تغذیه و علوم غذایی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران. (نویسنده مسؤول)

## مقدمه

بیماری‌های قلبی-عروقی مهم‌ترین عامل مرگ و میر در دنیا هستند که در کشورهای صنعتی و توسعه‌یافته شیوع بسیار بالایی دارند. در ایران نیز شیوع بیماری‌های قلبی-عروقی و عوامل خطر ساز آن رو به افزایش است؛ به طوری که ۷۵ درصد مردم اصفهان حداقل یکی از عوامل خطر ساز را دارا هستند (۱). افزایش سطح سرمی بیومارکرهاى التهابی، یکی از مهم‌ترین عوامل خطر در بروز آترواسکلروز و بیماری‌های قلبی-عروقی است (۲)؛ به طوری که امروزه بیماری‌های قلبی-عروقی را بیماری‌های التهابی می‌دانند (۳). سندرم متابولیک نیز مشتمل بر مجموعه‌ای از عوامل خطر ساز برای بیماری‌های قلبی-عروقی همچون چاقی شکمی، دیس‌لیپیدمی، اختلال در هموستاز قندخون و پرفشاری خون می‌باشد (۴). مطالعات نشان دادند که بالا بودن سطح tHcy (total Homocysteine) در حالت ناشتا و همین طور پس از تجویز بار خوراکی متیونین [دریافت ۱۰۰ mg متیونین به ازای هر کیلوگرم وزن بدن (۵)] عامل خطر مستقلی برای بیماری‌های قلبی-عروقی است (۱۴-۶). همچنین سطح بالای هموسیستئین با افزایش سطح سرمی مارکرهاى التهابی و اجزای سندرم متابولیک همچون TG، گلوکز خون و چاقی شکمی همراه است (۱۸-۱۵). یکی از استراتژی‌های تغذیه‌ای به منظور کاهش بیماری‌های قلبی-عروقی، پایین آوردن سطح tHcy سرمی است (۵). کولین (ویتامین B<sub>۱۲</sub>) ماده مغذی ضروری جهت حفظ حیات طبیعی انسان است (۲۰، ۱۹). میزان دریافت کافی کولین برای زنان بالای ۱۸ سال ۴۲۵ mg/d و برای مردان بالای ۱۸ سال ۵۵۰ mg/d در نظر گرفته شده است. بالاترین حد مجاز دریافت کولین برای زنان و مردان بالای ۱۸ سال ۳۵۰۰ mg/d می‌باشد (۲۱، ۲۰). کولین توسط آنزیم PEMT (فسفاتیدیل اتانول آمین - N متیل ترانسفراز) در کبد (و تا حدودی مغز، غدد پستانی و سایر بافت‌ها) تولید می‌شود (۲۰، ۱۹). استروژن سبب تحریک فعالیت PEMT می‌شود (۲۲)، به همین دلیل نیاز زنان به کولین کمتر از نیاز مردان است (۲۱، ۲۰). ۵-آدنوزیل هموسیستئین مهارکننده فعالیت این آنزیم می‌باشد (۲۰). تولید

اندوژن کولین به تنهایی نیاز انسان را بر طرف نمی‌سازد؛ به طوری که رژیم فاقد کولین منجر به بروز علائم کمبود کولین و اختلال عملکرد ارگان‌ها (مثل کبد چرب، مرگ سلول‌های ماهیچه یا کبد و ...) در افراد می‌گردد (۲۳، ۱۹). بنابراین دریافت کولین از طریق منابع غذایی ضروری می‌باشد. کولین در انواع مواد غذایی حیوانی (مانند جگر گاو، جگر مرغ، تخم‌مرغ، گوشت گاو، میگو، سالمون و ...) و گیاهی (مانند دانه سویا، سبوس گندم، سبوس جو، کلم دلمه‌ای، بروکلی و ...) به طور گسترده یافت می‌شود (۲۵، ۲۴). از اعمال بیولوژیک کولین می‌توان به موارد ذیل اشاره نمود. ۱. پیش‌ساز تولید فسفو لیپیدها نظیر لسیتین، اسفنگومیلین و کولین پلاسمالوژن (۲۶، ۳). ۲. پیش‌ساز تولید نوروترانسمیتر استیل کولین (۲۶)، ۳. پیرو آن مؤثر در بهبود اختلالات عصبی و تقویت حافظه (۲۷، ۲۰). ۴. دهنده گروه متیل (۲۸، ۲۶)، ۵. ترشح کبدی VLDL (Very-low-density lipoprotein) و جلوگیری از تجمع چربی در کبد (۲۰)، ۶. جزیی از فاکتور فعال‌کننده پلاکت‌ها (۲۹، ۲۰)، ۷. تشکیل فاکتور لخته‌خون (۲۰)، ۸. تنظیم‌کننده بیان ژن‌ها (۳۰)، ۹. مرگ برنامه‌ریزی شده و تمایز سلولی (۲۰) و در نهایت پیش‌ساز تولید بتائین (۲۹، ۲۵). بتائین (تری متیل گلیسین) ترکیب آمونوم چهار وجهی، محصول اکسیداسیون کولین در غشای داخلی میتوکندری است (۳۱، ۲۹، ۴). کبد و کلیه دو مکان اصلی اکسیداسیون کولین محسوب می‌شوند (۳۲، ۳۱، ۲۰). بتائین به طور طبیعی در سبوس گندم، اسفناج، سبوس جو، میگو، نان گندم و ... یافت می‌شود (۲۵، ۲۴). بتائین به دلیل داشتن N<sup>+</sup> و COO<sup>-</sup> در ساختمان مولکولی خود، دارای خاصیت اسمولیتیکی است و همچون الکترولیت‌ها فشار اسمزی داخل سلولی را کنترل می‌نمایند (۳۱، ۴). یکی دیگر از مهم‌ترین اعمال بیولوژیک بتائین انتقال گروه متیل در واکنش بتائین-هموسیستئین متیل ترانسفراز (BHMT) می‌باشد (۳۳، ۳۱). هموسیستئین در تقاطع دو مسیر تولید آمینو اسید سیستئین و تولید متیونین قرار گرفته است (۳۴). گروه متیل در واکنش تبدیل هموسیستئین به متیونین از فولات یا بتائین (و یا کولین که در انتها تبدیل به

بتائین می‌شود) به دست می‌آید (۳۵، ۵). متیلاسیون توسط بتائین - هموسیستئین متیل ترانسفراز به کبد و کلیه محدود می‌شود؛ در حالی که متیونین سنتاز در تمام سلول‌ها انجام می‌شود (۳۶). بسیاری از مطالعات نشان دادند که مکمل فولیک اسید سطح Hcy ناشتا را هم در افراد سالم (۳۹-۳۷) و هم در افراد هایپرهموسیستئینی (۴۱، ۴۰) کاهش می‌دهد در حالی که در کنترل سطح هموسیستئین بعد از تجویز بار خوراکی متیونین چندان موفق نیست (۴۴-۴۲، ۵). در مقابل تحقیقات متعددی نشان دادند که مکمل کولین (۲/۶ g/d) و مکمل بتائین (۱/۵-۶g/d) (۴۷-۴۵، ۵) و همچنین بعد از تجویز بار خوراکی متیونین (۴۷، ۵)، سطح Hcy ناشتا هم در افراد سالم و هم در افراد هایپرهموسیستئینی کاهش می‌دهند. همچنین ارتباط معکوس معنی‌داری بین دریافت بالای غذایی کولین (۴۸، ۴۹) و بتائین (۴۸) با سطح سرمی Hcy مشاهده می‌شود. از این رو با توجه به مکانیسم‌های پیشنهاد شده و اهمیت بیماری‌های قلبی - عروقی، هدف بررسی حاضر مروری بر پژوهش‌های انجام شده در زمینه "ارتباط دریافت کولین و بتائین غذایی با خطر بیماری‌های قلبی - عروقی" بود.

## روش‌ها

به منظور بررسی مطالعات انجام شده در زمینه ارتباط دریافت کولین و بتائین غذایی و خطر بیماری‌های قلبی - عروقی از جستجو در PubMed بین سال‌های ۱۹۹۰ تا ۲۰۰۹ با کلید واژه‌های Cardiovascular, Metabolic syndrome, Inflammation, Dietary choline و Betaine استفاده شد. در مجموع حدود ۸۳ عنوان از میان مقالات بررسی گردید. همچنین مطالعات مقطعی، آینده‌نگر و کارآزمایی‌های بالینی از نوع موازی و متقاطع در این بررسی وارد شدند.

### ارتباط دریافت کولین و بتائین با سطح سرمی هموسیستئین:

سطح بالای هموسیستئین با افزایش خطر بیماری‌های قلبی - عروقی همراه است (۱۴، ۶، ۵). ۵-متیل تتراهیدروفولات، بتائین و یا پیش‌ساز آن کولین، از طریق واکنش‌های مستقل

هموسیستئین را به متیونین تبدیل می‌کنند (۳۵). از این رو تعدادی از مطالعات به بررسی ارتباط دریافت کولین و بتائین با سطح سرمی tHcy پرداختند. Chiuve و همکاران طی مطالعه مقطعی، ۱۴۷۷ زن شرکت‌کننده در مطالعه سلامت پرستاران را مورد بررسی قرار دادند (۵۰). طی این مطالعه با استفاده از مدل رگرسیون خطی ارتباط دریافت کولین و بتائین با سطح tHcy مورد ارزیابی قرار گرفت. پس از تعدیل اثر دریافت فولات، مشاهده کردند که بالاترین رده دریافت کولین و بتائین در مقایسه با پایین‌ترین رده، با ۸ درصد کاهش سطح tHcy همراه است (مقدار P برای روند = ۰/۰۷). همچنین کولین موجود در دو ترکیب گلیسروفوسفوکولین و فسفوکولین، ارتباط معکوس معنی‌داری با سطح tHcy داشت. این ارتباط معکوس در زنان دریافت‌کننده  $400 \mu\text{g/d}$  فولات بیش از زنان دریافت‌کننده  $400 \mu\text{g/d}$  فولات (مقدار P برای تداخل برای گلیسروفوسفوکولین = ۰/۰۳) است. همچنین این ارتباط در دریافت متوسط الکل ( $15 \text{ g/d}$ ) ( $\geq 15 \text{ g/d}$ ) بیش از دریافت پایین یا عدم دریافت الکل ( $15 \text{ g/d}$ ) مشهود است (مقدار P برای تداخل برای گلیسروفوسفوکولین ۰/۰۲ و برای فسفوکولین ۰/۰۴ می‌باشد). قوی‌ترین پاسخ وابسته به دوز، در زنان دریافت‌کننده رژیم کم متیل (دریافت بالای الکل و دریافت پایین فولات) مشاهده شد (مقدار P برای تداخل برای گلیسروفوسفوکولین ۰/۰۰۲ و برای فسفوکولین ۰/۰۰۱ می‌باشد). بنابراین با توجه به نتایج حاصل از این مطالعه به نظر می‌رسد افزایش دریافت کولین و بتائین و همچنین دریافت کولین از دو ترکیب محلول در آب گلیسروفوسفوکولین و فسفوکولین با کاهش سطح tHcy همراه خواهد بود. همچنین ری متیلاسیون هموسیستئین به هنگام پایین بودن منابع گروه متیل ناشی از دریافت ناکافی فولات یا مصرف بالای الکل، با شدت بیشتری وابسته به مسیر بتائین خواهد بود. Steenge و همکاران نیز طی کارآزمایی بالینی دوسوکور، بر روی ۸۶ مرد و زن سالم بدون سابقه بیماری‌های قلبی - عروقی که افزایش کمی در سطح هموسیستئین سرمی داشتند، به بررسی تأثیر مکمل روزانه بتائین (۶ گرم) در مقایسه با فولیک اسید (۸۰۰ میکروگرم) و

دارونما (۶ گرم) بر سطح سرمی هموسیستئین ناشتا و پس از تجویز بار خوراکی متیونین، به مدت ۶ هفته پرداختند (۵). تست تجویز بار خوراکی متیونین (دریافت ۱۰۰ mg متیونین به ازای کیلوگرم وزن بدن) قبل و بعد از ۶ هفته مکمل یاری انجام شد. سطح هموسیستئین ناشتا در افراد دریافت‌کننده مکمل بتائین  $1/8 \mu\text{mol/L}$  ( $P < 0/05$ ،  $CI: -3/6$ ،  $0/0$ ) درصد) و در افراد دریافت‌کننده مکمل فولیک اسید  $2/7 \mu\text{mol/L}$  ( $P < 0/05$ ،  $CI: -4/5$ ،  $0/9$ ) درصد) کاهش یافت. در حالی که سطح هموسیستئین ناشتا در افراد دریافت‌کننده دارونما  $0/5 \mu\text{mol/L}$  افزایش یافت. همچنین مکمل بتائین در مقایسه با دارونما، سطح زیر منحنی هموسیستئین- زمان را پس از تجویز بار خوراکی متیونین  $221 \mu\text{mol}/24\text{h/L}$  ( $P < 0/05$ ،  $CI: -425$ ،  $16$ ) درصد) کاهش داد، ولی مکمل فولیک اسید اثری نداشت. بنابراین با توجه به نتایج حاصل از این مطالعه به نظر می‌رسد که بتائین در کنترل سطح هموسیستئین پس از دریافت متیونین در افرادی که افزایش خفیفی در سطح هموسیستئین دارند، مفید می‌باشد. البته هنوز تأثیر بتائین با توجه به پتانسیل آن در پایدار نمودن سطح هموسیستئین در حال گردش، بر کاهش خطر بیماری‌های قلبی- عروقی مشخص نیست. بسیاری از مطالعات دیگر نیز نشان دادند که مکمل یاری بتائین، سطح هموسیستئین را کاهش می‌دهد (۴۶، ۴۵). از طرفی کولین پیش‌ساز تولید بتائین است (۳۱، ۲۹). از این رو تعدادی از مطالعات به بررسی اثر مکمل فسفاتیدیل کولین (فرم کولین موجود در غذاها) بر سطح هموسیستئین ناشتا و پس از تجویز بار خوراکی متیونین پرداختند. Olthof و همکاران در کشور هلند، طی مطالعه متقاطع دو سوکور کنترل شده با دارونما، ۲۶ مرد سالم ۵۰-۷۱ ساله را مورد بررسی قرار دادند (۴۷). این افراد به طور تصادفی به دو گروه دریافت‌کننده  $2/6 \text{ g/d}$  کولین (به صورت فسفاتیدیل کولین) و دریافت‌کننده دارونما (ترکیب روغنی) تقسیم شدند. مدت درمان در هر دوره ۲ هفته به طول انجامید. ترکیب اسیدهای چرب و محتوای چربی هر دو درمان یکسان است. تست تجویز بار خوراکی متیونین در اولین و آخرین روز از

هر دوره مکمل یاری انجام شد. در پایان مشاهده کردند که دریافت مکمل فسفاتیدیل کولین به مدت دو هفته در مقایسه با دارونما، با ۱۸ درصد کاهش میانگین سطح سرمی هموسیستئین ناشتا همراه است ( $CI: -2/1$ ،  $-3/9 \mu\text{mol/L}$ )، ۹۵ درصد ( $CI: -3$ )، همچنین پس از دریافت  $1/5 \text{ g}$  کولین به صورت فسفاتیدیل کولین در روز اول، ۱۵ درصد سطح tHcy پس از تجویز بار خوراکی متیونین کاهش یافت ( $CI: -2/8$ ،  $-6/8 \mu\text{mol/L}$ )، ۹۵ درصد ( $CI: -4/8$ )، به علاوه مکمل یاری فسفاتیدیل کولین به مدت دو هفته در مقایسه با دارونما، سطح هموسیستئین بعد از تجویز بار خوراکی متیونین را ۲۹ درصد کاهش داد ( $CI: -11/3$ ،  $-7/2 \mu\text{mol/L}$ )، ۹۵ درصد ( $CI: -9/2$ )، در کل به نظر می‌رسد دریافت دوز بالای کولین به صورت مکمل فسفاتیدیل کولین سطح هموسیستئین ناشتا را پس از تجویز بار خوراکی متیونین در مردان سالم که افزایش خفیفی در سطح هموسیستئین سرمی دارند، کاهش می‌دهد. اگر سطح بالای هموسیستئین علت بیماری‌های قلبی- عروقی باشد، دریافت بالای کولین خطر بیماری‌های قلبی- عروقی را در افراد کاهش خواهد داد.

#### ارتباط دریافت کولین، بتائین و فولات غذایی با خطر بیماری‌های قلبی- عروقی:

با توجه به افزایش خطر آترواسکلروزیس در دریافت‌های پایین کولین و بتائین که ناشی از اختلال در مسیر متیلاسیون هموسیستئین و خواص آنتی‌اکسیدانی کولین است، بررسی ارتباط دریافت کولین و بتائین غذایی با بروز بیماری‌های قلبی- عروقی حایز اهمیت می‌باشد (۵۱). Bidulescu و همکاران در امریکا طی مطالعه آینده‌نگر، ۱۴۴۳۰ زن و مرد دو نژاده ۶۴-۴۵ ساله شرکت‌کننده در مطالعه خطر آترواسکلروزیس در جوامع (Atherosclerosis risk in communities study یا ARIC) که بدون سابقه بیماری‌های قلبی- عروقی بودند را به مدت ۱۴ سال پی‌گیری کردند (۵۲). در این مطالعه، دریافت مواد مغذی با استفاده از FFQ (Food frequency questionnaire) مشتمل

بتائین و کولین غذایی با خطر بیماری‌های قلبی - عروقی دیده نشد [CI ۹۵ درصد) HR برای بالاترین رده دریافت موارد ذکر شده در مقایسه با پایین‌ترین رده به ترتیب ۱/۲۳ (۰/۷۵-۲/۰۱)، ۰/۹ (۰/۶۹-۱/۱۷) و ۱/۰۴ (۰/۷۱-۱/۵۳) گزارش شد]. در ۹۰۳ نفر از جمعیت مورد مطالعه، دریافت بالای فولات و کولین به طور معنی‌داری با کاهش سطح Hcy همراه است. بنابراین با توجه به نتایج حاصل از این مطالعه دریافت کولین، بتائین و فولات غذایی با خطر بیماری‌های قلبی - عروقی در زنان یائسه هلندی ارتباطی ندارد. هر چند تأثیر دوزهای فراتر از دریافت غذایی کولین و بتائین (مثل مکمل یا غنی‌سازی) هنوز نامشخص است.

#### ارتباط دریافت کولین و بتائین غذایی با سطح سرمی مارکرهای التهابی:

التهاب گام نخست در تشخیص آترواسکلروزیس است (۳). افزایش سطح بیومارکرهای التهابی همچون CRP، IL-6، TNF- $\alpha$  از عوامل خطر بیماری‌های قلبی - عروقی محسوب می‌شوند (۲). سطح بالای هموسیستین (عامل خطر بیماری‌های قلبی - عروقی) با افزایش بیومارکرهای التهابی همراه است (۱۵). از این رو تلاش برای کاهش پاسخ التهابی از طریق کاهش سطح هموسیستین می‌تواند در کنترل بیماری‌های قلبی - عروقی مفید باشد. Detopoulou و همکاران در کشور یونان طی مطالعه مقطعی، نمونه خون ۳۰۴۲ نفر (۱۵۱۴ مرد و ۱۵۲۸ زن) ۸۹-۱۸ ساله شرکت‌کننده در مطالعه ATTICA که بدون سابقه بیماری قلبی - عروقی بودند را برای بررسی ارتباط دریافت کولین و بتائین غذایی با سطح سرمی مارکرهای التهاب سیستمیک درجه پایین، مورد مطالعه قرار دادند (۵۳). پس از تعدیل اثر متغیرهای پزشکی، سبک زندگی، وضعیت اجتماعی و جغرافیایی دریافتند که بالاترین رده دریافتی کولین ( $310 \text{ mg/d}$ ) در مقایسه با پایین‌ترین رده ( $250 \text{ mg/d}$ ) به طور میانگین با ۲۲ درصد کاهش غلظت CRP ( $P < 0/05$ )، ۲۶ درصد کاهش غلظت IL-6 ( $P < 0/05$ ) و ۶ درصد کاهش غلظت TNF- $\alpha$  ( $P < 0/01$ ) همراه است. به طور مشابه

بر ۶۶ قلم غذایی ارزیابی شد. همچنین از مدل رگرسیون کاکس برای محاسبه خطر بروز CHD (Coronary heart disease) و از روش استانداردسازی مدل رگرسیون برای حذف اثر خطاهای اندازه‌گیری استفاده شد. طی ۱۴ سال پی‌گیری (۲۰۰۲-۱۹۸۷)، ۱۰۷۲ مورد بروز CHD مشاهده شد. پس از تعدیل اثر عوامل مخدوشگر (سن، جنس، تحصیلات، نژاد، وضعیت دیابت، وضعیت قاعدگی، دریافت انرژی کل، فولات، متیونین، B $_6$ ، کلسترول، اسیدهای چرب اشباع، چربی حیوانی، فیبر و پروتئین حیوانی)، مشاهده کردند که دریافت کولین یا کولین و بتائین غذایی ارتباط معنی‌داری با بروز بیماری‌های قلبی - عروقی ندارد [CI ۹۵ درصد) HR برای بالاترین رده دریافت کولین و نیز دریافت کولین و بتائین در مقایسه با پایین‌ترین رده به ترتیب ۱/۰۹ (۰/۷۹-۱/۵۰) و ۱/۱۴ (۰/۸۳-۱/۵۶) به دست آمد]. محققین این مطالعه به این نتیجه رسیدند که دریافت بالای کولین و بتائین غذایی از بروز CHD پیش‌گیری نمی‌کند. با این وجود بر ضرورت انجام مطالعات بیشتر در جوامع دیگر برای تأیید یا رد این نتایج تأکید کردند. Dalmeijer و همکاران در کشور هلند طی مطالعه آینده‌نگر ۱۶۱۶۵ زن یائسه ۷۰-۴۹ ساله شرکت‌کننده در مطالعه آینده‌نگر اروپایی در زمینه تغذیه و سرطان EPIC (European prospective investigation into cancer and nutrition) که بدون سابقه بیماری قلبی - عروقی بودند را به مدت ۹۷ ماه پی‌گیری کردند (۴۹). در این مطالعه دریافت مواد مغذی با استفاده از FFQ مشتمل بر ۱۷۸ قلم غذایی ارزیابی شد. ارزیابی فولات دریافتی با استفاده از جدول مواد غذایی ملی هلند و کولین و بتائین دریافتی با استفاده از جدول مواد غذایی USDA (United states department of agriculture) صورت گرفت. بروز CHD و CVA (Cerebrovascular accident) از طریق مرکز اطلاعات مراقبت‌های بهداشت هلند کنترل شد. طی ۹۷ ماه پی‌گیری، ۷۱۷ مورد بروز CVD (۴۹۳ مورد بروز CHD و ۲۲۴ مورد بروز CVA) مشاهده شد. پس از تعدیل اثر عوامل مخدوشگر، ارتباط معنی‌داری بین دریافت فولات،

توجه به ارتباط هموسیستئین با بیماری‌های قلبی - عروقی (۱۴، ۶)، نقش کولین در متابولیسم لیپیدهای خونی (۲۰) و عملکرد بتائین به عنوان اسمولیت (۳۱)، بررسی ارتباط سطح پلاسمایی کولین و بتائین با عوامل خطر بیماری‌های قلبی - عروقی از جمله اجزای سندرم متابولیک بود. Konstantinova و همکاران در کشور نروژ طی مطالعه مقطعی، نمونه خون ۷۰۴۵ زن و مرد ۴۹-۴۸ ساله و ۷۴-۷۱ ساله را مورد بررسی قرار دادند (۴). میانگین سطح سرمی کولین  $9/9 \mu\text{mol/L}$  و میانگین سطح سرمی بتائین  $39/5 \mu\text{mol/L}$  به دست آمد. سطح سرمی کولین و بتائین در زنان پایین‌تر از مردان و در افراد ۴۹-۴۸ ساله پایین‌تر از افراد ۷۴-۷۱ ساله گزارش شد ( $P < 0/0001$ ). سطح سرمی کولین با TG سرم، گلوکز سرم، BMI (Body mass index)، درصد چربی بدن، دور کمر ( $P < 0/0001$ ) و فعالیت فیزیکی ( $P < 0/0001$ ) برای همه این موارد) و HDL-C ( $P < 0/05$ ) و سیگار ( $P < 0/05$ ) ارتباط مثبت و با HDL-C ( $P < 0/0001$ ) و سیگار کشیدن ( $P < 0/05$ ) ارتباط منفی و با HDL-C ( $P < 0/01$ ) و فعالیت فیزیکی ( $P < 0/0001$ ) ارتباط مثبت نشان داد. بنابراین نتایج حاصل از این مطالعه نشان داد که پروفایل‌های سندرم متابولیک با سطح سرمی بالای کولین و بتائین همراه هستند. به عبارتی کولین و بتائین در دو جهت واگرا با اجزای سندرم متابولیک مربوط هستند.

### بحث

با مروری بر مطالعات انجام شده در زمینه ارتباط دریافت کولین و بتائین غذایی با خطر بیماری‌های قلبی - عروقی، می‌توان نتیجه گرفت که دریافت کولین و بتائین غذایی ارتباط معنی‌داری با بروز بیماری‌های قلبی - عروقی ندارد (۵۱، ۴۹)؛ هرچند دریافت بیشتر این مواد با کاهش قابل توجه سطح سرمی مارکرهای التهابی همراه هستند (۵۲). دریافت بالای کولین و بتائین غذایی همانند دریافت مکمل، سطح

بالاترین رده دریافتی بتائین ( $> 350 \text{ mg/d}$ ) در مقایسه با پایین‌ترین رده ( $< 260 \text{ mg/d}$ ) با ۱۰ درصد کاهش غلظت Hcy ( $P < 0/01$ )، ۱۹ درصد کاهش غلظت CRP ( $P < 0/01$ ) و ۱۲ درصد کاهش غلظت TNF- $\alpha$  ( $P < 0/05$ ) همراه است. همچنین مشاهده کردند که میزان شیوع هیپرکلسترولمی در افرادی که در بالاترین رده دریافت کولین قرار داشتند، به طور معنی‌داری پایین‌تر از افراد پایین‌ترین رده است (۲۲ درصد در مقابل ۳۲ درصد). در حالی که میزان شیوع هیپرکلسترولمی در افرادی که در بالاترین رده دریافت بتائین قرار داشتند، به طور معنی‌داری بالاتر از افراد پایین‌ترین رده است (۳۲ درصد در مقابل ۲۴ درصد). بنابراین در این مطالعه افراد را به چهار گروه دریافت‌کننده کولین و بتائین بالا، دریافت‌کننده کولین بالا و بتائین پایین، دریافت‌کننده کولین پایین و بتائین بالا و دریافت‌کننده کولین و بتائین پایین تقسیم کردند. پایین‌ترین سطح Hcy ( $P = 0/05$ )، TNF- $\alpha$  ( $P = 0/03$ ) و IL-6 ( $P = 0/09$ ) در افرادی که دریافت بالای کولین و بتائین داشتند، مشاهده شد. همچنین سطح CRP (C-reactive protein) در دریافت بالای کولین و بتائین نیز کاهش پیدا کرد؛ البته سطح CRP در افرادی که دریافت کولین بالا و بتائین پایین داشتند، پایین‌تر است ( $P = 0/04$ ). با توجه به نتایج حاصل از این مطالعه، دریافت بالای کولین و بتائین غذایی با کاهش قابل توجه سطح سرمی مارکرهای التهابی همراه است. Zeisel طی مقاله‌ای شیوع پایین بیماری‌های قلبی - عروقی در افراد پیرو رژیم مدیترانه‌ای را به وجود کولین و بتائین بالای این رژیم نسبت داد (۵۴). هرچند هنوز مطالعات بیشتری برای تأیید یا رد این نتایج لازم هستند.

### ارتباط کولین و بتائین پلاسمای با اجزای سندرم متابولیک:

سندرم متابولیک شامل مجموعه‌ای از عوامل خطر بیماری‌های قلبی - عروقی است. مطالعات نشان دادند که سطح tHcy با تعدادی از اجزای سندرم متابولیک از جمله عوامل خطر مربوط به چاقی شکمی همچون افزایش قند خون، افزایش فشار خون و دیس‌لیپیدمیا افزایش می‌یابد (۱۸، ۱۷). هدف این مطالعه با

میتوکندری، موجب تقویت غشای میتوکندری و محافظت در برابر استرس اکسیداتیو و التهاب می‌گردد (۶۲-۶۰). همچنین بر اساس نظریات Kim و همکاران (۶۳) و Grimble (۶۴)، سایر متابولیت‌های کولین و بتائین از جمله سرین و گلیسین نیز می‌توانند برای تولید گلوتاتیون استفاده شوند. Detopoulou و همکاران نیز بیان کردند که دریافت بیشتر کولین و بتائین موجب افزایش غلظت SAM و کاهش غلظت SMP می‌شود (۵۳). نسبت این دو، فعالیت اغلب متیل ترانسفرازها را تنظیم می‌کند. افزایش SAM تولید نیتریک‌اکساید را مهار (۶۵)، تولید NFk-B را کاهش (۶۶)، تولید گلوتاتیون را افزایش (۶۷)، آنزیم سیستاتیونین B- سنتتاز را فعال و به دنبال آن تولید سیستئین و گلوتاتیون را از سیستاتیونین (۶۸) افزایش می‌دهد. از طرفی دیگر، کولین و بتائین از طریق متیلاسیون نواحی پرموتوژن که در التهاب نقش دارند، نیز بر سطح مارکرهای التهابی تأثیر می‌گذارند (۶۹). فروپاشی مسیر کولین دهیدروژناز به دلیل اختلال عملکرد میتوکندری در سندرم متابولیک، علت ارتباط مشاهده شده بین کولین و بتائین با اجزای سندرم متابولیک می‌باشد (۷۱، ۷۰، ۴). به علاوه Loscalzo معتقد است که مقادیر بالای کولین و بتائین از طریق افزایش متیلاسیون موجب تغییر فنوتیپ سلول‌ها و در نتیجه پیشرفت پلاک‌های آترواسکلروتیک می‌شود (۷۲). تعدادی از محققین دیگر نیز معتقدند که خاصیت آنتی‌اکسیدانی کولین می‌تواند غیر فعال شدن اندوتلیال و به دنبال آن خطر انسدادهای عروقی را کاهش دهد (۵۲، ۵۱). از آن جایی که سطح بالای tHcy یکی از عوامل خطر بیماری‌های قلبی- عروقی محسوب می‌شود، بنابراین مروری بر مکانیسم اثر Hcy بر آترواسکلروزیس نیز خواهیم داشت (۷۳). محصولات اکسیداسیون هموسیستئین همچون گونه‌های اکسیژن فعال، دارای خاصیت پراکسیدانی هستند که منجر به آسیب به بافت اندوتلیال می‌شوند. همچنین هموسیستئین بیان آنزیم گلوتاتیون پراکسیداز را کاهش می‌دهد. از طرف دیگر هموسیستئین تولید DNA در سلول‌های ماهیچه صاف عروق

tHcy را در افراد سالم و هایپرهموسیستئینی کاهش می‌دهد (۴۹، ۴۵). البته مکمل بتائین (۴-۶ g/d) سطح کلسترول تام، LDL-C و TG و مکمل کولین (۲/۶ g/d) سطح TG را افزایش می‌دهد (۵۵، ۴۶). سطح سرمی کولین و بتائین نیز در دو جهت واگرا با اجزای سندرم متابولیک مربوط هستند (۴). مکانیسم‌های متعددی در زمینه مشاهدات فوق پیشنهاد شده است. دریافت بالای بتائین، بیان و فعالیت آنزیم بتائین-هموسیستئین متیل ترانسفراز کبد و کلیوی را افزایش می‌دهد. این آنزیم با انتقال گروه متیل، هموسیستئین را به متیونین تبدیل می‌نماید و منجر به کاهش سطح Hcy می‌شود (۵۷، ۵۶، ۵). کولین نیز پیش‌ساز تولید بتائین است. به همین دلیل دریافت بالای کولین و بتائین با کاهش سطح هموسیستئین همراه می‌باشد. وجود کولین در فرم فسفاتیدیل کولین برای ترشح طبیعی VLDL از کبد لازم است (۲۰). بنابراین دریافت کولین موجب خروج کلسترول و TG از کبد به عروق می‌گردد (۵۴، ۵۱، ۴۶). از طرفی دیگر آنزیم بتائین-هموسیستئین متیل ترانسفراز (BHMT) علاوه بر ری‌متیلاسیون هموسیستئین، موجب افزایش تولید ApoB mRNA کبدی و به دنبال آن تولید ApoB (Apolipoprotein B) و ترشح VLDL می‌شود (۵۸). در نتیجه دریافت بالای بتائین با افزایش سطح کلسترول تام، LDL-C و TG همراه خواهد بود (۴۶). مکانیسم‌های متعددی برای توجیه ارتباط کولین و بتائین با سطح سرمی مارکرهای التهابی پیشنهاد شده است. سطح بالای Hcy با افزایش غلظت مارکرهای التهابی همراه است (۱۶، ۱۵). دریافت بالای کولین و بتائین، سطح Hcy و به دنبال آن غلظت مارکرهای التهابی را کاهش می‌دهند (۵۳). از طرف دیگر، Rivera و همکاران بیان نمودند که کولین و بتائین موجب مهار فعالیت ماکروفاژها و کاهش NFk-B می‌شوند (۵۹). از آن جایی که این دو فاکتور از عوامل ایجادکننده التهاب می‌باشند، دریافت کولین و بتائین می‌تواند از طریق این مکانیسم سطح سرمی مارکرهای التهابی را کاهش دهند. بنابر پیشنهاد تعدادی از مطالعات، دریافت بالای کولین و به دنبال آن تولید بتائین در غشای

چارک‌های اول و چهارم قابل مشاهده و مقایسه نیستند (۴۹). با وجود احتمال تأثیر تولید اندوژن کولین و بتائین بر نتایج، در هیچ یک از مطالعات این عامل کنترل نشده است (۵۳). تحریک تولید اندوژن کولین توسط استروژن منجر به مخدوش شدن نتایج در زنان قبل از سنین یائسگی می‌شود (۲۲). همچنین ممکن است کولین و بتائین رژیمی یا اندوژن و یا ترکیبات مختلف حاوی کولین اثرات متفاوتی بر فاکتورهای مورد مطالعه داشته باشند (۵۳، ۴). از آن جایی که سبوس گندم از منابع اصلی بتائین است، امکان دارد ارتباط مفید مشاهده شده ناشی از ترکیبات دیگر گندم کامل باشد (۴). با توجه به موارد ذکر شده در بالا انجام مطالعات آینده‌نگر بیشتری در این زمینه، استفاده از جدول ترکیبات ملی، بررسی تأثیر کولین و بتائین اندوژن یا رژیمی به صورت جداگانه، تأثیر مکمل کولین و بتائین بر التهاب و کنترل دقیق عوامل مخدوشگر از جمله استروژن، فیبر و ... جهت مطالعات آینده پیشنهاد می‌گردد.

را افزایش می‌دهد. ترکیب هموسیستئین با نیتریک‌اکساید و تشکیل S- نیتروزوهوموسیستئین موجب تجمع پلاکت‌ها و ترومبوزیس می‌شود. به علاوه منجر به کاهش زیست دسترسی نیتریک‌اکساید خواهد شد. هموسیستئین احتمال تشکیل لخته خون را افزایش می‌دهد. این امر از طریق افزایش اتصال لیپوپروتئین به فیبرین، کاهش فعالیت پروتئین C (ضد انعقاد) و کاهش فعالیت آنتی ترومبین ۳ صورت می‌گیرد. لازم به ذکر است به دلیل عدم دسترسی به میزان کولین و بتائین مواد غذایی تا چند سال اخیر، تعداد مطالعات صورت گرفته بر روی کولین و بتائین مواد غذایی بسیار محدود هستند (۲۴، ۲۵). طراحی مقطعی تعدادی از مطالعات، امکان ارزیابی رابطه علت و معلولی را خدشه‌دار می‌نماید (۵۳). به دلیل عدم دسترسی به جدول ترکیبات ملی، در اکثر مطالعات از جدول ترکیبات بین‌المللی استفاده شده است (۴۹، ۵۳). دامنه دریافتی کولین و بتائین در اکثر جوامع محدود هستند؛ به همین دلیل تفاوت دریافت‌ها بین

## References

1. Sarraf-Zadegan N, Sayed-Tabatabaei FA, Bashardoost N, Maleki A, Totonchi M, Habibi HR, et al. The prevalence of coronary artery disease in an urban population in Isfahan, Iran. *Acta Cardiol* 1999; 54(5): 257-63.
2. Cesari M, Penninx BW, Newman AB, Kritchevsky SB, Nicklas BJ, Sutton-Tyrrell K, et al. Inflammatory markers and onset of cardiovascular events: results from the Health ABC study. *Circulation* 2003; 108(19): 2317-22.
3. Ross R. Atherosclerosis--an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340(2): 115-26.
4. Konstantinova SV, Tell GS, Vollset SE, Nygard O, Bleie O, Ueland PM. Divergent associations of plasma choline and betaine with components of metabolic syndrome in middle age and elderly men and women. *J Nutr* 2008; 138(5): 914-20.
5. Steenge GR, Verhoef P, Katan MB. Betaine supplementation lowers plasma homocysteine in healthy men and women. *J Nutr* 2003; 133(5): 1291-5.
6. Boushey CJ, Beresford SA, Omenn GS, Motulsky AG. A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. Probable benefits of increasing folic acid intakes. *JAMA* 1995; 274(13): 1049-57.
7. Eikelboom JW, Lonn E, Genest J, Hankey G, Yusuf S. Homocyst(e)ine and cardiovascular disease: a critical review of the epidemiologic evidence. *Ann Intern Med* 1999; 131(5): 363-75.
8. Ueland PM, Refsum H, Beresford SA, Vollset SE. The controversy over homocysteine and cardiovascular risk. *Am J Clin Nutr* 2000; 72(2): 324-32.
9. Graham IM, Daly LE, Refsum HM, Robinson K, Brattstrom LE, Ueland PM, et al. Plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. The European Concerted Action Project. *JAMA* 1997; 277(22): 1775-81.
10. Brattstrom L, Wilcken DE. Homocysteine and cardiovascular disease: cause or effect? *Am J Clin Nutr* 2000; 72(2): 315-23.
11. Homocysteine and risk of ischemic heart disease and stroke: a meta-analysis. *JAMA* 2002; 288(16): 2015-22.
12. Stampfer MJ, Malinow MR, Willett WC, Newcomer LM, Upson B, Ullmann D, et al. A prospective study of plasma homocyst(e)ine and risk of myocardial infarction in US physicians. *JAMA* 1992; 268(7): 877-81.
13. Ridker PM, Manson JE, Buring JE, Shih J, Matias M, Hennekens CH. Homocysteine and risk of cardiovascular disease among postmenopausal women. *JAMA* 1999; 281(19): 1817-21.
14. Schnyder G, Roffi M, Pin R, Flammer Y, Lange H, Eberli FR, et al. Decreased rate of coronary restenosis after



- lowering of plasma homocysteine levels. *N Engl J Med* 2001; 345(22): 1593-600.
15. Shai I, Stampfer MJ, Ma J, Manson JE, Hankinson SE, Cannuscio C, et al. Homocysteine as a risk factor for coronary heart diseases and its association with inflammatory biomarkers, lipids and dietary factors. *Atherosclerosis* 2004; 177(2): 375-81.
  16. Papatheodorou L, Weiss N. Vascular oxidant stress and inflammation in hyperhomocysteinemia. *Antioxid Redox Signal* 2007; 9(11): 1941-58.
  17. Meigs JB, Jacques PF, Selhub J, Singer DE, Nathan DM, Rifai N, et al. Fasting plasma homocysteine levels in the insulin resistance syndrome: the Framingham offspring study. *Diabetes Care* 2001; 24(8): 1403-10.
  18. Hajer GR, van der GY, Olijhoek JK, Verhaar MC, Visseren FL. Levels of homocysteine are increased in metabolic syndrome patients but are not associated with an increased cardiovascular risk, in contrast to patients without the metabolic syndrome. *Heart* 2007; 93(2): 216-20.
  19. Zeisel SH, Da Costa KA, Franklin PD, Alexander EA, Lamont JT, Sheard NF, et al. Choline, an essential nutrient for humans. *FASEB J* 1991; 5(7): 2093-8.
  20. Zeisel SH, Niculescu MD. Choline and Phosphatidylcholine. In: Shils ME, Shike M, Editors. *Modern nutrition in health and disease*. 10th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006. p. 525-36.
  21. Yates AA, Schlicker SA, Suitor CW. Dietary Reference Intakes: the new basis for recommendations for calcium and related nutrients, B vitamins, and choline. *J Am Diet Assoc* 1998; 98(6): 699-706.
  22. Resseguie M, Song J, Niculescu MD, Da Costa KA, Randall TA, Zeisel SH. Phosphatidylethanolamine N-methyltransferase (PEMT) gene expression is induced by estrogen in human and mouse primary hepatocytes. *FASEB J* 2007; 21(10): 2622-32.
  23. Fischer LM, daCosta KA, Kwock L, Stewart PW, Lu TS, Stabler SP, et al. Sex and menopausal status influence human dietary requirements for the nutrient choline. *Am J Clin Nutr* 2007; 85(5): 1275-85.
  24. Howe JC, Williams JR. USDA database for the choline content of common foods-2004 [Online]. 2004 May 4 [cited 2004 Nov 8]; Available from: URL: <http://www.nal.usda.gov/fnic/foodcomp/data/choline/choline.html/>
  25. Zeisel SH, Mar MH, Howe JC, Holden JM. Concentrations of choline-containing compounds and betaine in common foods. *J Nutr* 2003; 133(5): 1302-7.
  26. Zeisel SH, Blusztajn JK. Choline and human nutrition. *Annu Rev Nutr* 1994; 14: 269-96.
  27. Little A, Levy R, Chuaqui-Kidd P, Hand D. A double-blind, placebo controlled trial of high-dose lecithin in Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1985; 48(8): 736-42.
  28. Da Costa KA, Gaffney CE, Fischer LM, Zeisel SH. Choline deficiency in mice and humans is associated with increased plasma homocysteine concentration after a methionine load. *Am J Clin Nutr* 2005; 81(2): 440-4.
  29. AuthorsInstitute of Medicine. *Dietary reference intakes for thiamin, riboflavin, niacin, vitamin B6, folate, vitamin B12, pantothenic acid, biotin, and choline*. Washington (DC): National Academies Press; 1998.
  30. Niculescu MD, Craciunescu CN, Zeisel SH. Dietary choline deficiency alters global and gene-specific DNA methylation in the developing hippocampus of mouse fetal brains. *FASEB J* 2006; 20(1): 43-9.
  31. Craig SA. Betaine in human nutrition. *Am J Clin Nutr* 2004; 80(3): 539-49.
  32. Chern MK, Pietruszko R. Evidence for mitochondrial localization of betaine aldehyde dehydrogenase in rat liver: purification, characterization, and comparison with human cytoplasmic E3 isozyme. *Biochem Cell Biol* 1999; 77(3): 179-87.
  33. 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.
  34. Finkelstein JD, Harris BJ, Kyle WE. Methionine metabolism in mammals: kinetic study of betaine-homocysteine methyltransferase. *Arch Biochem Biophys* 1972; 153(1): 320-4.
  35. Melse-Boonstra A, Holm PI, Ueland PM, Olthof M, Clarke R, Verhoef P. Betaine concentration as a determinant of fasting total homocysteine concentrations and the effect of folic acid supplementation on betaine concentrations. *Am J Clin Nutr* 2005; 81(6): 1378-82.
  36. Garrow TA. Betaine-dependent remethylation. In: Carmel R, Jacobsen DW, Editors. *Homocysteine in health and disease*. New York: Cambridge University Press; 2001. p. 145-52.
  37. Ward M, McNulty H, McPartlin J, Strain JJ, Weir DG, Scott JM. Plasma homocysteine, a risk factor for cardiovascular disease, is lowered by physiological doses of folic acid. *QJM* 1997; 90(8): 519-24.
  38. Brouwer IA, van Dusseldorp M, Thomas CM, Duran M, Hautvast JG, Eskes TK, et al. Low-dose folic acid supplementation decreases plasma homocysteine concentrations: a randomized trial. *Am J Clin Nutr* 1999; 69(1): 99-104.

39. Mansoor MA, Kristensen O, Hervig T, Bates CJ, Pentieva K, Vefring H, et al. Plasma total homocysteine response to oral doses of folic acid and pyridoxine hydrochloride (vitamin B6) in healthy individuals. Oral doses of vitamin B6 reduce concentrations of serum folate. *Scand J Clin Lab Invest* 1999; 59(2): 139-46.
40. Van Guldener C, Janssen MJ, de Meer K, Donker AJ, Stehouwer CD. Effect of folic acid and betaine on fasting and postmethionine-loading plasma homocysteine and methionine levels in chronic haemodialysis patients. *J Intern Med* 1999; 245(2): 175-83.
41. Fernandez-Miranda C, Gomez P, Diaz-Rubio P, Estenez J, Carillo JL, Andres A, et al. Plasma homocysteine levels in renal transplanted patients on cyclosporine or tacrolimus therapy: effect of treatment with folic acid. *Clin Transplant* 2000; 14(2): 110-4.
42. Bostom AG, Gohh RY, Beaulieu AJ, Nadeau MR, Hume AL, Jacques PF, et al. Treatment of hyperhomocysteinemia in renal transplant recipients. A randomized, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1997; 127(12): 1089-92.
43. Nelen WL, Blom HJ, Thomas CM, Steegers EA, Boers GH, Eskes TK. Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism affects the change in homocysteine and folate concentrations resulting from low dose folic acid supplementation in women with unexplained recurrent miscarriages. *J Nutr* 1998; 128(8): 1336-41.
44. Chao CL, Chien KL, Lee YT. Effect of short-term vitamin (folic acid, vitamins B6 and B12) administration on endothelial dysfunction induced by post-methionine load hyperhomocysteinemia. *Am J Cardiol* 1999; 84(11): 1359-61, A8.
45. Brouwer IA, Verhoef P, Urgert R. Betaine supplementation and plasma homocysteine in healthy volunteers. *Arch Intern Med* 2000; 160(16): 2546-7.
46. Schwab U, Torronen A, Toppinen L, Alfthan G, Saarinen M, Aro A, et al. Betaine supplementation decreases plasma homocysteine concentrations but does not affect body weight, body composition, or resting energy expenditure in human subjects. *Am J Clin Nutr* 2002; 76(5): 961-7.
47. Olthof MR, Brink EJ, Katan MB, Verhoef P. Choline supplemented as phosphatidylcholine decreases fasting and postmethionine-loading plasma homocysteine concentrations in healthy men. *Am J Clin Nutr* 2005; 82(1): 111-7.
48. Cho E, Zeisel SH, Jacques P, Selhub J, Dougherty L, Colditz GA, et al. Dietary choline and betaine assessed by food-frequency questionnaire in relation to plasma total homocysteine concentration in the Framingham Offspring Study. *Am J Clin Nutr* 2006; 83(4): 905-11.
49. Dalmeijer GW, Olthof MR, Verhoef P, Bots ML, van der Schouw YT. Prospective study on dietary intakes of folate, betaine, and choline and cardiovascular disease risk in women. *Eur J Clin Nutr* 2008; 62(3): 386-94.
50. Chiuvè SE, Giovannucci EL, Hankinson SE, Zeisel SH, Dougherty LW, Willett WC, et al. The association between betaine and choline intakes and the plasma concentrations of homocysteine in women. *Am J Clin Nutr* 2007; 86(4): 1073-81.
51. Sachan DS, Hongu N, Johnsen M. Decreasing oxidative stress with choline and carnitine in women. *J Am Coll Nutr* 2005; 24(3): 172-6.
52. Bidulescu A, Chambless LE, Siega-Riz AM, Zeisel SH, Heiss G. Usual choline and betaine dietary intake and incident coronary heart disease: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *BMC Cardiovasc Disord* 2007; 7: 20.
53. Detopoulou P, Panagiotakos DB, Antonopoulou S, Pitsavos C, Stefanadis C. Dietary choline and betaine intakes in relation to concentrations of inflammatory markers in healthy adults: the ATTICA study. *Am J Clin Nutr* 2008; 87(2): 424-30.
54. Zeisel SH. Is there a new component of the Mediterranean diet that reduces inflammation? *Am J Clin Nutr* 2008; 87(2): 277-8.
55. Olthof MR, van Vliet T, Verhoef P, Zock PL, Katan MB. Effect of homocysteine-lowering nutrients on blood lipids: results from four randomised, placebo-controlled studies in healthy humans. *PLoS Med* 2005; 2(5): e135.
56. Finkelstein JD, Martin JJ, Harris BJ, Kyle WE. Regulation of hepatic betaine-homocysteine methyltransferase by dietary betaine. *J Nutr* 1983; 113(3): 519-21.
57. Park EI, Renduchintala MS, Garrow TA. Diet-Induced Changes in Hepatic Betaine-Homocysteine Methyltransferase Activity Are Mediated by Changes in the Steady-State Level of Its mRNAstar, open. *The Journal of Nutritional Biochemistry* 1997; 8(9): 541-5.
58. Sparks JD, Collins HL, Chirieac DV, Cianci J, Jokinen J, Sowden MP, et al. Hepatic very-low-density lipoprotein and apolipoprotein B production are increased following in vivo induction of betaine-homocysteine S-methyltransferase. *Biochem J* 2006; 395(2): 363-71.

59. Rivera CA, Wheeler MD, Enomoto N, Thurman RG. A choline-rich diet improves survival in a rat model of endotoxin shock. *Am J Physiol* 1998; 275(4 Pt 1): G862-G867.
60. Vrablic AS, Albright CD, Craciunescu CN, Salganik RI, Zeisel SH. Altered mitochondrial function and overgeneration of reactive oxygen species precede the induction of apoptosis by 1-O-octadecyl-2-methyl-rac-glycero-3-phosphocholine in p53-defective hepatocytes. *FASEB J* 2001; 15(10): 1739-44.
61. Banni S, Corongiu FP, Dessi MA, Iannone A, Lombardi B, Tomasi A, et al. Free radicals and lipid peroxidation in liver of rats kept on a diet devoid of choline. *Free Radic Res Commun* 1989; 7(3-6): 233-40.
62. Da Costa KA, Niculescu MD, Craciunescu CN, Fischer LM, Zeisel SH. Choline deficiency increases lymphocyte apoptosis and DNA damage in humans. *Am J Clin Nutr* 2006; 84(1): 88-94.
63. Kim SK, Kim SY, Kim YC. Effect of betaine administration on metabolism of hepatic glutathione in rats. *Arch Pharm Res* 1998; 21(6): 790-2.
64. Grimble RF. The effects of sulfur amino acid intake on immune function in humans. *J Nutr* 2006; 136(6 Suppl): 1660S-5S.
65. Majano PL, Garcia-Monzon C, Garcia-Trevijano ER, Corrales FJ, Camara J, Ortiz P, et al. S-Adenosylmethionine modulates inducible nitric oxide synthase gene expression in rat liver and isolated hepatocytes. *J Hepatol* 2001; 35(6): 692-9.
66. Chawla RK, Watson WH, Eastin CE, Lee EY, Schmidt J, McClain CJ. S-adenosylmethionine deficiency and TNF-alpha in lipopolysaccharide-induced hepatic injury. *Am J Physiol* 1998; 275(1 Pt 1): G125-G129.
67. Song Z, Zhou Z, Chen T, Hill D, Kang J, Barve S, et al. S-adenosylmethionine (SAME) protects against acute alcohol induced hepatotoxicity in mice small star, filled. *J Nutr Biochem* 2003; 14(10): 591-7.
68. Brosnan JT, Brosnan ME. The sulfur-containing amino acids: an overview. *J Nutr* 2006; 136(6 Suppl): 1636S-40S.
69. Zeisel SH. Choline: critical role during fetal development and dietary requirements in adults. *Annu Rev Nutr* 2006; 26: 229-50.
70. Nisoli E, Clementi E, Carruba MO, Moncada S. Defective mitochondrial biogenesis: a hallmark of the high cardiovascular risk in the metabolic syndrome? *Circ Res* 2007; 100(6): 795-806.
71. Lin CS, Wu RD. Choline Oxidation and Choline Dehydrogenase. *Journal of Protein Chemistry* 1986; 5(3): 193-200.
72. Loscalzo J. Homocysteine trials--clear outcomes for complex reasons. *N Engl J Med* 2006; 354(15): 1629-32.
73. Medina M, Urdiales JL, Amores-Sanchez MI. Roles of homocysteine in cell metabolism: old and new functions. *Eur J Biochem* 2001; 268(14): 3871-82.

# The Relationship between Dietary Choline and Betaine Intakes and the Risk of Cardiovascular Disease: A Review on the Epidemiologic Evidence

Somayyeh Sadat Rajaie<sup>1</sup>, Ahmad Esmailzadeh<sup>2</sup>

## Abstract

**Background:** Cardiovascular disease (CVD) is the most important cause of human mortality in the world. Higher intakes of choline and betaine are indicated to be associated with lower plasma homocysteine levels. This study aimed to review the evidence of the relationship between dietary intakes of choline and betaine and the traditional/novel CVD risk factors.

**Methods:** The PubMed was searched from 1990 to 2009, with the use of "dietary choline and betaine, cardiovascular disease, metabolic syndrome, inflammation" as the search engine. The cross-sectional and prospective studies together with clinical trials were recruited in this investigation.

**Findings:** Dietary intakes of choline/choline and betaine were not significantly associated with CVD risk; but the higher intakes of choline and betaine were associated with higher serum concentrations of CRP, IL-6 and TNF- $\alpha$ . Individuals with a high plasma choline levels were obese and had elevated plasma triglycerides, HDL and non HDL cholesterol levels; whereas high plasma betaine levels were inversely associated with these biochemical markers. Both choline and betaine supplementation resulted in the increased blood lipid profiles.

**Conclusion:** Although dietary intakes of choline and betaine were not significantly associated with CVD incidence, the long term consumption of these nutrients is shown to prevent CVD mortality by decreasing inflammation and the other risk factors.

**Key words:** Choline, Betaine, Cardiovascular Disease, Metabolic Syndrome, Inflammation.

\* This article derived from student project.

1- MSc Student, Food Safety Research Center and Department of Community Nutrition, School of Nutrition and Food Sciences, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.

2- Associate Professor, Food Safety Research Center and Department of Community Nutrition, School of Nutrition and Food Sciences, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran. (Corresponding Author), Email: esmailzadeh@hlth.mui.ac.ir