ACEITE DE KRILL
CONCENTRADO

Los fosfolípidos del aceite de krill
El factor que marca la diferencia

Última generación de fosfolípidos de omega-3 del krill antártico

Dra. Lena Burri

Dra. Lena Burri

ACEITE DE KRILL
CONCENTRADO

Los fosfolípidos del aceite de krill.
El factor que marca la diferencia.

Última generación de fosfolípidos de omega-3
del krill antártico

Prólogo

Para mantener eficazmente las funciones de nuestro organismo y para que las células y el cuerpo conserven su equilibrio, necesitamos un continuo aporte de nutrientes. Sin embargo, en caso de enfermedad, también es importante abordar las fluctuaciones que a menudo se observan en la absorción y utilización de los nutrientes. Hay una creciente evidencia y entusiasmo en torno al aceite de krill como importante nutriente, a tenor de sus componentes principales:

- Los ácidos grasos omega-3 de cadena larga (EPA/DHA)
- Los fosfolípidos y especialmente la colina a través de su componente de "lecitina" fosfatidilcolina

El aceite de krill es único ya que se trata de una combinación de estos nutrientes presentes de forma natural. Cuando se ingieren, liberan fosfolípidos EPA/DHA y colina en el organismo, donde hacen su función de forma individual y combinándose entre sí; como elementos vitales de la estructura y funcionamiento de las células, para colaborar en el equilibrio de las funciones corporales y para compensar las carencias provocadas por enfermedades relacionadas con el corazón, el cerebro, inflamaciones, sistema inmunitario, hígado, etc.

Los ácidos grasos omega-3 son uno de los componentes más reconocidos e investigados, y se han abordado en más de 20 000 publicaciones científicas. Las investigaciones han demostrado que cuando se ingieren ácidos grasos omega-3 procedentes de fuentes marinas, como pescado y crustáceos, se adhieren a las células e influyen en la estructura y en el funcionamiento de las mismas. A diferencia del aceite de pescado, el aceite de krill no solo libera a las células EPA y DHA, sino también fosfolípidos, participando en la remodelación de las estructuras, la fluidez y las funciones de las células. Por ello, y por su capacidad de influir sobre el metabolismo del colesterol, los fosfolípidos pueden desencadenar vías y mecanismos transformadores claramente beneficiosos

para la salud.
En este libro se presenta parte de la investigación que trata sobre varias de estas vías y mecanismos importantes para el buen funcionamiento, por ejemplo, del corazón, el cerebro y el hígado. Además de los aspectos ya mencionados del aceite de krill, se detallan los componentes y de qué forma la investigación incide en los efectos beneficiosos sobre la salud en comparación con el aceite de pescado.
También se menciona el desarrollo del producto más reciente del krill antártico. Se trata de un producto purificado y de alta concentración desarrollado sobre la premisa de que cuanto mayor es la concentración de fosfolípidos omega-3, mayor beneficio aporta a la salud en comparación con otras fuentes de omega-3. Así, este producto de fosfolípidos omega-3 de última generación se basa en un concentrado de aceite de krill que libera eficazmente una mayor cantidad de ácidos grasos omega-3 a los tejidos a través de más fosfolípidos ricos en colina.

Dra. Lena Burri
Aker BioMarine Antarctic AS
Oslo, Noruega

Dra. Lena Burri

La Dra. Lena Burri ha participado en investigación básica, ha publicado artículos revisados por homólogos en revistas líderes del sector, ha colaborado en la revisión de artículos, y en capítulos de libros que versaban sobre los ácidos grasos omega-3. Lena obtuvo su máster científico en la Universidad de Basilea (Suiza) y su doctorado en el Instituto Ludwig para la Investigación del Cáncer (Suiza). Como formación posterior al doctorado destacan estancias en la Universidad de Melbourne (Australia), Universidad de British Columbia (Canadá) y Universidad de Bergen (Noruega). Actualmente trabaja como directora de I+D en Aker BioMarine Antarctic AS.

ISBN: 978-82-690452-0-8

Reservados todos los derechos. Ninguna parte de este libro puede ser reproducida de ninguna forma ni por ningún medio electrónico o mecánico, incluyendo fotocopias, grabaciones o cualquier otro sistema de almacenamiento y recuperación de información sin el permiso por escrito del titular de los derechos de autor y del editor.

Resumen

- El aceite de krill se extrae de los pequeños crustáceos del Antártico.
- El krill antártico vive en el Océano Sur que rodea la Antártida.
- El tratado internacional CCAMLR (Convención para la Conservación de los Recursos Vivos Marinos Antárticos) regula la captura de krill de forma sostenible. En el área 48 del Océano Sur, la única área donde está permitida la pesca de krill, se autoriza la captura del uno por ciento de los 60 millones de toneladas de krill que se calcula que hay.
- El aceite de krill es rico en los principales fosfolípidos de omega-3 y, por lo tanto, constituye una buena fuente de ácidos grasos omega-3 y colina.
- La diferencia entre el aceite de krill y el aceite de pescado radica en su forma molecular a la que están vinculados los ácidos grasos omega-3, a saber, fosfolípidos en el aceite de krill y triglicéridos en el aceite de pescado.
- Los ácidos grasos omega-3 de cadena larga EPA (ácido eicosapentaenoico) y DHA (ácido docosahexaenoico) favorecen un corazón, un cerebro y una vista saludables y contribuyen a reducir la inflamación y a mantener los niveles normales de triglicéridos en sangre y presión sanguínea.
- La colina es vital en numerosas funciones biológicas (estructura de las membranas, impulsos nerviosos, reacciones de metilación, transporte de lípidos, etc.) y su déficit puede provocar hígado graso, daño muscular, arterioesclerosis, etc.
- La típica dieta occidental no incluye las cantidades adecuadas de ácidos grasos omega-3 y colina. Esto contribuye a que aproximadamente el 90% de la población americana tenga déficit de ácidos grasos omega-3 y colina [1, 2].
- Un suplemento de aceite de krill puede ayudar a aumentar los niveles de ácidos grasos omega-3 y colina en el organismo, y reducir así el déficit de estos importantes nutrientes.
- Diversos estudios clínicos han demostrado los beneficios para la salud de los suplementos de aceite de krill.

Índice

Resumen **5**
Krill. Entorno natural **8**
Concentrado de aceite de krill **11**
Último estudio sobre el aceite de krill 15
Deporte 15
Piel 18
Fosfolípidos **22**
¿Qué es un fosfolípido? 22
Funciones de los fosfolípidos en el cuerpo 23
Membranas celulares 23
Transporte de lípidos y metabolismo del colesterol 24
Absorción de fosfolípidos 26
Fuentes de fosfolípidos 26
Déficit de fosfolípidos 27
Los fosfolípidos en la salud y en la enfermedad 27
Hígado 27
Cerebro 30
Colina **31**
¿Qué es la colina? 31
Funciones de la colina en el cuerpo 32
Señalización nerviosa 32
Señalización celular 32
Donante de metilo 32
Equilibrio de agua 33
Absorción de sal de colina vs. fosfatidilcolina 33
Déficit de colina 34
La colina en la salud y en la enfermedad 35

Cerebro 35
Deporte 36
Ácidos grasos omega-3 37
¿Qué son los ácidos grasos omega-3? 37
Funciones de los ácidos grasos omega-3 37
Membranas 38
Transcripción genética y actividad enzimática 38
Eicosanoides 39
Endocannabinoides 39
Déficit de Omega-3 40
Ácidos grados omega-3 en la salud y en la enfermedad 41
Corazón 41
Cerebro 42
Aceite de krill: Fosfolípidos, colina y ácidos grasos omega-3, todo en uno 44
¿Por qué aceite de krill? 44
Absorción del aceite de krill en el cuerpo 45
El aceite de krill en la salud y en la enfermedad 46
Índice omega-3 46
Conclusión 51
Reconocimientos 51
Referencias 52

Krill
Entorno natural

Euphausia superba *(E. superba) es el nombre científico del krill antártico.*

Estos crustáceos de la familia *Euphausiacea*, de aspecto similar a los camarones, suelen denominarse "krill" e incluye 86 especies [3]. *Euphausia superba (E. superba)*, también llamado "krill antártico", es la especie de krill más numerosa en los prístinos océanos que rodean la Antártida [4]. Aunque el krill antártico es más pequeño que el dedo meñique, es una especie clave en el ecosistema marino de la Antártida. Se considera que el krill ocupa el último eslabón de la cadena alimenticia, ya que se alimenta de fitoplancton, y es a su vez alimento de muchos animales marinos, como las ballenas, las focas, los pingüinos, los calamares y los peces. De todas las especies animales multicelulares que habitan la tierra, el krill antártico es la especie más abundante, con una de las biomasas más grandes, con cerca de 500 millones de toneladas.

En comparación con otras especies marinas, el krill antártico forma los bancos de crustáceos más numerosos [5] y tiene también las enzimas digestivas más potentes conocidas de la tierra [6].

Estas pequeñas criaturas rosáceas transparentes son uno de los animales que forman los bancos marinos más grandes del mundo. Suelen extenderse en decenas de kilómetros y pueden llegar a medir 30 metros de profundidad.

Suelen desplazarse y migrar en sentido vertical como método para evitar los ataques de los predadores. También nadan en la superficie del mar para alimentarse y reproducirse, principalmente durante la noche, y luego vuelven a sumergirse rápidamente hacia las profundidades para evitar predadores como pájaros, pingüinos, focas, calamares, peces o ballenas. Cuando los animales más grandes atacan bancos de peces, se escabullen rápidamente nadando hacia atrás (a una velocidad de 60 cm por segundo) en todas direcciones para confundir al predador. Como defensa alternativa frente a atacantes más pequeños, abandonan su exoesqueleto como alimento disuasorio.

Algunos bancos de krill *pueden consistir solamente en crías de krill, o en machos o hembras.*

El krill es bioluminiscente, lo que significa que sus cuerpos pueden emitir luz por reacciones químicas donde intervienen moléculas de oxígeno. Estas reacciones tienen

El krill antártico se encuentra en el Océano Sur

Banco de krill

lugar en los fotocitos, células luminiscentes que conforman pequeños órganos. El krill utiliza la contracción y relajación de los músculos para regular la intensidad de la luz. Cuando los músculos especiales de contracción se relajan, se emite luz, probablemente debido a que los fotocitos reciben la sangre más oxigenada.

Se cree que esta emisión de luz es importante para reconocer a los miembros de la misma especie y para mantenerse unidos en el banco [7]. Esta presunta característica, no corroborada, también puede ser útil para defenderse al detectar predadores o durante el apareamiento.

Otra característica del krill radica en sus ojos compuestos, grandes y de color marrón oscuro, y al igual que los insectos, constan de numerosos ojos minúsculos. Esto confiere al krill la capacidad de ver en direcciones diferentes a la vez, lo que les ayuda a localizar el alimento y detectar predadores. Sin embargo, en comparación con el ojo humano, que solo ve en una dirección, la calidad de la visión de cada minúsculo ojo del krill es menor.

*La composición biofísica del **krill antártico** es importante para su supervivencia. Resisten el frío de las aguas congeladas del antártico y gastan grandes cantidades de energía al nadar constantemente en dirección ascendente y descendente a lo ancho y largo del Océano Antártico. Si el krill antártico dejara de nadar, su densidad corporal, mayor que la del agua, haría que se hundieran [8].*

El krill puede sobrevivir hasta 200 días sin alimento encogiéndose y utilizando el biomaterial de su cuerpo para almacenar energía en forma de lípidos. Algunas especies de krill conservan sus reservas de lípidos en ésteres de cera y otros mayormente en triglicéridos. No obstante, los miembros de la familia Euphausiid son la única especie conocida donde los fosfolípidos se utilizan como depósito de energía. En particular, el krill antártico *E. Superba* utiliza la fosfatidilcolina que contiene ácidos grasos omega-3 como su reserva de lípidos [3].

El krill *E. superba* utiliza su aparato de filtrado especial, situado en sus patas delanteras, para ayudarse a alimentarse de las plantas más minúsculas (fitoplancton y zooplancton) principalmente en verano, y de las algas que se extienden bajo los mantos de hielo en invierno, cuando otros tipos de alimentos son escasos. Además, el krill tiene una longevidad de hasta 7 años. Las hembras son sexualmente maduras a los 2 años de edad y los machos a los tres [9]. El krill se desprende de su exoesqueleto obsoleto, lo que se conoce como proceso de muda. Mudan el exoesqueleto para poder crecer, si bien el nuevo caparazón todavía es tierno, algo que también puede ocurrir cuando se contraen por falta de alimento [10].

Euphausia superba (krill antártico)

Concentrado de aceite de krill

El aceite de krill es una fuente pura y natural de ácidos grasos omega-3 eicosapentaenoico (EPA) y docosahexaenoico (DHA), fosfolípidos (con colina) y astaxantina. Esta combinación de importantes nutrientes extraídos del krill antártico lo distingue del aceite de pescado y es lo que convierte al aceite de krill en una sustancia única. Su astaxantina, antioxidante natural, es la responsable del color rojo oscuro del aceite de krill. En cambio, el aceite de pescado no contiene astaxantina, y sus ácidos grasos omega-3 se encuentran en los triglicéridos.

Existe cada vez mayor evidencia de que las diferencias entre las formas moleculares de los ácidos grasos omega-3 (triglicéridos y etilésteres en el aceite de pescado, y fosfolípidos en el aceite de krill) son importantes. Se ha demostrado que la forma de los fosfolípidos (del aceite de krill) facilita la adhesión de los ácidos grasos omega-3 en los tejidos de forma más efectiva y eficiente en comparación con los triglicéridos y los etilésteres (del aceite de pescado) [14]. Por lo tanto, se cree que se necesita menos cantidad de ácidos grasos omega-3 del aceite de krill que del aceite de pescado para obtener los mismos beneficios para la salud. Además existen pruebas que indican que los fosfolípidos (y la colina) poseen muchos beneficios para la salud.

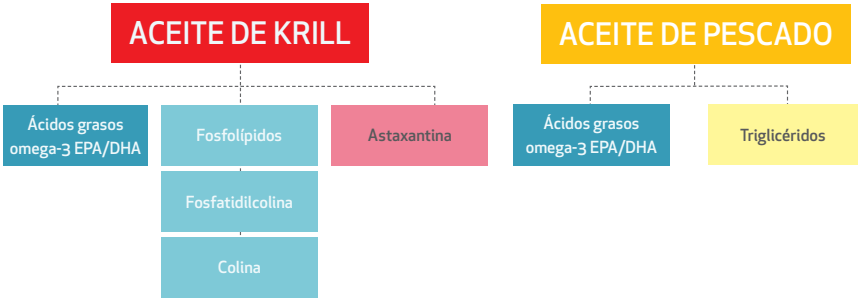
*La **astaxantina presente** en el krill es un potente antioxidante y es el responsable del color rojo del aceite de krill [11]. Contribuye a estabilizar los ácidos grasos omega-3 del aceite de krill. En las células, proporciona protección frente al ataque de los radicales libres y se ha demostrado que normaliza el estrés oxidativo en las personas, por ejemplo en personas fumadoras o con sobrepeso. Como resultado, la astaxantina se ha asociado a los beneficios sobre la salud por sus efectos antiinflamatorios y analgésicos, a una recuperación más rápida del organismo tras realizar ejercicio, a la protección contra los rayos UV en la piel [12] y a enfermedades relacionadas con el envejecimiento y edad, hígado, corazón, ojos, articulaciones y próstata [13].*

*Los **fosfolípidos tienen** dos ácidos grasos ligados a un núcleo de glicerol, en tanto que los triglicéridos, o triacilgliceroles, son una combinación de tres ácidos grasos con un núcleo de glicerol. Los etilésteres de los ácidos grasos proceden de un proceso químico por el que se produce un intercambio del núcleo de glicerol de un triglicérido con etanol, por un alcohol.*

Se ha demostrado que cada uno de los principales componentes del aceite de krill (fosfolípidos, colina y ácidos grasos omega-3) influye en las células y los tejidos del cuerpo. Se cree que esta es la razón que hace que sea tan beneficioso para los principales sistemas del cuerpo humano y para la salud en general.

Los ácidos grasos son elementos nutricionales importantes de las células, y los fosfolípidos y los ácidos grasos omega-3 son especialmente esenciales en la estructura y la función de la membrana celular. También desempeñan un papel importante en la fórmula de las lipoproteínas, mientras que sus metabolitos actúan como moléculas vitales en su recorrido por el organismo. Por ejemplo, pueden modificar las moléculas que intervienen en la inflamación (citocinas), eicosanoides, expresión génica y síntesis de triglicéridos de plasma, por nombrar solo algunas. El déficit tanto de ácidos grasos omega-3 como de fosfolípidos puede asociarse a daños en la estructura celular y a una reducción de la fluidez, lo que puede conducir a una disfunción celular. La disfunción celular está asociada al estado de salud del corazón, cerebro, hígado, articulaciones, etc. Por lo tanto, se cree que si se ingieren más fosfolípidos y ácidos grasos omega-3 mediante aceite de krill concentrado, el funcionamiento celular mejorará y, en definitiva, los beneficios para la salud aumentarán en comparación con otros aceites de krill o de pescado.

De hecho, la importancia de la cantidad de fosfolípidos en el aceite de krill queda demostrada en un estudio comparativo de dos aceites de krill que contienen una cantidad baja (600 mg; LPL) o alta (1200 mg; HPL) de fosfolípidos con el mismo contenido de ácidos grasos omega-3 de 600 mg [15]. Se suministraron aceites LPL, aceites HPL y aceites de control a hombres y mujeres sanos voluntarios durante 4 semanas. Al final del estudio, se comparó la composición en ácidos grasos de los glóbulos rojos y del plasma en los diferentes grupos. Si bien tanto los grupos LPL y HPL mostraron unos niveles de omega-3 en plasma significativamente más altos que el grupo control, no se apreció una diferencia estadística entre los grupos LPL y HPL. Sin embargo, cuando se comparó su adhesión a las membranas, el LPL solo cambió



Principales componentes del aceite de krill y del aceite de pescado

Tabla 1: **Valores típicos de contenido (g/100 g de aceite) en el aceite de krill y el concentrado de aceite de krill.**

Composición	Aceite de krill	Concentrado de aceite de krill
Total fosfolípidos	≥40	≥56
Colina	≥5	≥7
Total ácidos grasos omega-3	24	≥27
EPA DHA	≥12 ≥5,5	≥15 ≥7

el EPA en los glóbulos rojos, mientras que el HPL cambió tanto el EPA como el DHA. Y la incorporación de EPA y DHA en las membranas celulares de los glóbulos rojos fue significativamente mayor en el grupo HPL en comparación con los participantes del grupo LPL.

***Aumentar la** cantidad de fosfolípidos en el aceite de krill incrementa la adhesión de EPA y DHA a las membranas [15].*

Puesto que la incorporación a los glóbulos rojos está relacionada a largo plazo con la absorción general a los tejidos [16], esto supone un beneficio para la salud. Un aumento de la cantidad de fosfolípidos de omega-3 mejorará la eficacia del aceite de krill.

De ahí que, para aprovechar la mayor tasa de incorporación a las membranas, se ha desarrollado un nuevo producto de aceite de krill innovador, altamente concentrado y purificado. Esto ha sido posible gracias a una tecnología especial de intercambio de iones, Flexitech™, que también reduce el TMA/TMAO (un estabilizador de osmolitos y proteínas) y el contenido en sal del

aceite. El resultado es un producto con una cantidad concentrada de ácidos grasos omega-3, fosfolípidos y astaxantina, prácticamente es inoloro e insaboro (véase la Tabla 1).

Al proceder de las aguas del Océano Sur que rodea la Antártida y debido a su baja posición en la cadena alimenticia, en el aceite de krill no hay niveles detectables de toxinas ni metales pesados. El aceite de krill Superba™ tiene la certificación MSC (Marine Stewardship Council) como producto de pesca sostenible y 100% de trazabilidad desde el lugar donde se pesca hasta el comercio, con las coordenadas GPS que lo confirman.

*La **trimetilamina (TMA)** tiene un ligero aroma a pescado que aporta el característico olor al marisco. Los seres humanos podemos transformar el TMA del hígado en óxido de trimetilamina (TMAO)*

Último **estudio** sobre el aceite de krill

A lo largo de los años se han publicado varios artículos sobre los beneficios para la salud de los suplementos de aceite de krill tanto en animales como en seres humanos, y los parámetros de salud que han experimentado cambios positivos se presentan con más detalle en la sección *El aceite de krill en la salud y en la enfermedad*. Los estudios más recientes sobre el aceite de krill han hecho hincapié en el ámbito de la salud cutánea y la nutrición en el deporte.

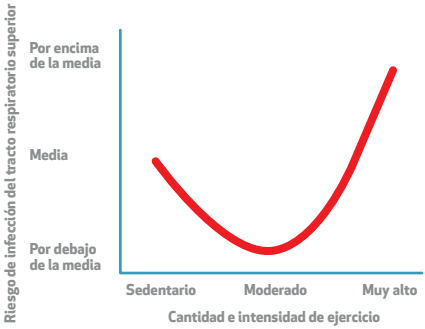
DEPORTE

El sistema inmunitario es un complejo entramado de células, tejidos y órganos que ayudan a reparar los tejidos y a proteger al organismo contra la invasión de bacterias, parásitos, virus y hongos. Los ácidos grasos omega-3 mejoran la función inmune mezclándose en las membranas de las células del sistema inmunitario, lo que reduce la cantidad del ácido graso proinflamatorio, ácido araquidónico.

Las propiedades inmunológicas de los ácidos grasos omega-3 pueden ayudar especialmente en situaciones donde la función del sistema inmunitario está comprometida. Esta situación puede darse después de realizar un entrenamiento fuerte o competición deportiva, donde el riesgo de infección aumenta, sobre todo en lo que respecta a las infecciones del tracto respiratorio superior de los atletas.

Es cierto *que el ejercicio moderado, en comparación con un estilo de vida sedentario, reduce el riesgo de padecer infecciones del tracto respiratorio superior (URTI). Pero un ejercicio muy intenso puede resultar contraproducente para el sistema inmunitario, ya que debilita los mecanismos de defensa de un cuerpo en recuperación (6).*

La relación entre la intensidad del ejercicio y el riesgo de URTI queda patente



en el gráfico realizado por el profesor Nieman.

Los cambios en el sistema inmunitario después de un ejercicio intenso incluyen el descenso de la interleucina 2 (IL-2) y el interferón gamma (IFN-γ), que son moléculas que pueden regular la actividad de las células inmunitarias. De igual modo, la función de las células asesinas naturales (NK) también disminuye después del ejercicio intenso. Las células NK constituyen la primera línea defensiva pues reaccionan con rapidez, por ejemplo, ante la intrusión de bacterias y virus y los mantienen bajo control hasta que el sistema inmunitario específicamente antígeno comienza a actuar. Su actividad puede verse reducida hasta un 60% durante varias horas después de un ejercicio intenso [17]. Esto ha llevado a observar que, después de un entrenamiento intenso o competición deportiva, se abre un intervalo de 1 a 9 horas donde las defensas bajan, lo cual incrementa la probabilidad de que se produzca una infección.

Se ha demostrado que los suplementos de omega-3 incrementan la producción de IL-2 e INF-γ , así como la función de las células NK, por lo que pueden ayudar a aumentar la protección después del ejercicio.

Simopoulos ha recomendado que los atletas incorporen en su alimentación habitual hasta 2 gramos de aceite de pescado al día en una relación de 2:1 de EPA a DHA [18]. Durante las competiciones, estos atletas probablemente deberían proporcionar a su organismo un mayor aporte de ácidos grasos omega-3 para sacar el máximo partido de sus efectos inmunitarios. En un estudio realizado en 106 atletas alemanes de élite de alta resistencia en deportes de invierno, solo uno presentaba un rango óptimo de omega-3, que reduce el riesgo de problemas cardiovasculares y cerebrales (tiempo de reacción y función ejecutiva) [19]. Estos niveles de omega-3 sorprendentemente bajos, incluso más bajos que en pacientes con enfermedades cardíacas [20] podrían explicarse por la gran necesidad de energía del organismo de los atletas que utilizan estos ácidos grasos esenciales como fuente de energía.

Los suplementos de omega-3 podrían ser cruciales para ayudar a los atletas a optimizar su rendimiento físico y mental, sin olvidar también que EPA y DHA tienen la capacidad de reducir la frecuencia cardíaca y el consumo de oxígeno durante el ejercicio [21].

El potencial del aceite de krill para fortalecer la función inmunitaria después de un entrenamiento simulado en bicicleta ha sido probado en participantes mas-

culinos y femeninos [22]. El estudio se realizó en la Universidad de Aberdeen, Escocia, bajo la supervisión del Dr. Stuart Gray, experto conferenciante sobre la fisiología del ejercicio.

Las personas activas necesitan ácidos grasos omega-3

El índice omega-3, porcentaje de EPA y DHA en la cantidad total de ácidos grasos en los glóbulos rojos, se calculó después de 6 semanas de un aporte diario de 2 gramos de aceite de krill o de placebo. Los resultados mostraron que los participantes a los que se les administró aceite de krill presentaban un aumento estadísticamente significativo de su índice omega-3.

Después de 6 semanas de consumir suplementos del producto en estudio, los voluntarios realizaron un ejercicio de máxima intensidad progresiva en una bicicleta estática. Los participantes pedalearon a 70 revoluciones por minuto con una carga progresiva de 30 vatios por minuto en los hombres, y 20 vatios por minuto en las mujeres, hasta alcanzar un agotamiento volitivo.

Los parámetros de la función inmune, como la producción de moléculas de señalización celular (IL-2, IL-4, IL-10, IL-17 e IFN-γ) y la capacidad de destruir células objetivo por parte de las células NK, se calcularon al inicio y durante la fase de recuperación después del ejercicio (postejercicio, 1 h y 3 h).

Los resultados demostraron que los suplementos en la dieta de 2 gramos de aceite de krill al día durante 6 semanas pueden aumentar significativamente la producción de IL-2 y aumentar el efecto tóxico de las células NK sobre otras células durante la fase de recuperación después del ejercicio. El efecto fue el mismo en hombres y mujeres.

El coordinador del estudio, el Dr. Stuart Gray, comenta: "El estudio corrobora nuestro trabajo anterior con el aceite de pescado, donde observamos resultados similares. No obstante, la dosis de EPA y DHA del aceite de krill que se empleó solo representaba un cuarto de la dosis que se suministró en el estudio anterior con aceite de pescado. Queda pendiente probar si la forma estructural diferente (los fosfolípidos omega-3 del aceite de krill frente

a los triglicéridos omega-3 del aceite de pescado) pueden explicar esta diferencia."

Además, un estudio anterior a doble ciego de 6 semanas de duración sobre los suplementos de aceite de krill en el equipo nacional polaco de remo demostró que dicho aceite puede influir en los niveles de los marcadores de equilibrio prooxidantes y antioxidantes [23]. Los autores del estudio descubrieron que el ejercicio aumentaba significativamente los valores de los parámetros de estrés oxidativo en ambos grupos, pero los niveles de recuperación eran significativamente más bajos en los atletas que recibieron 1 gramo de aceite de krill al día en comparación con el grupo control. En base a estos resultados, se concluyó que los suplementos de aceite de krill en los remeros disminuía el daño oxidativo de los glóbulos rojos durante la recuperación posterior al ejercicio.

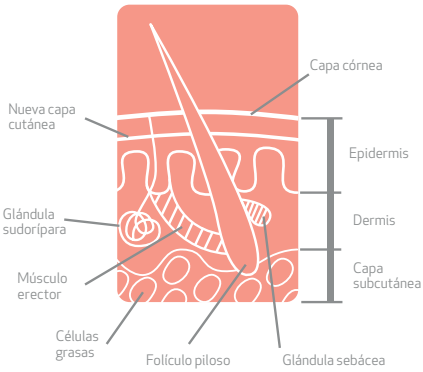
En general, varios estudios deportivos donde se incluían ácidos grasos omega-3 destacan la importancia de una ingesta adecuada de ácidos grasos omega-3 para los atletas.

La capacidad que tiene el aceite de krill de influir positivamente en el estrés oxidativo y la función inmune demuestra que un consumo regular de fosfolípidos omega-3 procedentes del aceite de krill puede convertirse en una estrategia nutricional efectiva para ayudar a los atletas en la fase de recuperación posterior a ejercicio.

*Los suplementos de **aceite de krill** tienen efectos beneficiosos sobre el estrés oxidativo y la función inmune, y pueden ayudar a mejorar una alimentación equilibrada para los atletas.*

Piel

La piel es un órgano cuya misión consiste no solo en proteger frente a los microbios, la contaminación y las agresiones físicas, sino que también es importante para la percepción sensorial y para mantener la correcta hidratación y la temperatura corporal. Se compone de varias capas. La epidermis es la más externa. La capa superior de las células se llama capa córnea, y se compone principalmente de aceites y células muertas. El cuerpo se desprende de las células muertas a razón de 40 000 células por hora. Cada año esto supone 3,6 kg de células cutáneas muertas. De-

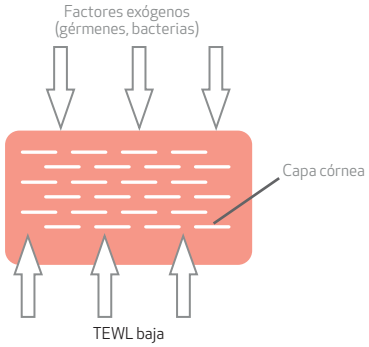


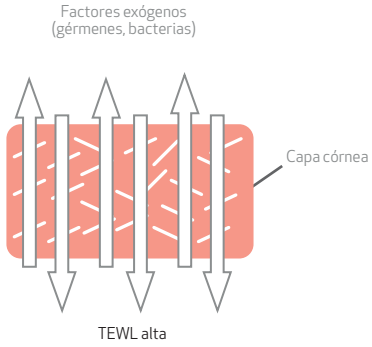
bajo de la epidermis se encuentra la dermis, una capa más interna que contiene glándulas sudoríparas, folículos pilosos y terminaciones nerviosas necesarias para sentir la temperatura, la presión y el dolor.

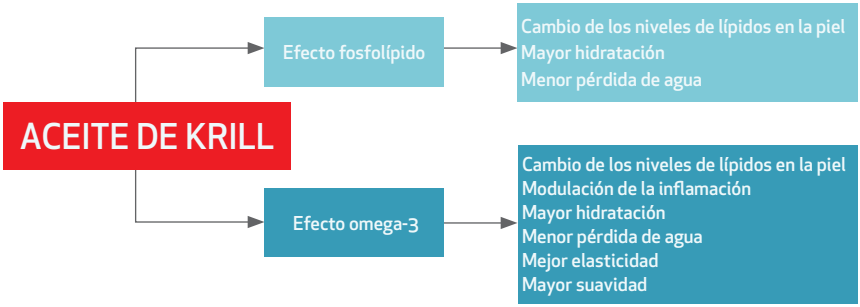
La capa córnea es importante para evitar la pérdida de agua y mantener las células vivas subyacentes bien hidratadas. Si su función de barrera se ve alterada, la piel se vuelve seca y escamada. El agua caliente, los jabones, los medicamentos, la baja humedad y el estado de salud pueden ser la causa de una piel seca e irritada. Por ejemplo, el eccema se caracteriza por la aparición de ronchas rojas y secas en la piel que pueden ser dolorosas, y puede deberse a una sobreactividad del sistema inmunitario, aunque las causas exactas se desconocen. Tampoco se conocen las causas por las que el sistema inmunitario no actúa correctamente en caso de padecer psoriasis, que consiste en la formación de un exceso de células cutáneas que crecen en forma de escamas rojizas y dolorosas.

*Una **piel sana** limita la pérdida de agua. Una piel dañada, por ejemplo con un eccema atópico, se caracteriza por una mayor pérdida de agua. En un estudio clínico de 12 semanas de duración realizado en personas sanas se demostró que el aceite de krill reduce la pérdida de agua y alivia la piel seca.*

Los ácidos grasos omega-3 y los fosfolípidos son importantes para la salud de la piel. De hecho, un déficit implica descamación, sequedad de la piel y una elevada pérdida de agua transepidérmica (TEWL) [24, 25]. TEWL indica la pérdida de agua de la superficie de la piel que se produce por difusión pasiva. La capa externa de células muertas hace que la piel sea flexible y elástica cuando contiene suficiente agua. Pero cuando la TEWL es alta y la hidratación baja, se vuelve rígida y áspera. De ahí que la función cutánea se vea negativamente afecta-







da, lo que puede conducir a incomodidad o incluso a padecer infecciones.

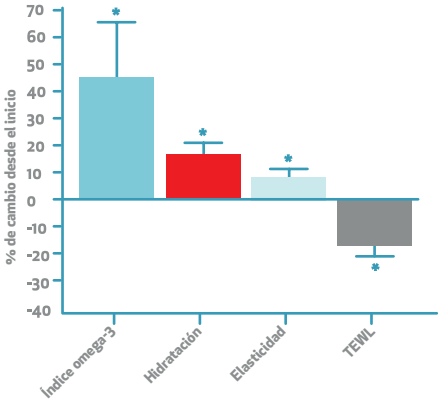
En general, la piel acumula cerca del 30% del agua del cuerpo, y las células muertas de la capa córnea y los lípidos protegen el cuerpo humano frente a la pérdida de agua. La pérdida de agua y la hidratación de la capa córnea está asociada a su contenido en lípidos, la generación de nuevos lípidos en la piel y, en definitiva, el grado de afectación del funcionamiento de la barrera cutánea. Un buen equilibrio entre el contenido de agua de la piel y la cantidad de agua que se pierde influye sobre la elasticidad de la piel, su suavidad, robustez y resulta crucial para mantener una piel sana [26].

La piel *tiene varias funciones, pero una de las más importantes es mantener el nivel de agua del cuerpo y limitar la pérdida de agua en el entorno. El agua supone del 75% (en niños) al 55% (en ancianos) del peso corporal y es vital para los procesos biológicos y para la vida. Una forma de calcular la pérdida de agua es evaluar la pérdida de agua transepidérmica (TEWL).*

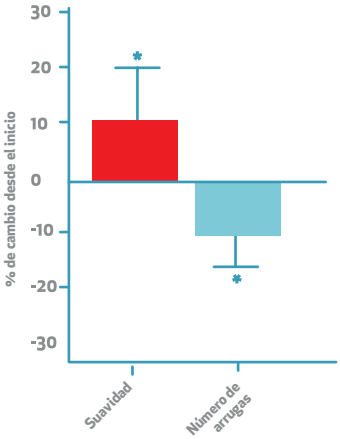
En contraste, por ejemplo, con los ácidos grasos saturados y con el colesterol, el EPA y el DHA no pueden formarse en la piel y deben obtenerse de fuentes externas. La piel carece de las enzimas necesarias para convertir los ácidos grasos omega-3 de cadena corta en EPA y DHA de cadena más larga [27]. Los niveles de ácidos grasos omega-3 de la piel humana son bastante bajos, por debajo del 2% del total de ácidos grasos de la piel. No obstante, pueden lograrse incrementos significativos mediante suplementos, y 4 gramos diarios de EPA durante 3 meses incrementó el nivel de EPA en la piel hasta 8 veces [28].

El aceite de krill es un suplemento dietético que puede ayudar a mantener la piel saludable y a tratar las afecciones cutáneas mediante sus dos componentes, omega-3 y fosfolípidos (véase arriba).

Para investigar los efectos del aceite de krill en la salud de la piel, se realizó



un estudio clínico abierto de dos grupos con 31 voluntarios (hombres y mujeres de mediana edad con piel normal) cuyos resultados no han sido publicados. Se dividió a los voluntarios aleatoriamente para que tomaran 3 gramos diarios de aceite de krill durante 13 semanas. Todas las mediciones cutáneas se realizaron en la parte superior del antebrazo y mostraron que el aporte de aceite de krill incrementó significativamente la hidratación y la elasticidad de la piel y redujo notablemente la TEWL.



Además, se encontró una correlación significativa que explicaba el cambio en la hidratación y los cambios de elasticidad y la TEWL. Significa que los voluntarios que experimentaron un mayor cambio en la hidratación de la piel también experimentaron un gran cambio de elasticidad y de TEWL.

Mediante una cámara digital, se evaluó la cantidad de arrugas (para medir la tersura) y la anchura y el tamaño de las mismas (para medir la suavidad) al principio y al final del ensayo. Para ambos parámetros, tersura y suavidad, se observó un cambio beneficioso significativo después del suplemento de aceite de krill.

Con el incremento de los ácidos grasos omega-3 en el cuerpo, el aceite de krill no solo tiene la capacidad de influir en la hidratación y elasticidad de la piel sino también en la cantidad y el tamaño de las arrugas. La medición de la cantidad de omega-3 que se acumula en el cuerpo, en forma de índice omega-3, aumentó significativamente en el estudio y se correlacionó con los parámetros mencionados. Estos resultados indican que los incrementos del índice omega-3 por el suplemento de aceite de krill se relacionan directamente con los cambios positivos de los parámetros cutáneos observados en los sujetos del estudio.

Fosfolípidos

Los carbohidratos, los ácidos nucleicos, las proteínas y los lípidos son los cuatro componentes biológicos principales que determinan la vida. Por otro lado, los fosfolípidos forman parte del grupo de lípidos, que constituyen las unidades más básicas de la vida.

¿QUÉ ES UN FOSFOLÍPIDO?

Una molécula de fosfolípido se compone de dos ácidos grasos, que son cadenas largas de moléculas de carbono y de hidrógeno. Están ligadas a un núcleo de glicerol que, a su vez, está ligado a un grupo de fosfatos. El grupo de fosfatos tiene un grupo cabeza, como la colina, cuyo resultado es la fosfatidilcolina (PC).

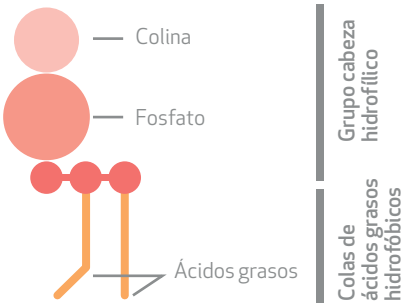
Si bien la colina, los fosfatos y el glicerol conforman la parte hidrofílica (que capta el agua) de la molécula, las cadenas de ácidos grasos son la parte hidrofóbica (que repele el agua) de la molécula.

El primer fosfolípido se identificó en 1847 por Theodore Nicolas Gobley, un químico y farmacéutico francés que analizó la lecitina (una fuente rica en PC) en la yema del huevo.

*Los **fosfolípidos,** como su nombre indica, están compuestos por fósforo mineral y lípidos (grasas).*

***La palabra lecitina** proviene del griego lekithos, yema de huevo. El nombre químico de la lecitina es fosfatidilcolina, aunque comercialmente es una mezcla de fosfolípidos. La mayoría de los productos de lecitina se componen de fosfatidilcolina, fosfatidiletanolamina, fosfatidilserina y fosfatidilinositol [29].*

PHOSPHATIDYLCHOLINE



Los fosfolípidos en forma de lecitina se utilizan como emulsionantes y estabilizantes en alimentos, en cosmética y en pinturas. También se usa en Medicina y como suplemento nutricional. En 1933, la lecitina ya aparecía en el diccionario médico italiano Medicamenta y se indicaba para diabetes, tuberculosis, depresión y en la recuperación de enfermedades infecciosas [30].

FUNCIONES DE LOS FOSFOLÍPIDOS EN EL CUERPO

El fósforo, que se encuentra en el grupo cabeza de los fosfolípidos, contribuye al funcionamiento normal de las membranas celulares, del metabolismo energético, y está presente en huesos y dientes [31]. La molécula de fosfolípido tiene muchas funciones y usos en el cuerpo. Por ejemplo, como elemento estructural de las membranas celulares, como fuente de colina para el neurotransmisor acetilcolina y como factor importante en la producción y almacenamiento de la energía. También ayuda a la coagulación de la sangre, tiene acción antioxidante y contribuye a la solubilidad del colesterol, por nombrar solo algunos. Además actúa como agente humectante superficial activo que recubre el exterior del hígado, los pulmones, el tracto gastrointestinal y las células renales.

MEMBRANAS CELULARES

La piel estructural que rodea las células y sus orgánulos se llama membrana.

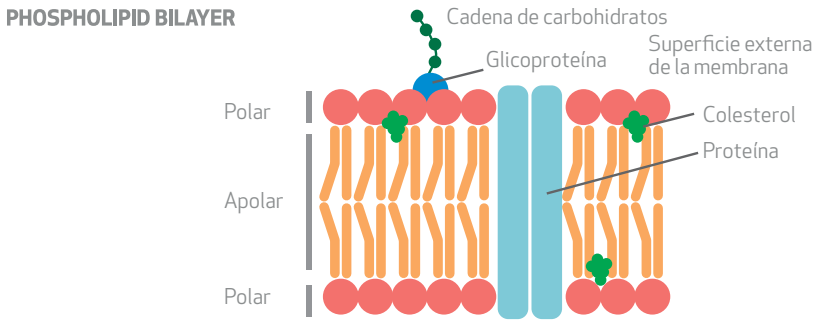
*Una membrana de **fosfolípido** solo tiene cinco millonésimas partes de un milímetro de espesor [32]. 10 000 membranas apiladas tienen el mismo grosor que una hoja de papel.*

Tanto el interior como el exterior de las células contienen agua. Cuando los fosfolípidos quedan expuestos al agua, se distribuyen en una lámina de dos capas (bicapa) de manera que sus colas hidrofóbicas apuntan hacia el centro de la lámina, y las cabezas hidrofílicas lo hacen hacia el agua circundante.

***La cantidad** de fosfolípidos del cuerpo humano es enorme. El cuerpo contiene más de 100 billones de células con membranas, que se componen de fosfolípidos y proteínas. El propio hígado se compone de membranas que podrían llenar cuatro campos de fútbol.*

Para las estructuras membranosas se necesita cerca del 60% de la composición de una célula, ya sea para canales y receptores del interior de la membrana o para las proteínas ligadas en el exterior de las membranas [33]. Las membranas no solo aportan un volumen definido a una célula, también conforman las estructuras internas, como los orgánulos (p. ej., los núcleos) y las vesículas transportadoras entre los orgánulos.

Es importante que nuestras células mantengan una suficiente cantidad de fosfolípidos para garantizar el funcionamiento óptimo de las células. De lo contrario, muchas funciones celulares pueden verse comprometidas, como la capacidad



de controlar la salida de sustancias de desecho y la entrada de nutrientes en las células, la comunicación entre las células, las funciones enzimáticas ligadas a las membranas, la unión de moléculas (neurotransmisores, antígenos, anticuerpos, etc.) a los receptores, etc.

Dos de los numerosos factores que pueden afectar a la cantidad de fosfolípidos en las células son la edad, ya que la cantidad de fosfolípidos en las células disminuye, y los radicales libres y toxinas que atacan a las células de la piel, pulmones, hígado, corazón y vasos sanguíneos [34]. Por lo tanto, los fosfolípidos dañados o perdidos deben reponerse continuamente para garantizar la salud y el funcionamiento óptimo de las células.

*Los **fosfolípidos**, que ocupan un lugar exclusivo en las paredes celulares, son esenciales para el crecimiento de las células y la generación de células nuevas. Facilitan el transporte molecular a través de las membranas, uniéndose a los receptores y a las actividades enzimáticas, y determinan la fluidez de las membranas. Son una fuente de mensajeros en la señalización celular, colina, ácidos grasos omega-3 y contienen fosfatos para la producción de energía. Además son necesarios en la emulsión de la grasa del estómago y en la coagulación de la sangre.*

TRANSPORTE DE LÍPIDOS Y METABOLISMO DEL COLESTEROL

Además del papel primordial de los fosfolípidos en el funcionamiento de las membranas, también forman parte de los elementos de transporte a través de la sangre, llamados lipoproteínas, porque están compuestos de grasa (lípidos) y proteínas. Esta combinación permite el transporte de colesterol en el torrente sanguíneo, que es un medio acuoso. El colesterol es importante para el funcionamiento de las membranas celulares y como precur-

sor de otros componentes. Sin embargo, en grandes cantidades, se acumulará en el interior y sobre las paredes de los vasos sanguíneos y los hará más estrechos y rígidos. El endurecimiento de las arterias por la acumulación de colesterol y depósitos de grasa se llama arterioesclerosis. Si estos depósitos estallan, pueden formar coágulos sanguíneos y provocar ataques cardíacos y apoplejías.

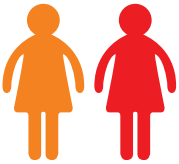
Al formar monocapas, los fosfolípidos rodean todas las lipoproteínas que se clasifican, según su densidad en quilomicrones, partículas VLDL (muy baja densidad), LDL (baja densidad), IDL (densidad media) y HDL (alta densidad). Las lipoproteínas de gran tamaño tienen una menor densidad y contienen más grasas que proteínas. En otras palabras, el colesterol se recoge del intestino delgado y se libera en el hígado en forma de paquetes llamados quilomicrones. El VLDL y el LDL se segregan a través del hígado y constituyen factores de riesgo para la aparición de arterioesclerosis y cardiopatías al aportar colesterol a las placas. Por lo tanto, al LDL se le suele conocer como "el colesterol malo". Como contraste, el HDL o "colesterol bueno" tiene un efecto protector ya que elimina el exceso de colesterol de las arterias y lo reconduce hacia el hígado para revertir la trayectoria.

Cada 1% *de incremento en sangre de los niveles de HDL se asocia a un 2-3% de reducción de riesgo global de padecer cardiopatías [35].*

Los niveles de colesterol en sangre dependen principalmente de la cantidad de colesterol que se ingiere en la dieta y de la bilis que produce el hígado. El índice de absorción de colesterol en el intestino puede variar sustancialmente [36]. Está influenciado por la cantidad de fosfolípidos disponibles, puesto que estos son necesarios para la absorción intestinal del colesterol, pero grandes cantidades de fosfolípidos reducen la absorción del colesterol a través de interacciones moleculares. De hecho, se ha descubierto que una dosis de 15 mg de lecitina puede inhibir la absorción del colesterol en un 50% en el intestino de las ratas [37]. También existen evidencias de una menor absorción intestinal de colesterol en el intestino humano después de aportar suplementos de fosfolípidos [38-40].

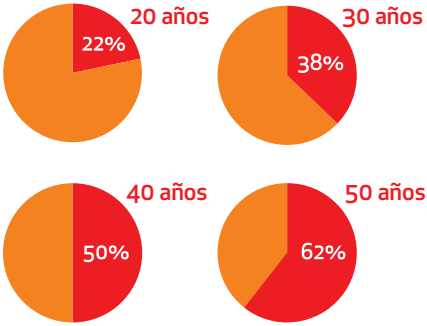
Las ***investigaciones*** *han demostrado que la presencia de fosfolípidos en la dieta puede ayudar a reducir las partículas LDL (el colesterol "malo") en sangre, y reducir el riesgo de cardiopatías al influir en la absorción del colesterol intestinal.*

LOS NIVELES DE COLESTEROL



CASI 1 DE CADA 2
MUJERES AMERICANAS TIENEN COLESTEROL ALTO (≥240 MG/DL) O EN EL LÍMITE MÁXIMO (200-239 MG/DL).
LOS VALORES NORMALES SON < 200 MG/DL.

COLESTEROL ALTO POR EDAD



"Ilustración ofrecida y editada por cortesía de National Heart, Lung, and Blood Institute's The Heart Truth® Program."

ABSORCIÓN DE LOS FOSFOLÍPIDOS

Los fosfolípidos presentes en la dieta se absorben con eficiencia (más del 90%) a través de las células de la pared intestinal después de que las lipasas del intestino delgado las hidrolicen en liso-fosfatidilcolina y en ácidos grasos libres. Una vez en las células intestinales, se reagrupan y se incluyen en los quilomicrones para su transporte a través de los linfocitos y la sangre. Algunos estudios sugieren que una parte de los fosfolípidos de la dieta se incorporan directamente a las partículas HDL que ya están presentes en el intestino, que más tarde se unen al HDL sanguíneo.

Los fosfolípidos pasan a las células y a sus membranas a través de rutas de absorción de partículas selectivas y completas. En las células del hígado, cerca de dos tercios de la absorción de fosfolípidos se realiza a través de rutas de entrada selectivas. De ahí los fosfolípidos se transfieren directamente desde las lipoproteínas a las membranas celulares. Además de las rutas de absorción selectivas, las células pueden incorporar lipoproteínas completas mediante endocitosis, cuyo resultado es la incorporación inespecífica de todos los componentes que conforman la partícula, incluidos los fosfolípidos. Los fosfolípidos que entran pueden metabolizarse en triglicéridos y utilizarse para almacenar o generar energía cuando las membranas no los utilizan.

FUENTES DE FOSFOLÍPIDOS

La ingesta diaria de fosfolípidos oscila entre 2-8 gramos, que corresponde a 1-10% del consumo diario de grasas [41]. Los fosfolípidos se encuentran en grandes cantidades en la yema de huevo, soja, carne, pescado y vísceras, mientras que las frutas, verduras y cereales tienen un contenido de fosfolípidos mucho menor [42]. Sin embargo, las fuentes más ricas también

suelen tener un alto contenido en grasas y colesterol.

El krill también contiene una gran cantidad de fosfolípidos, y se sabe que la especie *E. superba* los utiliza como forma de almacenar energía. En el concentrado de aceite de krill extraído, cerca del 56% de aceite se compone de fosfolípidos.

DÉFICIT DE FOSFOLÍPIDOS

No se tiene mucha información sobre los niveles óptimos de absorción de fosfolípidos, ya que los síntomas del déficit de estos son desconocidos, excepto los asociados al déficit de colina, que se describen más adelante. No obstante, debido al proceso de refinado de aceites y grasas, el lavado de la materia prima y la tendencia a una nutrición baja en grasas y en colesterol, las dietas modernas solo contienen cerca de un tercio de fosfolípidos en comparación con las dietas del siglo pasado [43]. En particular, los grupos de alto riesgo de padecer déficit, como los ancianos, los atletas y los enfermos, podrían beneficiarse de los suplementos de fosfolípidos.

LOS FOSFOLÍPIDOS EN LA SALUD Y EN LA ENFERMEDAD

Aunque los fosfolípidos de la dieta están presentes en numerosos alimentos, las formas purificadas pueden contribuir al tratamiento de algunos problemas de salud, como hígado graso, artritis, cardiopatías, caquexia, hipercolesterolemia, cáncer y otros [44]. Los máximos beneficios para la salud de los suplementos de fosfolípidos se presentan en la Tabla 2, donde subyacen sus efectos protectores del hígado, antiinflamatorios, cambios inmunitarios, antiobesidad, mejora de la memoria, antidepresivos y antitumorales [45]. Sus efectos sobre la salud del hígado y el rendimiento físico se describen en detalle a continuación.

HÍGADO

El hígado es uno de los órganos cuya membrana resulta más vulnerable por su función de filtrado sanguíneo. Se encarga de la entrada de los nutrientes alimenticios y los almacena o los prepara para transportarlos a otros órganos. También es el responsable de filtrar la sangre de sustancias nocivas como toxinas, alcohol, medicamentos, alimentos ricos en grasas, productos residuales, virus, etc. Estos son los factores estresantes de la integridad de la membrana hepática, y la acumulación de grasa o el abuso de alcohol pueden tener un impacto negativo en el hígado y acabar provocando un hígado graso que derive en cirrosis o fallo hepático.

Tabla 2: Beneficios sobre la salud de los fosfolípidos (PL) y la colina en la dieta

Área de salud	Beneficio	Explicación	Referen-cias
Cardiopatía	Reducción de riesgo cardiovascular	Los PL mejoran los parámetros relacionados con el corazón y las enfermedades cardiovasculares: • Perfiles lipídicos en sangre (reducción de los niveles totales de colesterol, LDL y TG y aumento de los niveles de HDL) • Reducción de la hipertensión • Reducción de la agregación de plaquetas.	[46-48]
Sistema inmunitario	Mejora de la función inmunitaria	Mejora inducida por los PL en la fagocitosis, la concentración de ácido araquidónico y la actividad de destrucción de los neutrófilos.	[49]
Desarrollo infantil	Mejora del desarro-llo del cerebro en el feto	Se ha demostrado que los suplementos de colina durante el embarazo influyen en el desarrollo del cerebro fetal y mejoran la memoria de forma permanente (en ensayos con animales).	[50]
Enfermedad hepática	Mejora de las afecciones hepáticas	Menor daño hepático por causa del alcohol y de trastornos hepáticos por causa de toxinas e infecciones virales (hepatitis).	[51]
Rendimiento físico	Mejora del rendimiento físico por la reducción del estrés físico	Los PL estimulan la síntesis de la acetilcolina, que desencadena la liberación de neurotransmisores en el cerebro, mejorando así el rendimiento físico.	[52]
Estómago y tracto gas-trointestinal (GI)	Alivio del dolor estomacal provocado por los ácidos gástricos	Protección inducida por los PL del GI por la reducción de las lesiones de las mucosas gástricas. Se reducen los típicos efectos secundarios de los analgésicos en el GI (AINES), probablemente debido a una mayor producción de PGE2 mucoso citoprotector.	[53]
Estrés y depresión	Reducción de los síntomas emociona-les relacionados con el estrés	Reducción de la producción de las hormonas del estrés tras ejercicios extenuantes y menos síntomas emocionales relacionados con el estrés.	[54]
Colitis ulce-rosa	Efecto protector y curativo en colitis ulcerosas inflamatorias	Se ha demostrado que el suplemento de PC protege y restaura el recubrimiento intestinal de la pared gastrointestinal.	[55]

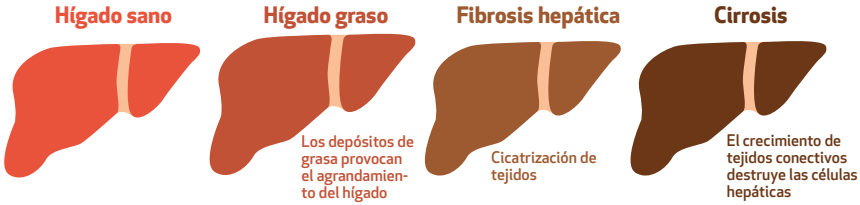
GI, tracto gastrointestinal; HDL, lipoproteína de alta densidad; LDL, lipoproteína de baja densidad; (AINES), analgésicos no esteroideos; PC, fosfatidilcolina; PGE2, prostaglandina E2; PL, fosfolípidos; TG, triglicéridos.

Durante un estudio en 700 niños con obesidad, se observó que el 15% (10% de niñas y 22% de niños) de los niños ya padecían de hígado graso [56]. En general, la prevalencia de hígado graso supuestamente no causado por el alcohol es de un 50% en los hombres obesos en EE. UU. [57]. Si bien el 45% de los diabéticos de Tipo 1 tienen hígado graso [58], hasta un 85% de diabéticos de Tipo 2 están afectados por dicha enfermedad [59, 60].

Entre los trastornos hepáticos *destaca el hígado graso por acumulación de grasa en las células en personas, por ejemplo, con sobrepeso, que tienen diabetes o que abusan del alcohol, lo que conduce a un agrandamiento del hígado. La cirrosis, inflamación y cicatrización del tejido hepático, puede deberse a una hepatitis o al consumo excesivo de alcohol, que también puede derivar en un cáncer. Los trastornos autoinmunes del hígado dañan las células hepáticas a causa de una cantidad anormalmente alta de células inmunes.*

Los suplementos completos de fosfolípidos, en contraste con los suplementos de ácidos grasos omega-3 y colina solamente, han demostrado su influencia en el metabolismo de la grasa hepática ya sea por afectar la generación de colesterol y de ácido biliar, la degradación de los ácidos grasos o la secreción de lipoproteínas del hígado [61]. Como se ha demostrado en animales, una dieta rica en fosfolípidos reduce el hígado graso al inhibir la absorción de grasa intestinal e influir en la actividad de las enzimas hepáticas que regulan el metabolismo de los lípidos. También se ha observado que los fosfolípidos alivian el daño hepático. Los suplementos de fosfolípidos pueden contrarrestar los niveles bajos de fosfolípidos en las membranas hepáticas, como ocurre, por ejemplo, después de ingerir alcohol. A este respecto, un estudio sobre la ingesta crónica de alcohol en babuinos a los que se les suministró etanol, o etanol con lecitina durante más de 6,5 años, demostró que la PC actúa como protección contra la fibrosis y la cirrosis [62]. Pero otras dolencias hepáti-

FASES DEL DAÑO HEPÁTICO



cas, como las infecciones víricas, también pueden beneficiarse de los suplementos de fosfolípidos para reducir la actividad patológica [63].

*La **acumulación de grasa** en el hígado no siempre produce síntomas que indiquen que algo no funciona bien. De hecho, el hígado graso aumenta silenciosamente el riesgo de padecer cardiopatías hasta 3 veces en hombres, 14 veces en mujeres y 10 veces en diabéticos de Tipo 1 [64].*

En la mayoría de los estudios realizados con fosfolípidos, no se incluían fosfolípidos que contuvieran omega-3, lo cual indicaba que todos los fosfolípidos en general tienen efectos beneficiosos. Sin embargo, en otros estudios se ha demostrado que los fosfolípidos que contienen ácidos grasos omega-3 tienen un efecto beneficioso más potente en los niveles de lípidos del hígado y plasma en comparación con los que no tienen omega-3 [65, 66].

En particular, Shirouchi y sus colegas llegaron a la conclusión, en un estudio con ratas, que la combinación de ácidos grasos omega-3 con fosfolípidos en comparación con los fosfolípidos únicamente del huevo puede aliviar mejor la esteatosis hepática a través de la supresión de la síntesis de ácidos grasos, la mejora de la degradación de los ácidos grasos y el aumento de los niveles de adiponectina en suero [66].

CEREBRO

Los fosfolípidos desempeñan un papel primordial en la función cerebral, cerca del 60% del peso del cerebro se compone de fosfolípidos. Los fosfolípidos se encuentran especialmente en dendritas y sinapsis, y se ha demostrado, en ensayos *in vitro*, que el crecimiento nervioso aumenta la demanda de fosfolípidos. El factor de crecimiento nervioso, una pequeña proteína que controla el crecimiento y el mantenimiento nervioso, también estimula la generación de fosfolípidos [67].

El cerebro produce una cantidad mínima de DHA de ácidos grasos omega-3, por lo que debe suministrarse a través de la sangre e importarse a través de la barrera hematoencefálica. Los fosfolípidos son de extrema importancia en el transporte de DHA, puesto que el transportador de DHA recientemente descubierto, Mfsd2a (Major facilitator super family domain containing 2a) solo acepta DHA si está unido a fosfolípidos, para ser exactos, a la liso-fosfatidilcolina [68]. Los ratones que han sido genéticamente modificados para que carezcan de este transportador tienen cantidades muy bajas de DHA en el cerebro, lo que conduce a la pérdida de células neuronales y a déficits cognitivos asociados a

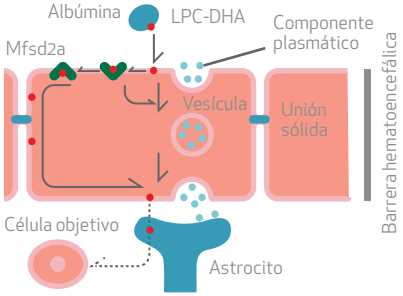
una grave ansiedad.

Además, las personas en las que se han detectado mutaciones de Mfsd2a presentan un crecimiento cerebral deficiente e incapacidad intelectual por la insuficiente absorción de lisofosfatidilcolina con DHA en el cerebro [69, 70].

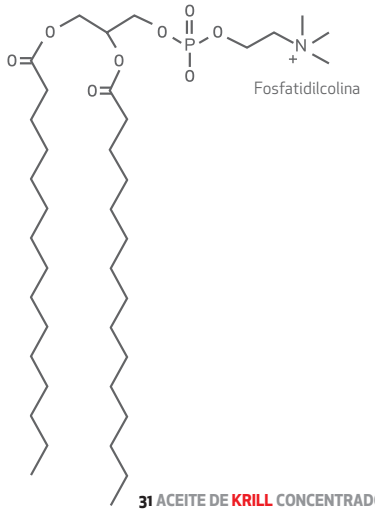
La lisofosfatidilcolina en combinación con DHA de la sangre es, por lo tanto, vital para un crecimiento y funcionamiento normal del cerebro.

***Las células** de los pequeños vasos sanguíneos que entran en el cerebro están fuertemente ligadas mediante sólidas uniones que forman la denominada barrera hematoencefálica para restringir el paso libre de moléculas. Esta condición actúa como protección, por ejemplo, contra la entrada de bacterias infecciosas en el cerebro. Incluso el DHA necesita un transportador especial que transportará el DHA únicamente cuando está ligado a la lisofosfatidilcolina.*

Pero no solo transportan el DHA de los fosfolípidos al cerebro, también suministran colina, un nutriente esencial [71] que supone cerca del 15% de la molécula de PC. Al igual que el DHA, la colina es importante para el desarrollo cerebral y la señalización nerviosa, y de ahí su influencia en la cognición [72]. Así, se observó una reducción del 47% en el riesgo de sufrir demencia en los ancianos con niveles de PC más elevados en sangre [73].



Mfsd2a transporta DHA a través de la barrera hematoencefálica

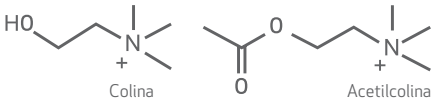


Colina

¿QUÉ ES LA COLINA?

La colina es un nutriente esencial similar a una vitamina fundamental para la función normal de las células.

ESTRUCTURAS QUÍMICAS DE MOLÉCULAS DE COLINA

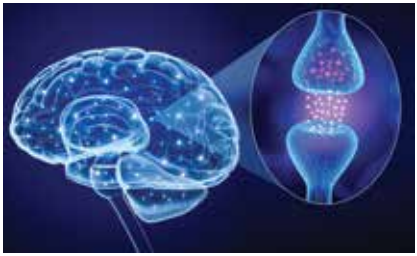


FUNCIONES DE LA COLINA EN EL CUERPO

La colina, como componente de la fosfatidilcolina, plasmalógeno de colina y esfingomielina, es el componente principal de las membranas celulares.

*El **95% de** la colina del organismo se encuentra en forma de fosfolípidos, como la fosfatidilcolina (PC).*

Los derivados de la colina son versátiles y realizan diversas funciones, por ejemplo, neurotransmisores (acetilcolina), señalización de membranas celulares (fosfolípidos), transporte de lípidos (lipoproteínas) y metabolismo del grupo metilo (reducción de homocisteína) [74]. Además, la colina es imprescindible para el desarrollo del cerebro y de la memoria de un feto [75] y para reducir el riesgo de defectos en el tubo neural [76]. Gran parte de la colina de la madre se transfiere al feto, de la que puede llegar a agotar las reservas de colina.



La colina es importante en la señalización nerviosa

SEÑALIZACIÓN NERVIOSA

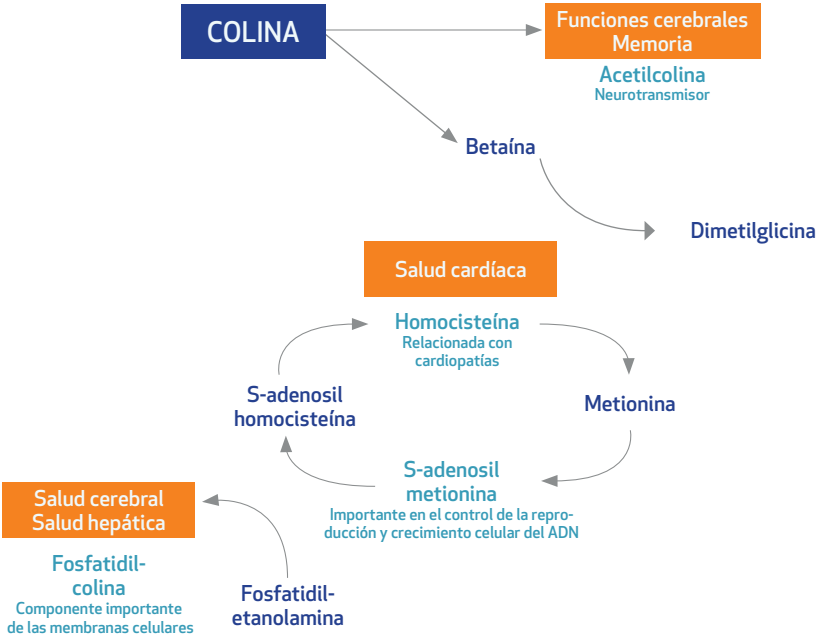
En el sistema nervioso, la colina se convierte en acetilcolina, un neurotransmisor. La acetilcolina es importante para el aprendizaje, la respiración, la memoria, el sueño y el metabolismo muscular. Si bien en el tejido cardíaco la acetilcolina tiene un efecto inhibidor y propicia la disminución de la frecuencia cardíaca, en el músculo esquelético tiene el efecto contrario.

SEÑALIZACIÓN CELULAR

La colina forma parte de los fosfolípidos fosfatidilcolina y esfingomielina. Son los precursores de los diglicéridos y de las ceramidas, que son las moléculas señalizadoras de lípidos en las células. Los portadores de lípidos pueden cruzar libremente las membranas y, por lo tanto, no se almacenan en las vesículas. Actúan localmente sobre los receptores y las enzimas para inducir una respuesta celular específica.

DONANTE DE METILO

La colina es necesaria para el metabolismo de los ácidos nucleicos y de los aminoácidos, y constituye una fuente importante de grupos metilo (-CH3) en la generación de S-adenosil metionina (SAMe). Hay hasta 50 reacciones químicas en los mamíferos que dependen del SAMe como donante de metilo [77]. Estas reacciones de metilación son importantes en la bio-



síntesis de los lípidos, en la regulación de las rutas metabólicas y en la detoxificación. Los cambios en la metilación del ADN, que afecta a la expresión genética, se han relacionado con el cáncer.

EQUILIBRIO DE AGUA

La colina se convierte en betaína, un osmorregulador, lo que significa que puede regular el volumen y el contenido de agua de las células [78]. Las células mantienen el equilibrio de los niveles de agua al permitir la entrada de iones, lo que facilita que el agua fluya y se mueva por las células. La betaína es un atrayente de agua orgánica, sobre todo en las células con alta presión osmótica como las renales o las intestinales.

La betaína también se usa para convertir la homocisteína, un factor de riesgo de cardiopatías, en metionina.

ABSORCIÓN DE SAL DE COLINA VS. FOSFATIDILCOLINA

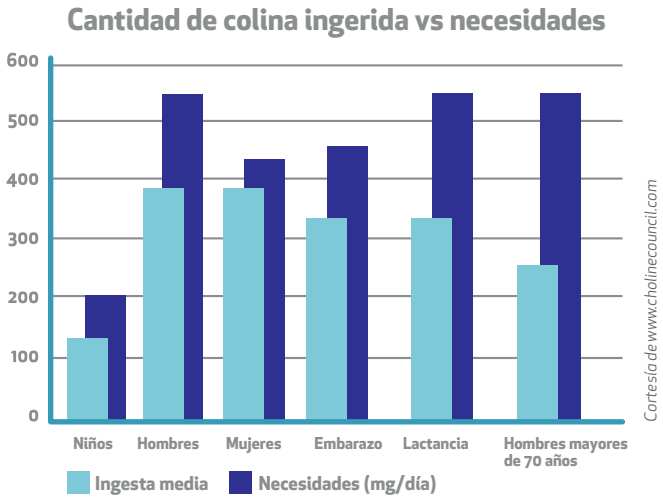
La colina de la dieta se absorbe a través de los transportadores de colina del intestino. La mayor parte de la colina se convierte en PC y se usa en las membranas celulares. El hígado puede reciclar la colina, y el intestino, los pulmones y los riñones envían la colina al cerebro y al hígado cuando se necesita.

La administración de colina aumenta significativamente la concentración de colina en sangre [79, 80]. Se ha observado que la colina en forma de PC es 12 veces más efectiva para aumentar la cantidad de colina en la sangre humana que la sal de colina [79,80]. Mientras que la sal de colina alcanza su máximo nivel a los 30 minutos (aumento del 86% y 4 horas para recuperar el nivel normal), la absorción de PC aumenta la colina un 265% y se tardan 12 horas en recuperar el nivel normal [80]. Se cree que el 60% de la colina de las sales orgánicas, como el cloruro de colina, el citrato de colina y el bitartrato de colina, se pierde durante la conversión en TMA por las bacterias intestinales [23]. En comparación, la PC de la dieta supone tres veces menos TMA [24].

DÉFICIT DE COLINA

El cuerpo produce una cantidad mínima de colina por sí solo; la mayor parte debe suministrarse a través de la dieta. La colina se encuentra en grandes cantidades en soja, huevos, hígado, carne de vacuno y leche, por ejemplo. Aunque se considera que la mayoría de las dietas proporcionan suficiente colina, hay personas con riesgo de tener déficit de colina. En particular, el estudio National Health and Nutrition Examination Survey de 2003-2004 llegó a la conclusión de que el 90% de la población americana no recibe el aporte adecuado de colina [1].

El **90%** de la población norteamericana no consume suficiente colina para garantizar un funcionamiento óptimo de las membranas, los neurotransmisores y la disponibilidad de donación de metilo.



El nivel adecuado de consumo de colina se estableció en 550 mg/día para hombres y 425 mg/día para mujeres para prevenir las afecciones hepáticas. Cuando la cantidad de colina no es suficiente para la formación de moléculas de PC, necesarias para la formación de las partículas VLDL, puede aparecer hígado graso ocasionado por el déficit de colina. Si se acumula grasa en el hígado, este puede llegar a desarrollar una patología. Un exceso de estrés oxidativo que dañe los lípidos y el ADN provoca la muerte celular y la inflamación, que podría evolucionar hacia una insuficiencia hepática terminal [81]. El déficit de colina también es el único déficit de nutrientes que puede evolucionar en cáncer.

La ***predisposición genética***, *el género y la edad son factores que influyen en las necesidades particulares de colina y debe procurarse un suministro adecuado de colina, puesto que su déficit está asociado a un aumento del riesgo de sufrir hígado graso, disfunción muscular, arterioesclerosis y afecciones neurológicas [82].*

LA COLINA EN LA SALUD Y EN LA ENFERMEDAD

Por sus numerosas y diversas funciones, no sorprende que el déficit de colina provoque enfermedades en los seres humanos. El funcionamiento de muchos

Los suplementos de colina pueden mejorar las funciones cerebrales

órganos, como el hígado, los músculos, los riñones, el páncreas y el cerebro, dependen de un aporte adecuado de colina.

CEREBRO

Se cree que el suplemento de colina, como precursor de la acetilcolina, mejora el funcionamiento del cerebro en personas con problemas de memoria por senilidad o por diversas patologías. De hecho, los pacientes con Alzheimer y Parkinson sufren una disminución de neuronas colinérgicas en la materia gris del prosencéfalo [83]. Las personas ancianas también sufren una disminución de neuronas colinérgicas y acetilcolinérgicas en el prosencéfalo [84]. Por otro lado, el suplemento de colina aumenta la cantidad de colina en sangre, lo que a su vez conlleva un incremento de los componentes que contienen colina en el cerebro [85]. No obstante, tras un análisis de toda la literatura disponible sobre ensayos con lecitina realizados en pacientes con Alzheimer, demencia por Parkinson y problemas

de memoria subjetiva, no se hallan beneficios claros en el rendimiento de la memoria en los casos de pacientes con Alzheimer y con demencia por Parkinson [86]. Sin embargo, las personas con problemas de memoria subjetiva sí experimentaron una mejoría significativa en uno de los estudios analizados [87]. Si bien el análisis global no corrobora el uso de lecitina para pacientes con demencia, las personas con problemas de memoria subjetiva podrían beneficiarse de los suplementos de lecitina.

La colina es importante para las contracciones musculares

DEPORTE

Una actividad física intensa es un desafío para la función celular, esencial para mantener un rendimiento deportivo óptimo. La formación excesiva de radicales y el sobreesfuerzo de los músculos durante los ejercicios de alta intensidad provocan inflamación. Se ha sugerido que el suplemento de fosfolípidos, como PC, puede ser beneficioso para los atletas de resistencia, debido a la colina [88]. De hecho, se observó una disminución de los niveles de colina en sangre en atletas de resistencia, como ciclistas y corredores [89]. El suplemento de PC aumenta sustancialmente los niveles de colina circulante; de hecho, es doce veces mejor que solo sales de colina [79].

Si durante el ejercicio el cuerpo dispone de suficiente colina, también se produce suficiente acetilcolina. Puesto que la acetilcolina es una molécula señalizadora para las contracciones musculares, el rendimiento deportivo puede optimizarse a través de los suplementos de PC.

*La **acetilcolina** es un neurotransmisor importante para las contracciones musculares, compuesto de colina. La colina libre disponible influye en la tasa de síntesis de la acetilcolina.*

Si los corredores de una maratón no reciben suplemento de colina, pueden experimentar una disminución del 40% del nivel de colina en sangre [16, 17], similar a la disminución de colina que se observa en los ciclistas [5, 18]. Además, un estudio con suplemento de lecitina demostró que la recuperación era más rápida después de un ensayo realizado en bicicleta estática en comparación con el grupo de control [26, 27].

***Durante un ejercicio intenso**, la colina libre disminuye, lo cual puede afectar a la liberación de acetilcolina y, por lo tanto, al rendimiento deportivo.*

Ácidos grasos omega-3

Los ácidos grasos omega-3 han desempeñado un papel esencial en la evolución y desarrollo de los seres humanos. Un punto de inflexión en la evolución de la inteligencia humana fue el cambio en la dieta: se pasó de consumir carne roja animal, principalmente entre los neandertales, a incluir mariscos costeros y recursos de las aguas dulces del interior [90]. Esto podría haber iniciado el crecimiento del cerebro hace unos dos millones de años.

¿QUÉ SON LOS ÁCIDOS GRASOS OMEGA-3?

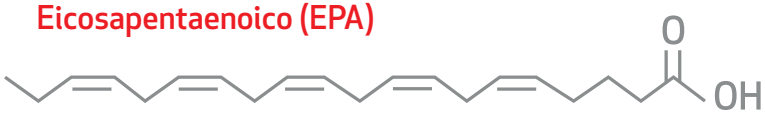
Los principales ácidos grasos omega-3 bioactivos, con extensa literatura, son el ácido eicosapentaenoico (EPA o 20:5n-3) y el ácido docosahexaenoico (DHA o 22:6n-3). El EPA se compone de 20 carbonos y 5 dobles enlaces, y pueden convertirse enzimáticamente en DHA. El DHA es la cadena de ácidos grasos más larga, con 22 carbonos y 6 dobles enlaces. Se llaman ácidos grasos omega-3 porque tienen su primer doble enlace en tres átomos de carbono del extremo de metilo. Como comparación, un ácido graso omega-6 tiene su primer doble enlace en 6 átomos de carbono del extremo de metilo.

FUNCIONES DE LOS ÁCIDOS GRASOS OMEGA-3

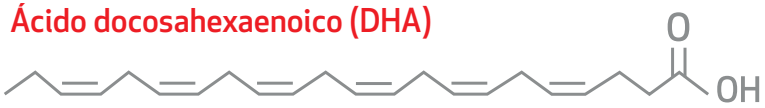
Aparte de constituir una fuente de energía nutricional, las funciones de los ácidos grasos omega-3 tienen una base molecular. De hecho, los ácidos grasos omega-3 tienen la capacidad de cambiar la composición y la función del ácido graso de la membrana, regular la transcripción genética y alterar las rutas metabólicas y de transducción de señales. Esto conlleva una gran cantidad de mecanismos que se

ÁCIDOS GRASOS OMEGA-3 POLIINSATURADOS DE CADENA LARGA

Eicosapentaenoico (EPA)



Ácido docosahexaenoico (DHA)



superponen e interactúan con complicadas redes metabólicas que mantienen el equilibrio del cuerpo.

MEMBRANAS

Lo más destacable de los ácidos grasos omega-3, además de los superabundantes ácidos grasos omega-6, es que son imprescindibles como bloques constructores de las estructuras de las membranas y del desarrollo, integridad y funcionamiento celular. La estructura flexible de los ácidos grasos omega-3 determina la elasticidad de las membranas. La elasticidad de las membranas es importante para el correcto funcionamiento de las proteínas membranosas como los receptores, los canales de iones, los transportadores y las enzimas. Un cambio en la elasticidad debido a la composición alterada de los ácidos grasos de las membranas modifica las actividades y los movimientos de dichas proteínas. También afecta en el modo como se transmiten las señales extracelulares desde los receptores a las redes de señalización intracelular, importante, por ejemplo, en las neuronas, las células cardíacas y las células secretoras de hormonas. Además, la permeabilidad de la membrana aumenta con el número de dobles enlaces presentes en las cadenas de ácidos grasos de los fosfolípidos de las membranas. La cantidad de ácidos grasos omega-3 que forman los fosfolípidos de las membranas puede modificarse a través de la dieta.

Los ácidos grasos omega-3 influyen en la expresión genética

TRANSCRIPCIÓN GENÉTICA Y ACTIVIDAD ENZIMÁTICA

Cuando los ácidos grasos omega-3 llegan a las células, pueden activar factores de transcripción que estimulan la expresión de determinados genes [91-94]. Esto significa que los ácidos grasos omega-3 influyen indirectamente en la producción de los productos genéticos funcionales (a menudo proteínas) de nuestras células. Los ácidos grasos omega-3 influyen, por lo tanto, en qué proteínas son las que se fabrican en una célula y, en definitiva, en cómo afecta al funcionamiento metabólico celular. Aún no se ha aclarado hasta qué punto EPA y DHA están involucrados específicamente en los diferentes factores de transcripción, pero al menos se han encontrado algunos indicadores de que existen preferencias en cuanto a qué ácidos grasos pueden regular

determinadas expresiones genéticas [91]. Sin embargo, los ácidos grasos omega-3 no solo pueden cambiar la expresión de los genes, también pueden modular las actividades enzimáticas enlazándose directamente a ellas [95, 96].

EICOSANOIDES

La relación de ácidos grasos de omega-6 y omega-3 es importante puesto que compiten por las mismas enzimas metabólicas que los convierten en eicosanoides (es decir, prostaglandinas, prostaciclinas, tromboxanos y leucotrienos). Los eicosanoides son compuestos parecidos a las hormonas, llamados hormonas celulares, que controlan funciones clave del cuerpo, como el sistema nervioso central, el sistema inmunitario y las inflamaciones.

Si bien las prostaglandinas, los leucotrienos y las lipoxinas desempeñan un papel regulador en las inflamaciones, los tromboxanos y las prostaciclinas son importantes para controlar las hemorragias. Las resolvinas y las protectinas, metabolitos de EPA y DHA, ayudan a reducir las respuestas inflamatorias [97].

En general, los eicosanoides de los ácidos grasos omega-3 son menos inflamatorios que los que proceden de los ácidos grasos omega-6. De ahí que una relación alterada con abundantes ácidos grasos omega-6 frente a ácidos grasos omega-3 y un aporte bajo de omega-3 en general decantará el equilibrio hacia la producción de eicosanoides proinflamatorios. Por lo tanto, sustituir el ácido araquidónico omega-6 por EPA o DHA puede conducir a un perfil eicosanoide con menos actividad inflamatoria, lo que disminuiría el riesgo de padecer enfermedades inflamatorias.

ENDOCANNABINOIDES

El sistema endocannabinoide se basa en la acción de los endocannabinoides (EC), que son hormonas compuestas por ácidos grasos omega-6. La unión de los EC con los receptores influye en la expresión de las proteínas en los órganos (por ejemplo, hígado, músculo esquelético, páncreas, intestino, huesos y tejido adiposo) y afecta a la actividad del sistema nervioso central. Es decir, pueden influir no solo en la actividad enzimática, sino también en el apetito, el equilibrio energético, el humor, la memoria, la percepción del dolor, la respuesta al estrés, la ansiedad, las funciones inmunitarias y los procesos reproductivos. Se cree que un sistema EC con sobreactividad propicia el aumento de la masa de grasa y varios marcadores de síndrome metabólico [98].

Las cantidades de EC que se fabrican dependen, definitivamente, de las cantidades de ácidos araquidónicos omega-6 disponibles en las membranas, que a su

vez dependen de las cantidades de ácidos araquidónicos que se ingieren. Un aumento del aporte de ácidos grasos de la familia omega-3 influye positivamente en la relación de ácidos grasos de omega-3 en omega-6 en la sangre y en los órganos. De esta forma, se incorpora menos ácido araquidónico en los fosfolípidos, lo que conlleva a una menor conversión de ácido araquidónico en EC. Así, los ácidos grasos de la dieta constituyen un medio para cambiar la composición de los ácidos grasos del organismo y, en consecuencia, de los niveles de EC, y en última instancia afectan a la actividad señalizadora de las membranas y al cambio del metabolismo energético (la ingesta de alimentos y el procesamiento de la energía).

DÉFICIT DE OMEGA-3

Para disfrutar de una óptima salud se necesitan ácidos grasos tanto omega-3 como omega-6. Sin embargo, considerando que la dieta occidental es muy generosa con los ácidos grasos omega-6 en comparación con los omega-3, el equilibrio entre los dos es muy desigual [99, 100]. La razón subyacente es el gran aumento de consumo de aceites vegetales ricos en ácidos grasos omega-6, que están presentes en el maíz, las semillas de girasol, las semillas de algodón y la soja, y en la carne procesada. Paralelamente, el consumo de pescado rico en omega-3 ha disminuido notablemente.

El cuerpo humano *ha evolucionado en un desequilibrio entre ácidos grasos omega-6 y omega-3. El buen funcionamiento de las células del cuerpo depende de una relación específica de estos ácidos grasos. Si se produce un desequilibrio, la salud se resiente, por eso no es de extrañar que las modernas dietas desequilibradas provoquen problemas de salud como cardiopatías, artritis, depresión y demencia.*

Actualmente, la relación entre omega-6 y omega-3 alcanza valores de hasta 10-20:1, cuando históricamente solo era de 1-2:1 [101]. Las recomendaciones actuales abogan por una relación de 5:1 [102]. En algunos estudios se indica que la relación óptima puede depender del tipo de enfermedad que se padezca [102]. Cuando se trata de una cardiopatía, una relación de 4:1 se vincula a una disminución del 70% de la mortalidad total. La proliferación de células rectales en pacientes con cáncer colorrectal disminuyó con una relación de 2,5:1, mientras que una relación de 2-3:1 suprimió la inflamación en pacientes con artritis reumatoide. Se necesita una relación de 5:1 para observar beneficios en pacientes con asma, mientras que una relación de 10:1 tendría efectos negativos.

La cantidad adecuada de omega-6 y el correcto equilibrio entre los ácidos grasos omega-6 y omega-3 es, por lo

tanto, esencial para la salud, ya que de lo contrario se producirán demasiadas moléculas proinflamatorias a partir de los ácidos grasos omega-6 que podrían provocar enfermedades.

La mayoría de las personas no sigue la recomendación de consumir ácidos grasos de pescado dos veces por semana, y apenas alcanza el aporte diario recomendado de EPA y DHA. Aunque el aporte diario recomendado varía mucho entre los diferentes países (1000 mg en Japón y Corea del Sur, 500 mg en Francia y 450 mg en Noruega), en la mayoría de los países se recomiendan 250 mg (Alemania, Austria, Bélgica, Dinamarca, Eslovaquia, Eslovenia, España, Finlandia, Grecia, Irlanda, Islandia, Italia, Luxemburgo, Países Bajos, Portugal, Reino Unido, República Checa, Suecia y Suiza). Si bien en Australia y Nueva Zelanda se recomiendan 160 mg de EPA/DHA al día, en otros países como Canadá, Hong Kong, Israel, Singapur, Taiwán y Estados Unidos no hay una recomendación oficial.

La mayoría de las personas *consumen una cantidad media de EPA y DHA por debajo del aporte diario óptimo de 250 mg que recomienda la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA), por lo que podrían obtener beneficios de un suplemento de omega-3.*

ÁCIDOS GRASOS OMEGA-3 EN LA SALUD Y EN LA ENFERMEDAD

Más de 20 000 estudios sobre EPA y DHA demuestran los beneficios sobre la salud de los ácidos grasos omega-3 [103, 104]. Mediante su influencia en la integridad de las membranas, la expresión genética, el equilibrio con los ácidos grasos omega-6 y la generación de eicosanoides y endocannabinoides, tienen la capacidad de modificar el riesgo de padecer cardiopatías, la respuesta inflamatoria, el equilibrio neurológico y psiquiátrico, la visión y otros muchos procesos del cuerpo [105-107].

CORAZÓN

Lo más destacable es la influencia de EPA y DHA en el riesgo cardiovascular, puesto que pueden modificar los triglicéridos en sangre, el colesterol HDL, la formación de placas de ateroma, la frecuencia cardíaca y las funciones musculares del corazón [108]. Gracias, por lo tanto, a la influencia de EPA y DHA, el riesgo de muerte por cardiopatías es menor. Además, un metaanálisis donde se resume toda la investigación disponible sobre la salud cardíaca halló una conexión entre los niveles de EPA y DHA y la reducción de la presión sanguínea (disminución de la presión sanguínea sistólica de 4,5 mm Hg y presión

sanguínea diastólica de 3 mm Hg, aproximadamente), sobre todo en personas con hipertensión [109].

***Una disminución** de 2 mm Hg de la presión sanguínea ya se considera importante porque se asocia a una reducción del 6% de mortalidad por apoplejía, del 4% de mortalidad por enfermedad coronaria y del 3% de mortalidad en general [110].*

CEREBRO

Se ha demostrado que los ácidos grasos omega-3 son esenciales para el desarrollo y el funcionamiento del cerebro y para la salud mental [111]. Las investigaciones indican que un mayor aporte de EPA y DHA supone un menor riesgo de padecer Alzheimer, pérdida cognitiva por envejecimiento, depresión, agresividad, etc. [112-114]. Los ácidos grasos omega-3 pueden mejorar la salud mental influyendo en la actividad del sistema nervioso, la memoria, los niveles de serotonina y dopamina, la neurotransmisión y la formación de sinapsis entre neuronas [115].

Se ha demostrado que el cerebro de las personas con niveles bajos de EPA y DHA es de menor tamaño, y que un volumen cerebral menor se correspondía a dos años de envejecimiento de la estructura encefálica en los participantes de un estudio que no sufrían demencia [116]. El DHA también estaba asociado a una mejor memoria visual, función ejecutiva y pensamiento abstracto. En general, un volumen cerebral menor está asociado a una disminución cognitiva y a demencia. A la edad de 30 años, el volumen cerebral ya empieza a disminuir debido al proceso normal de envejecimiento, pero lo hace al doble de velocidad si existe una demencia leve, lo que indica la necesidad de un aporte óptimo de omega-3 de por vida.

Además de su efecto positivo en la salud cardíaca y cerebral, el EPA y el DHA también se han relacionado con algunas cuestiones de salud, algunas de las cuales se enumeran en la Tabla 3.

Tabla 3: **Los beneficios sobre la salud de los ácidos grasos omega-3.**

Área de salud	Beneficio	Referencias
Salud cerebral	El DHA está presente en el cerebro en altas concentraciones y es importante en la función cognitiva (memoria y rendimiento del cerebro) y el comportamiento. Se han demostrado sus efectos en estos ámbitos: Humor Depresión Función cognitiva Estrés emocional Síntomas de TDAH Alzheimer Memoria Disminución cognitiva por envejecimiento Pensamientos suicidas y autolesivos	[117-121]
Cáncer	El omega-3 actúa como agente antiinflamatorio, principalmente en el cáncer de origen gastrointestinal.	[122.123]
Salud ocular	Se ha informado que los suplementos de omega-3 tienen un efecto positivo sobre la degeneración macular (una afección ocular grave relacionada con la edad que puede progresar hasta la ceguera) y el síndrome del ojo seco.	[124.125]
Salud cardíaca	Menor riesgo de cardiopatía por: ↓ colesterol ↓ triglicéridos ↓ crecimiento de placas ↓ arterioesclerosis ↓ presión sanguínea ↑ HDL ("colesterol bueno") ↑ índice omega-3	[126-129]
Enfermedades inflamatorias	Reducción de las respuestas inflamatorias en enfermedades como artritis reumatoide, enfermedades inflamatorias intestinales, lupus eritematoso sistémico y asma infantil. El efecto de los ácidos omega-3 se debe a la disminución de la producción de muchos mediadores proinflamatorios, como por ejemplo: ↓ Proteína C-reactiva ↓ Interleucina ↓ Prostaglandinas ↓ Necrosis tumoral factor alfa ↑ índice omega-3	[106, 130-132]
Trastornos metabólicos	Al disminuir los triglicéridos y los marcadores inflamatorios y mejorar la sensibilidad de la insulina, los ácidos omega-3 pueden influir en las patologías por hígado graso no causadas por el alcohol.	[133]
Salud cutánea	Mantenimiento de la salud cutánea a través del aumento de la hidratación, reduciendo la exposición al sol, el envejecimiento y el cáncer de piel gracias a sus efectos fotoprotectores	[134.135]
Salud ginecológica	Disminución del dolor menstrual	[136]

TDAH, trastorno de déficit de atención con hiperactividad; DHA, ácido docosahexaenoico; HDL, lipoproteína de alta densidad

Aceite de krill: Fosfolípidos, colina y ácidos grasos omega-3, todo en uno

¿POR QUÉ ACEITE DE KRILL?

Al margen de la creciente presión existente sobre la población de peces, para satisfacer la demanda global de ácidos grasos omega-3, se necesitan nuevos recursos que sean sostenibles. El aceite de krill es uno de esos recursos, sobre el que WWF-Noruega afirma de forma contundente: "La gestión del krill es sostenible."

Nina Jensen, directora general de WWF-Noruega: "WWF-Noruega y Aker BioMarine llevan colaborando desde 2008 para conseguir recursos para la gestión sostenible de los recursos de krill en la Antártida. Como resultado de esta colaboración y gracias a la certificación MSC (Marine Stewardship Council), Aker BioMarine ha comenzado a elaborar una extensa cartografía de las capturas incidentales de larvas de peces, y está trabajando junto con WWF-Noruega para documentar el conflicto/solapamiento potencial entre el sector pesquero y los depredadores terrestres. WWF-Noruega y Aker BioMarine también colaboran activamente con CCAMLR (Comisión para la Conservación de Recursos Vivos Marinos Antárticos) acerca de los problemas de sostenibilidad. Además, Aker BioMarine sigue siendo el participante más proactivo en el sector del krill y ha incorporado medidas voluntarias. Entre estas medidas destacan un exhaustivo despliegue de observadores y la elaboración de informes en tiempo real para garantizar en todo momento el carácter de sostenibilidad de este tipo de captura. Al permitir la presencia sin coste de científicos en las embarcaciones, también está haciendo una contribución a la ciencia y a la investigación. La pesca de krill lleva practicándose desde hace más

El krill vive en un entorno muy puro

de 30 años y las capturas se han mantenido relativamente estables y bajas. Sin embargo, WWF-Noruega muestra preocupación porque, si bien el límite de captura preventiva representa un límite de captura menor que el de la mayoría de las capturas pesqueras, puede dejar desprotegidos a los depredadores de krill en el ámbito local. Por eso es importante que los participantes del sector, como Aker BioMarine, se comprometan a seguir investigando para comprender el complejo ecosistema marino de la Antártida.

*El **MSC (Marine Stewardship Council)** es una organización internacional sin ánimo de lucro que dedica sus esfuerzos en preservar la salud de los productos del mar y su gestión, además de evaluar los efectos de la pesca en el ecosistema. La captura de krill de Aker BioMarine ha sido valorada por un equipo evaluador independiente que ha certificado que la captura está bien gestionada, que la salud de la población de krill es buena y que la captura de krill de Aker BioMarine es sostenible y tiene un impacto mínimo en el ecosistema.*

Aunque el aceite de krill procede de una fuente sostenible, se ha demostrado también su pureza a través de un extenso análisis para descartar la presencia de elementos contaminantes como dioxinas, furanos, PCB (bifenilos policlorados) similares a las dioxinas, pesticidas organoclorados, PBDE (polibromodifenil éteres), metales pesados, PAH (hidrocarburos aromáticos policíclicos), especies de arsénico, fluoruros, ácidos grasos trans y toxinas de algas marinas. La posición que el krill ocupa en el eslabón más bajo de la cadena alimentaria y su hábitat limpio impide la acumulación de estos contaminantes, que suelen encontrarse en la vida marina en eslabones más altos de la cadena alimentaria.

La calidad del aceite de krill se ha mejorado aún más mediante la reducción del contenido de TMA/TMAO y del contenido de sal, lo que confiere al aceite de krill concentrado un aroma y un sabor prácticamente imperceptibles. Se han aumentado las concentraciones de fosfolípidos, colina y ácidos grasos omega-3, proporcionando una combinación especial de estos importantes nutrientes en el aceite de krill concentrado.

ABSORCIÓN DEL ACEITE DE KRILL EN EL CUERPO

Crecen las evidencias de que los fosfolípidos constituyen una molécula de liberación más efectiva de ácidos grasos a los órganos que los triglicéridos [137-140]. Es de particular interés la acumulación de DHA en el cerebro, puesto que supone el

30-40% de los ácidos grasos de la materia gris del córtex, y está particularmente concentrado en las membranas simpáticas [141]. De hecho, en ensayos preclínicos, cuando se suministraron dosis únicas de DHA radiomarcado, la acumulación de DHA en el cerebro fue dos veces mayor al suministrarse DHA en forma de fosfolípidos que cuando se hacía en forma de triglicéridos [137,138].

*Los **ácidos grasos omega-3** procedentes del aceite de krill se transportan y se integran con eficacia en las membranas celulares porque están ligados a los fosfolípidos. Como parte de las membranas celulares, EPA y DHA tienen la capacidad de influir en la elasticidad de las membranas, en los procesos de señalización y en los parámetros metabólicos de la célula.*

EL ACEITE DE KRILL EN LA SALUD Y EN LA ENFERMEDAD

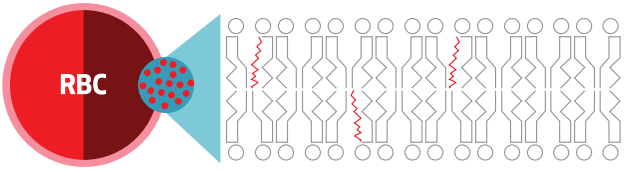
Se observó que los beneficios de los suplementos de aceite de krill, en estudios con animales, repercutían en algunos tipos de colitis ulcerosa [142], depresión [143], obesidad [144-149], infarto de miocardio [150], inflamación crónica [151], artritis reumatoide [152] y tolerancia a la glucosa [153]. Los aspectos más destacados de los estudios en seres humanos con aceite de krill incluyen beneficios en una gran variedad de parámetros que se resumen en la Tabla 4.

ÍNDICE OMEGA-3

El índice omega-3 se ha propuesto como nuevo biomarcador de riesgo cardiovascular y se define como el porcentaje de EPA y DHA en los ácidos grasos de los glóbulos rojos (RBC) [161].

Se ha demostrado que el estado estable, pero también el aumento de los niveles del índice omega-3 después del suplemento, se corresponden directamente con los niveles de EPA y DHA del tejido cardíaco humano [132, 162, 163]. En contraste con los índices de ácidos grasos plasmáticos que revelan la ingesta de omega-3 a corto plazo [164], se cree

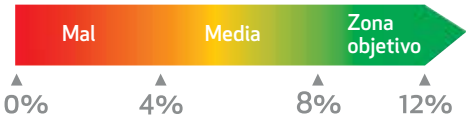
ZONAS OBJETIVO PARA EL ÍNDICE OMEGA-3



Existen 64 ácidos grasos en este modelo de membrana, 3 de ellos son EPA y DHA.
Índice OMEGA-3 = 3/64 = 4,6%

que el índice omega-3 refleja los niveles globales de EPA y DHA en tejidos y, por lo tanto, el estado de salud de una persona. Un índice omega-3 del 8% o más se considera óptimo [165], mientras que un índice omega-3 bajo indica un mayor riesgo de muerte cardíaca súbita.

ZONAS OBJETIVO PARA EL ÍNDICE OMEGA-3



Dado que el aumento de los niveles de EPA y DHA se relaciona con la muerte cardíaca súbita [166], los investigadores se han dedicado recientemente a estudiar el aceite de krill para averiguar si puede aumentar los niveles de RBC omega-3. En un estudio clínico no publicado, un grupo de voluntarios sanos tomó 2 gramos de aceite de krill Superba™ durante 8 semanas o 2 gramos de un aceite de pescado enriquecido con omega-3. El objetivo del estudio era comparar la li-

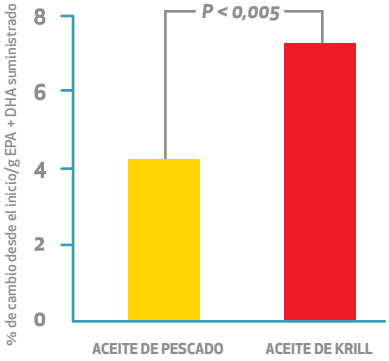
Tabla 4: **Beneficios del aceite de krill en estudios clínicos.**

Parámetros	Explicación	Efectos del aceite de krill	Referencias
Síntomas del TDAH	Trastorno de déficit de atención con hiperactividad; un trastorno psiquiátrico neuroevolutivo que se caracteriza por déficit de atención, hiperactividad e impulsividad.	↑ Mejora del rendimiento y capacidades diarias en los niños	Datos no publicados
Caquexia	Pérdida de masa corporal que no puede revertirse a través de la alimentación (pacientes con cáncer) y se caracteriza por anorexia, desgaste muscular y trastorno del perfil lipídico.	↑ Mejora los lípidos en sangre en pacientes con cáncer avanzado con caquexia (reducción de TG, aumento de HDL, reducción de LDL). Normalización de los parámetros del sistema endocannabinoideo y reducción de los marcadores inflamatorios	Datos no publicados
CRP	Proteína C-reactiva; los niveles de CRP en sangre aumentan como respuesta a la inflamación.	↓ Reducción de CRP, inflamación y otros síntomas artríticos (puntuación WOMAC)	[155]

Endocannabinoides	Moléculas de señalización lipídica compuestas por ácidos grasos omega-6 involucradas en una variedad de procesos psicológicos como el apetito, la sensibilidad al dolor, el estado de ánimo y la memoria. Las personas obesas tienen un sistema endocannabinoide sobreactivado.	↓ Reducción de los endocannabinoides en personas obesas	[156]
HDL	Lipoproteína de alta densidad; el "colesterol bueno" ya que elimina el exceso de colesterol en sangre y lo reconduce hacia el hígado para otros usos.	↑ Aumento de HDL (> 50%) en sujetos con niveles altos de grasa en sangre. Mejora de la relación HDL/TG en sujetos sanos	[157.158]
Función inmunitaria	Los periodos de entrenamiento prolongados pueden provocar una regulación a la baja del sistema inmunitario al disminuir las células asesinas naturales (NK) (primera línea de defensa frente a bacterias y virus, por ejemplo), y las interleucinas-2 (IL-2), moléculas señalizadoras en la respuesta inmunitaria.	↑ Aumento de la función inmunitaria después de realizar ejercicio intenso al elevar los niveles de células NK y IL-2 ↓ Disminución de los daños oxidativos en los glóbulos rojos durante la recuperación del equipo de remo nacional	[22,23]
Inflamación	La artritis es una enfermedad autoinmune que se caracteriza por inflamación general, dolor e inflamación en las articulaciones.	↓ Disminución de la inflamación en sujetos con síntomas de artritis	[155]
LDL	Lipoproteína de baja densidad; LDL se denomina a menudo "colesterol malo", ya que recoge el colesterol y la grasa del hígado y lo libera en las paredes arteriales provocando arterioesclerosis (endurecimiento de las arterias), lo que aumenta el riesgo a padecer cardiopatías.	↓ Disminución del LDL o valores sin cambios	[157.158]

Índice omega-3	Porcentaje de EPA y DHA en los glóbulos rojos. Se correlaciona con la cantidad de EPA y DHA en otros tejidos. Un índice omega-3 bajo se asocia a un mayor riesgo de cardiopatías.	↑ Aumento significativo del índice omega-3	[127.159]
Síntomas del SPM	Síndrome premenstrual; el síndrome SPM puede tener una asociación inflamatoria.	↓ Disminución significativa de los síntomas físicos y emocionales relacionados con el SPM, que se evalúa en base a sensibilidad mamaria, estrés, irritabilidad, depresión, dolor en las articulaciones, hinchazón, edema, dolor abdominal y aumento de peso ↓ Disminución significativa de dosis de analgésicos que se emplean para los calambres dolorosos	[160]
Triglicéridos	Molécula lipídica compuesta por glicerol con tres ácidos grasos ligados. Los ácidos grasos pueden ser saturados o insaturados.	↓ Disminución significativa de triglicéridos en sangre	[157-159]

TDAH, trastorno de déficit de atención con hiperactividad; CRP, proteína C-reactiva; DHA, ácido docosahexaenoico; EPA, ácido eicosapentaenoico; HDL, lipoproteína de alta densidad; IL-2, interleucina-2; LDL, lipoproteína de baja densidad; NK, célula asesina natural; SPM, síndrome premenstrual; TG, triglicérido; WOMAC, Índice de artritis de las universidades Western Ontario y McMaster



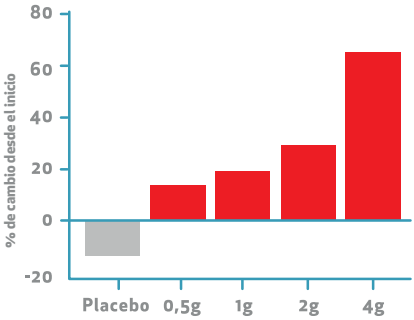
Los receptores de aceite de krill aumentaron su índice omega-3 un 70 %

beración de ácidos grasos omega-3, PL frente a TG, para comprobar si la forma molecular influye en el aumento del índice omega-3. Los resultados del estudio demostraron que el aceite de krill aumentó el índice omega-3 en una proporción significativamente mayor que el aceite de pescado, después de tan solo 8 semanas de ingesta del suplemento. De hecho, el aceite de krill aumentó el índice omega-3 cerca del 70% más que el aceite de pescado al final del estudio y después de ajustar la dosis entre los dos grupos de tratamiento.

Estos resultados concuerdan con los de otro estudio, en el que se investigó el efecto de la ingesta diaria de aceite de krill Superba™ durante 12 semanas en voluntarios con niveles de triglicéridos en sangre en el límite "máximo" o en un límite "alto" [159]. Los triglicéridos desempeñan un papel importante en el metabolismo lipídico y son un biomarcador central del riesgo de cardiopatía [167].

En este estudio, se dividió a un total de 300 voluntarios en cinco grupos y se les suministró un suplemento de aceite de krill en las cantidades de 0,5, 1, 2 o 4 gramos al día, o placebo (aceite de oliva). Los valores de triglicéridos en sangre de las personas incluidas en el estudio oscilaban entre 150 y 499 mg/dL. Los lípidos en sangre se calcularon al inicio, a las 6 semanas y a las 12 semanas de tratamiento.

En comparación con los voluntarios del grupo placebo, los que recibieron aceite de krill experimentaron una disminución estadísticamente significativa del 10% en los triglicéridos en suero. Además, los niveles de colesterol LDL no aumentaron en los grupos de aceite de krill en comparación con el grupo placebo, un hallazgo importante teniendo en cuenta el aumento del colesterol LDL observado en algunos ensayos con aceite



% de aumento en el índice de omega-3 desde el inicio tras 12 semanas de tratamiento

de pescado [159]. Asimismo, los sujetos que tomaron 4 gramos de aceite de krill al día aumentaron su índice omega-3 de un 3,7% a un 6,3%. Se han asociado aumentos comparables de índice omega-3 con un menor riesgo de sufrir muerte cardíaca súbita en estudios anteriores (en un estudio prospectivo de cohortes, cerca del 80% [168], y en un estudio de caso-control, del 90% [169]).

Por lo tanto, las ventajas del aceite de krill parecen evidentes cuando se trata del aumento del índice omega-3 de una persona. Lo más destacable es que los estudios mencionados muestran que el aceite de krill eleva con más eficacia el índice omega-3 en comparación con el aceite de pescado, incluso teniendo en cuenta que el aceite de krill libera menos cantidad de EPA y DHA por gramo en comparación con el aceite de pescado. Se han demostrado claros beneficios para la salud, en particular para la salud del corazón, aumentando el índice omega-3 más del 8%.

CONCLUSIÓN

Mientras que el aceite de krill Superba™ ha demostrado sus beneficios para la salud en numerosos estudios, el nuevo concentrado de aceite de krill es aún más prometedor, especialmente en relación con problemas de salud que se caracterizan por el déficit de fosfolípidos o colina. Se observan niveles reducidos de fosfolípidos y de colina en, por ejemplo, trastornos hepáticos y cerebrales, cardiopatías, inflamación intestinal, enfermedades pulmonares y cutáneas, o después de un ejercicio intenso.

Los suplementos de aceite de krill pueden ayudar a curar las membranas y a optimizar el estado de los ácidos grasos omega-3, los fosfolípidos y la colina en el cuerpo. El conjunto de ventajas del aceite de krill al liberar simultáneamente ácidos grasos omega-3, fosfolípidos y colina aporta un punto de vista único en el mercado del omega-3. Sin embargo, serán necesarios más estudios para averiguar cuánta cantidad de cada componente beneficia a la salud del ser humano.

RECONOCIMIENTOS

Agradezco enormemente la ayuda de Gunhild Yksnøy y de Michel Lockhart en el proceso de edición, y a todos los que han intervenido en la revisión del texto. Un agradecimiento especial a Tove Julie Evjen y a Wenche Rasch por su contribución en las tablas.

REFERENCIAS

1. Jensen, H.H.; Batres-Marquez, S.P.; Carriquiry, A.; Schalinske, K.L. Choline in the diets of the us population: Nhanes, 2003-2004. *FASEB J* **2007**, 21, LB46.

2. Shaikh, N.A.; Yantha, J.; Shaikh, S.; Rowe, W.; Laidlaw, M.; Cockerline, C.; Ali, A.; Holub, B.; Jackowski, G. Efficacy of a unique omega-3 formulation on the correction of nutritional deficiency and its effects on cardiovascular disease risk factors in a randomized controlled vascazen((r)) reveal trial. *Mol Cell Biochem* **2014**, *396*, 9-22.

3. Spiridonov, V.; Casanova, B. Order euphausiacea dana, 1852. In: F. R. Schram & j. C. Von vaupel klein (eds.), treatise on zoology - anatomy, taxonomy, biology - the crustacea. **2010**, *9A*, 5-82.

4. Everson, I. Introducing krill. In: Krill: Biology, ecology and fisheries – (i. Everson, ed.) fish and aquatic resources, series 6. Blackwell science, oxford:. **2000**, 1-7.

5. Macauley, M.C.; English, T.S.; Mathisen, O.E. Acoustic characterisation of swarms of antarctic krill (euphausia superba) from elephant island and bransfield strait. *J Crustacean Biol* **1984**, 1, 16-44.

6. Anheller, J.E.; Hellgren, L.; Karlstam, B.; Vincent, J. Biochemical and biological profile of a new enzyme preparation from antarctic krill (e. Superba) suitable for debridement of ulcerative lesions. *Archives of dermatological research* **1989**, *281*, 105-110.

7. Tomo, A. Observations on krill shoals luminescence on surface level and the accompanying fauna. - in: S. B. Schnack (ed.), on the biology of krill *euphausia superba. Ber. Polarforsch* **1983**, *4*, 196-198.

8. Kils, U. Swimming behaviour, swimmimg performance and energy balance of antarctic krill *euphausia superba. Biomass Sci Ser* **1982**, *3*, 1-121.

9. Siegel, V. Krill (euphausiacea) life history and aspects of population dynamics. *Can J Fish Aquat Sci* **2000**, *57*, 130-150.

10. Shin, C.; Nicol, S. Using the relationship between eye diameter and body length to detect the effects of long-term starvation on antarctic krill *euphausia superba. Marine Ecology Progres Series* **2002**, *239*, 157-167.

11. Camera, E.; Mastrofrancesco, A.; Fabbri, C.; Daubrawa, F.; Picardo, M.; Sies, H.; Stahl, W. Astaxanthin, canthaxanthin and beta-carotene differently affect uva-induced oxidative damage and expression of oxidative stress-responsive enzymes. *Experimental dermatology* **2009**, *18*, 222-231.

12. Kidd, P. Astaxanthin, cell membrane nutrient with diverse clinical benefits and anti-aging potential. *Altern Med Rev* **2011**, *16*, 355-364.

13. Guerin, M.; Huntley, M.E.; Olaizola, M. Haematococcus astaxanthin: Applications for human health and nutrition. *Trends in biotechnology* **2003**, *21*, 210-216.

14. Burri, L.; Hoem, N.; Banni, S.; Berge, K. Review. Marine omega-3 phospholipids: Metabolism and biological activities. *Int J Mol Sci* **2012**, *13*, 15401-15419.

15. Ramprasath, V.R.; Eyal, I.; Zchut, S.; Shafat, I.; Jones, P.J. Supplementation of krill oil with high phospholipid content increases sum of epa and dha in erythrocytes compared with low phospholipid krill oil. *Lipids Health Dis* **2015**, *14*, 142.

16. Harris, W.S.; Varvel, S.A.; Pottala, J.V.; Warnick, G.R.; McConnell, J.P. Comparative effects of an acute dose of fish oil on omega-3 fatty acid lev-

els in red blood cells versus plasma: Implications for clinical utility. *J Clin Lipidol* **2013**, *7*, 433-440.

17. Nieman, D.C.; Ahle, J.C.; Henson, D.A.; Warren, B.J.; Suttles, J.; Davis, J.M.; Buckley, K.S.; Simandle, S.; Butterworth, D.E.; Fagoaga, O.R., *et al.* Indomethacin does not alter natural killer cell response to 2.5 h of running. *Journal of applied physiology* **1995**, *79*, 748-755.

18. Simopoulos, A.P. Omega-3 fatty acids and athletics. *Curr Sports Med Rep* **2007**, *6*, 230-236.

19. von Schacky, C.; Kemper, M.; Haslbauer, R.; Halle, M. Low omega-3 index in 106 german elite winter endurance athletes: A pilot study. *International journal of sport nutrition and exercise metabolism* **2014**, *24*, 559-564.

20. von Schacky, C. The omega-3 index as a risk factor for cardiovascular diseases. *Prostaglandins & other lipid mediators* **2011**.

21. Peoples, G.E.; McLennan, P.L.; Howe, P.R.; Groeller, H. Fish oil reduces heart rate and oxygen consumption during exercise. *Journal of cardiovascular pharmacology* **2008**, *52*, 540-547.

22. Da Boit, M.; Mastalurova, I.; Brazaite, G.; McGovern, N.; Thompson, K.; Gray, S.R. The effect of krill oil supplementation on exercise performance and markers of immune function. *PLoS One* **2015**, *10*, e0139174.

23. Skarpańska-Stejnborn, A.; Pilaczyńska-Szcześniak, L.; Basta, P.; Foriasz, J.; Arlet, J. Effects of supplementation with neptune krill oil (euphasia superba) on selected redox parameters and proinflammatory markers in athletes during exhaustive exercise. *J Human Kinetics* **2010**, *25*, 49-57.

24. Haruta, Y.; Kato, K.; Yoshioka, T. Dietary phospholipid concentrate from bovine milk improves epidermal function in hairless mice. *Biosci Biotechnol Biochem* **2008**, *72*, 2151-2157.

25. Prottey, C.; Hartop, P.J.; Press, M. Correction of the cutaneous manifestations of essential fatty acid deficiency in man by application of sunflower-seed oil to the skin. *The Journal of investigative dermatology* **1975**, *64*, 228-234.

26. Lee, Y.; Je, Y.J.; Lee, S.S.; Li, Z.J.; Choi, D.K.; Kwon, Y.B.; Sohn, K.C.; Im, M.; Seo, Y.J.; Lee, J.H. Changes in transepidermal water loss and skin hydration according to expression of aquaporin-3 in psoriasis. *Ann Dermatol* **2012**, *24*, 168-174.

27. Chapkin, R.S.; Ziboh, V.A.; Marcelo, C.L.; Voorhees, J.J. Metabolism of essential fatty acids by human epidermal enzyme preparations: Evidence of chain elongation. *J Lipid Res* **1986**, *27*, 945-954.

28. Rhodes, L.E.; Shahbakhti, H.; Azurdia, R.M.; Moison, R.M.; Steenwinkel, M.J.; Homburg, M.I.; Dean, M.P.; McArdle, F.; Beijersbergen van Henegouwen, G.M.; Epe, B., et al. Effect of eicosapentaenoic acid, an omega-3 polyunsaturated fatty acid, on uvr-related cancer risk in humans. An assessment of early genotoxic markers. *Carcinogenesis* **2003**, *24*, 919-925.

29. Herslof, B.; Olsson, U.; Tingvall, P. Characterization of lecithins and phospholipids by hplc with light scattering detection. *Phospholipids, Biochemical, Pharmaceutical and Analytical Considerations, Hanin, I. and Pepeu, G., Plenum Press, New York* **1990**, 295-298.

30. Medicamenta, iv edn. *Cooperativa Farmaceutica, Milano* **1933**, 2122-2126.

31. EFSA. Scientific opinion on the substantiation of health claims related to phosphorus and function of cell membranes, energy-yielding metabolism and maintenance of bone and teeth

The EFSA Journal **2009**, *7*, 1219-1236.

32. Shinitsky, M. Membrane fluidity and cellular functions. *Physiology of membrane fluidity, CRC Press, Boca Raton FL* **1984**, 1045-1049.

33. Laggner, P. Life - as a matter of fat - the emerging science of lipidomics edited by ole g. Mouritsen. *Eur J Lipid Sci Technol* **2007**, *109*, 1237.

34. Kosicek, M.; Hecimovic, S. Phospholipids and alzheimer's disease: Alterations, mechanisms and potential biomarkers. *Int J Mol Sci* **2013**, *14*, 1310-1322.

35. Sacks, F.M.; Expert Group on, H.D.L.C. The role of high-density lipoprotein (hdl) cholesterol in the prevention and treatment of coronary heart disease: Expert group recommendations. *Am J Cardiol* **2002**, *90*, 139-143.

36. Grundy, S.M. Absorption and metabolism of dietary cholesterol. *Annu Rev Nutr* **1983**, *3*, 71-96.

37. Rampone, A.J. The effects of bile salt and raw bile on the intestinal absorption of micellar fatty acid in the rat in vitro. *The Journal of physiology* **1972**, *222*, 679-690.

38. Beil, F.U.; Grundy, S.M. Studies on plasma lipoproteins during absorption of exogenous lecithin in man. *J Lipid Res* **1980**, *21*, 525-536.

39. Greten, H.; Raetzer, H.; Stiehl, A.; Schettler, G. The effect of polyunsaturated phosphatidylcholine on plasma lipids and fecal sterol excretion. *Atherosclerosis* **1980**, *36*, 81-88.

40. Kesaniemi, Y.A.; Grundy, S.M. Effects of dietary polyenylphosphatidylcholine on metabolism of cholesterol and triglycerides in hypertriglyceridemic patients. *Am J Clin Nutr* **1986**, *43*, 98-107.

41. Cohn, J.S.; Kamili, A.; Wat, E.; Chung, R.W.; Tandy, S. Dietary phospholipids and intestinal cholesterol absorption. *Nutrients* **2010**, *2*, 116-127.

42. Weihrauch, J.L.; Son, Y.S. The phospholipid content of foods. *JAOCS* **1983**, *60*, 1971-1978.

43. Duttaroy, A.K. Phospholipid technology and applications. *The oily press lipid library - edited by FD Gunstone, PJ Barnes & Associates, Bridgewater, England 22*, 153-167.

44. Kuellenberg, D.; Taylor, L.A.; Schneider, M.; Massing, U. Health effects of dietary phospholipids. *Lipids in health and disease* **2012**, *11*, 3.

45. Sahebkar, A. Fat lowers fat: Purified phospholipids as emerging therapies for dyslipidemia. *Biochim Biophys Acta* **2013**, *1831*, 887-893

46. Eshiginia, S.; Gapparov, M.M.; Soto, K. Influence of phospholipids on efficiency of dietary therapy and parameters of lipids metabolism in patients with hypertension. *Vopr Pitan* **2005**, *74*, 28-31.

47. Polichetti, E.; Janisson, A.; Iovanna, C.; Portuga, I.H.; Mekki, N.; Lorec, A.M.; Pauli, A.M.; Luna, A.; Lairon, D.; Droitte, P.L. Stimulation of the apo ai-high density lipoprotein system by dietary soyabean lecithin in humans - a new substrate for the measurement of lecithin:Cholesterol acyltransferaseactivity. *Journal of Nutritional Biochemistry* **1998**, *9*, 659-666.

48. Wojcicki, J.; Pawlik, A.; Samochowiec, L.; Kaldonska, M.; Mysliwiec, Z. Clinical evaluation of lecithin as a lipid-lowering agent. *Phytotherapy Research* **2006**, *9*, 597-599.

49. Jannace, P.W.; Lerman, R.H.; Santos, J.I.; Vitale, J.J. Effects of oral soy phosphatidylcholine on phagocytosis, arachidonate concentrations, and killing by human polymorphonuclear leukocytes.

Am J Clin Nutr **1992**, *56*, 599-603.

50. Zeisel, S.H. Nutritional importance of choline for brain development. *J Am Coll Nutr* **2004**, **23**, 621S-626S.

51. Gundermann, K.J.; Kuenker, A.; Kuntz, E.; Drozdzik, M. Activity of essential phospholipids (epl) from soybean in liver diseases. *Pharmacol Rep* 2011, **63**, 643-659.

52. Monteleone, P.; Beinat, L.; Tanzillo, C.; Maj, M.; Kemali, D. Effects of phosphatidylserine on the neuroendocrine response to physical stress in humans. *Neuroendocrinology* **1990**, *52*, 243-248.

53. Leyck, S.; Dereu, N.; Etschenberg, E.; Ghyczy, M.; Graf, E.; Winkelmann, J.; Parnham, M.J. Improvement of the gastric tolerance of non-steroidal anti-inflammatory drugs by polyene phosphatidylcholine (phospholipon 100). *Eur J Pharmacol* **1985**, *117*, 35-42.

54. Benton, D.; Donohoe, R.T.; Sillance, B.; Nabb, S. The influence of phosphatidylserine supplementation on mood and heart rate when faced with an acute stressor. *Nutr Neurosci* 2001, *4*, 169-178.

55. Ehehalt, R.; Braun, A.; Karner, M.; Fullekrug, J.; Stremmel, W. Phosphatidylcholine as a constituent in the colonic mucosal barrier--physiological and clinical relevance. *Biochim Biophys Acta* **2010,** *1801*, 983-993.

56. Gupta, R.; Bhangoo, A.; Matthews, N.A.; Anhalt, H.; Matta, Y.; Lamichhane, B.; Malik, S.; Narwal, S.; Wetzler, G.; Ten, S. The prevalence of non-alcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome in obese children. *J Pediatr Endocrinol Metab* **2011**, *24*, 907-911.

57. Welsh, J.A.; Karpen, S.; Vos, M.B. Increasing prevalence of nonalcoholic fatty liver disease among united states adolescents, 1988-1994 to 2007-2010. *The Journal of pediatrics* **2013**, *162*, 496-500.

58. Targher, G.; Bertolini, L.; Padovani, R.; Rodella, S.; Zoppini, G.; Pichiri, I.; Sorgato, C.; Zenari, L.; Bonora, E. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease and its association with cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *J Hepatol* **2010**, 53, 713-718.

59. Leite, N.C.; Salles, G.F.; Araujo, A.L.; Villela-Nogueira, C.A.; Cardoso, C.R. Prevalence and associated factors of non-alcoholic fatty liver disease in patients with type-2 diabetes mellitus. *Liver Int* **2009**, *29*, 113-119.

60. Prashanth, M.; Ganesh, H.K.; Vima, M.V.; John, M.; Bandgar, T.; Joshi, S.R.; Shah, S.R.; Rathi, P.M.; Joshi, A.S.; Thakkar, H., et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Assoc Physicians India* **2009**, *57*, 205-210.

61. Yang, F.; Ma, M.; Xu, J.; Yu, X.; Qiu, N. An egg-enriched diet attenuates plasma lipids and mediates cholesterol metabolism of high-cholesterol fed rats. *Lipids* **2012**, *47*, 269-277.

62. Lieber, C.S.; Robins, S.J.; Li, J.; DeCarli, L.M.; Mak, K.M.; Fasulo, J.M.; Leo, M.A. Phosphatidylcholine protects against fibrosis and cirrhosis in the baboon. *Gastroenterology* **1994**, *106*, 152-159.

63. Jenkins, P.J.; Portmann, B.P.; Eddleston, A.L.; Williams, R. Use of polyunsaturated phosphatidyl choline in hbsag negative chronic active hepatitis: Results of prospective double-blind controlled trial. *Liver* **1982**, 2, 77-81.

64. Hamaguchi, M.; Kojima, T.; Takeda, N.; Nagata, C.; Takeda, J.; Sarui, H.; Kawahito, Y.; Yoshida, N.; Suetsugu, A.; Kato, T., et al. Nonalcoholic fatty liver disease is a novel predictor of cardiovascular disease. *World J Gastroenterol* **2007**, *13*,

1579-1584.

65. Dasgupta, S.; Bhattacharyya, D.K. Dietary effect of eicosapentaenoic acid (epa) containing soyphospholipid. *J Oleo Sci* **2007**, *56*, 563-568.

66. Shirouchi, B.; Nagao, K.; Inoue, N.; Ohkubo, T.; Hibino, H.; Yanagita, T. Effect of dietary omega-3 phosphatidylcholine on obesity-related disorders in obese otsuka long-evans tokushima fatty rats. *J Agric Food Chem* **2007**, *55*, 7170-7176.

67. Carter, J.M.; Demizieux, L.; Campenot, R.B.; Vance, D.E.; Vance, J.E. Phosphatidylcholine biosynthesis via ctp:Phosphocholine cytidylyltransferase 2 facilitates neurite outgrowth and branching. *J Biol Chem* **2008**, *283*, 202-212.

68. Nguyen, L.N.; Ma, D.; Shui, G.; Wong, P.; Cazenave-Gassiot, A.; Zhang, X.; Wenk, M.R.; Goh, E.L.; Silver, D.L. Mfsd2a is a transporter for the essential omega-3 fatty acid docosahexaenoic acid. *Nature* **2014**, *509*, 503-506.

69. Alakbarzade, V.; Hameed, A.; Quek, D.Q.; Chioza, B.A.; Baple, E.L.; Cazenave-Gassiot, A.; Nguyen, L.N.; Wenk, M.R.; Ahmad, A.Q.; Sreekantan-Nair, A., et al. A partially inactivating mutation in the sodium-dependent lysophosphatidylcholine transporter mfsd2a causes a non-lethal microcephaly syndrome. *Nat Genet* **2015**, *47*, 814-817.

70. Guemez-Gamboa, A.; Nguyen, L.N.; Yang, H.; Zaki, M.S.; Kara, M.; Ben-Omran, T.; Akizu, N.; Rosti, R.O.; Rosti, B.; Scott, E., et al. Inactivating mutations in mfsd2a, required for omega-3 fatty acid transport in brain, cause a lethal microcephaly syndrome. *Nat Genet* **2015**, *47*, 809-813.

71. IOM. Dietary reference intakes for thiamin, riboflavin, niacin, vitamin b6, folate, vitamin b12, pantothenic acid, biotin and choline. National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, E., Ed. The National Academy Press Washington, D.C., **1998**.

72. Zeisel, S.H. Choline: Critical role during fetal development and dietary requirements in adults. *Annual review of nutrition* **2006**, *26*, 229-250.

73. Schaefer, E.J.; Bongard, V.; Beiser, A.S.; Lamon-Fava, S.; Robins, S.J.; Au, R.; Tucker, K.L.; Kyle, D.J.; Wilson, P.W.; Wolf, P.A. Plasma phosphatidylcholine docosahexaenoic acid content and risk of dementia and alzheimer disease: *The framingham heart study. Archives of neurology* **2006**, *63*, 1545-1550.

74. Zeisel, S.H.; da Costa, K.A. Choline: An essential nutrient for public health. *Nutr Rev* **2009**, *67*, 615-623.

75. Rees, W.D.; Wilson, F.A.; Maloney, C.A. Sulfur amino acid metabolism in pregnancy: The impact of methionine in the maternal diet. J *Nutr* **2006**, *136*, 1701S-1705S.

76. Shaw, G.M.; Carmichael, S.L.; Yang, W.; Selvin, S.; Schaffer, D.M. Periconceptional dietary intake of choline and betaine and neural tube defects in offspring. *Am J Epidemiol* **2004**, *160*, 102-109.

77. Stead, L.M.; Brosnan, J.T.; Brosnan, M.E.; Vance, D.E.; Jacobs, R.L. Is it time to reevaluate methyl balance in humans? *Am J Clin Nutr* **2006**, *83*, 5-10.

78. Ueland, P.M. Choline and betaine in health and disease. *Journal of inherited metabolic disease* **2011**, *34*, 3-15.

79. Hirsch, M.J.; Growdon, J.H.; Wurtman, R.J. Relations between dietary choline or lecithin intake, serum choline levels, and various metabolic indices. *Metabolism* **1978**, *27*, 953-960.

80. Wurtman, R.J.; Hirsch, M.J.; Growdon, J.H. Lecithin consumption raises serum-free-choline levels. *Lancet* **1977**, *2*, 68-69.

81. Rolo, A.P.; Teodoro, J.S.; Palmeira, C.M. Role of oxidative stress in the pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis. *Free Radic Biol Med* **2012**, *52*, 59-69.

82. 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.

83. Bigl, V.; Arendt, T.; Biesold, D. The nucleus basalis of maynert during aging and in dementing neuropsychiatric disorders. Brain Cholinergic Systems, Steriade, M. and Biesold, U., *Oxford University Press, Oxford* **1990**.

84. de Lacalle, S.; Iraizoz, I.; Ma Gonzalo, L. Differential changes in cell size and number in topographic subdivisions of human basal nucleus in normal aging. *Neuroscience* **1991**, *43*, 445-456.

85. Stoll, A.L.; Renshaw, P.F.; De Micheli, E.; Wurtman, R.; Pillay, S.S.; Cohen, B.M. Choline ingestion increases the resonance of choline-containing compounds in human brain: An in vivo proton magnetic resonance study. *Biol Psychiatry* **1995**, *37*, 170-174.

86. Higgins, J.P.; Flicker, L. Lecithin for dementia and cognitive impairment. *Cochrane database of systematic reviews* **2009**.

87. Panijel, M. Therapeutische wirksamkeit von lecithin bei gedachtnis-und konzentrationsstorungen. *Therapiewoche* **1986**, 36, 5029-5034.

88. von Allworden, H.N.; Horn, S.; Kahl, J.; Feldheim, W. The influence of lecithin on plasma choline concentrations in triathletes and adolescent runners during exercise. *European journal of applied physiology and occupational physiology* **1993**, *67*, 87-91.

89. Jager, R.; Purpura, M.; Kingsley, M. Phospholipids and sports performance. *J Int Soc Sports Nutr* **2007**, *4*, 5.

90. Bradbury, J. Docosahexaenoic acid (dha): An ancient nutrient for the modern human brain. *Nutrients* **2011**, *3*, 529-554.

91. Jump, D.B.; Botolin, D.; Wang, Y.; Xu, J.; Demeure, O.; Christian, B. Docosahexaenoic acid (dha) and hepatic gene transcription. *Chem Phys Lipids* **2008**, *153*, 3-13.

92. Jump, D.B.; Thelen, A.; Ren, B.; Mater, M. Multiple mechanisms for polyunsaturated fatty acid regulation of hepatic gene transcription. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* **1999**, *60*, 345-349.

93. Ou, J.; Tu, H.; Shan, B.; Luk, A.; DeBose-Boyd, R.A.; Bashmakov, Y.; Goldstein, J.L.; Brown, M.S. Unsaturated fatty acids inhibit transcription of the sterol regulatory element-binding protein-1c (srebp-1c) gene by antagonizing ligand-dependent activation of the lxr. *Proc Natl Acad Sci U S A* **2001**, 98, 6027-6032.

94. Wisely, G.B.; Miller, A.B.; Davis, R.G.; Thornquest, A.D., Jr.; Johnson, R.; Spitzer, T.; Sefler, A.; Shearer, B.; Moore, J.T.; Miller, A.B., et al. Hepatocyte nuclear factor 4 is a transcription factor that constitutively binds fatty acids. *Structure* **2002**, *10*, 1225-1234.

95. Mirnikjoo, B.; Brown, S.E.; Kim, H.F.; Marangell, L.B.; Sweatt, J.D.; Weeber, E.J. Protein kinase inhibition by omega-3 fatty acids. *J Biol Chem* **2001**, *276*, 10888-10896.

96. Seung Kim, H.F.; Weeber, E.J.; Sweatt, J.D.; Stoll, A.L.; Marangell, L.B. Inhibitory effects of omega-3 fatty acids on protein kinase c activity in vitro. *Molecular psychiatry* **2001**, *6*, 246-248.

97. Serhan, C.N.; Chiang, N.; Van Dyke, T.E. Resolving inflammation: Dual anti-inflammatory and

pro-resolution lipid mediators. Nature reviews. *Immunology* **2008**, *8*, 349-361.

98. Matias, I.; Petrosino, S.; Racioppi, A.; Capasso, R.; Izzo, A.A.; Di Marzo, V. Dysregulation of peripheral endocannabinoid levels in hyperglycemia and obesity: Effect of high fat diets. *Mol Cell Endocrinol* **2008**, *286*, S66-78.

99. Hibbeln, J.R.; Nieminen, L.R.; Blasbalg, T.L.; Riggs, J.A.; Lands, W.E. Healthy intakes of n-3 and n-6 fatty acids: Estimations considering worldwide diversity. *Am J Clin Nutr* **2006**, *83*, 1483S-1493S.

100. Simopoulos, A.P. The importance of the omega-6/omega-3 fatty acid ratio in cardiovascular disease and other chronic diseases. *Exp Biol Med (Maywood)* **2008**, *233*, 674-688.

101. Simopoulos, A.P. Omega-3 fatty acids in health and disease and in growth and development. *Am J Clin Nutr* **1991**, *54*, 438-463.

102. Simopoulos, A.P. The importance of the ratio of omega-6/omega-3 essential fatty acids. *Biomed Pharmacother* **2002**, *56*, 365-379.

103. Wassall, S.R.; Stillwell, W. Polyunsaturated fatty acid-cholesterol interactions: Domain formation in membranes. *Biochimica et biophysica acta* **2009**, *1788*, 24-32.

104. Riediger, N.D.; Othman, R.A.; Suh, M.; Moghadasian, M.H. A systemic review of the roles of n-3 fatty acids in health and disease. *Journal of the American Dietetic Association* **2009**, *109*, 668-679.

105. Banni, S.; Di Marzo, V. Effect of dietary fat on endocannabinoids and related mediators: Consequences on energy homeostasis, inflammation and mood. *Mol Nutr Food Res* **2010**, *54*, 82-92.

106. Calder, P.C. Marine omega-3 fatty acids and inflammatory processes: Effects, mechanisms and clinical relevance. *Biochim Biophys Acta* **2015**, *1851*, 469-484.

107. Cottin, S.C.; Sanders, T.A.; Hall, W.L. The differential effects of epa and dha on cardiovascular risk factors. *The Proceedings of the Nutrition Society* **2011**, *70*, 215-231.

108. Chowdhury, R.; Warnakula, S.; Kunutsor, S.; Crowe, F.; Ward, H.A.; Johnson, L.; Franco, O.H.; Butterworth, A.S.; Forouhi, N.G.; Thompson, S.G., et al. Association of dietary, circulating, and supplement fatty acids with coronary risk: *A systematic review and meta-analysis. Ann Intern Med* **2014**, *160*, 398-406.

109. Miller, P.E.; Van Elswyk, M.; Alexander, D.D. Long-chain omega-3 fatty acids eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid and blood pressure: A meta-analysis of randomized controlled trials. Am J Hypertens **2014**.

110. Stamler, R. Implications of the intersalt study. *Hypertension* **1991**, *17*, I16-20.

111. Dyall, S.C.; Michael-Titus, A.T. Neurological benefits of omega-3 fatty acids. *Neuromolecular Med* **2008**, *10*, 219-235.

112. Hibbeln, J.R.; Ferguson, T.A.; Blasbalg, T.L. Omega-3 fatty acid deficiencies in neurodevelopment, aggression and autonomic dysregulation: Opportunities for intervention. *International review of psychiatry* **2006**, *18*, 107-118.

113. Morris, M.C.; Evans, D.A.; Bienias, J.L.; Tangney, C.C.; Bennett, D.A.; Wilson, R.S.; Aggarwal, N.; Schneider, J. Consumption of fish and n-3 fatty acids and risk of incident alzheimer disease. *Arch Neurol* **2003**, *60*, 940-946.

114. Nilsson, A.; Radeborg, K.; Salo, I.; Bjorck, I. Effects of supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids on cognitive performance and

cardiometabolic risk markers in healthy 51 to 72 years old subjects: A randomized controlled cross-over study. *Nutr J* **2012**, *11*, 99.

115. Schlange, H. Electroencephalographic findings in child behavior disorders and the therapeutic consequences resulting from them. *Arch Kinderheilkd* **1963**, *169*, 123-132.

116. Tan, Z.S.; Harris, W.S.; Beiser, A.S.; Au, R.; Himali, J.J.; Debette, S.; Pikula, A.; Decarli, C.; Wolf, P.A.; Vasan, R.S., et al. Red blood cell omega-3 fatty acid levels and markers of accelerated brain aging. *Neurology* **2012**, *78*, 658-664.

117. Antypa, N.; Van der Does, A.J.; Smelt, A.H.; Rogers, R.D. Omega-3 fatty acids (fish-oil) and depression-related cognition in healthy volunteers. *Journal of psychopharmacology* **2009**, *23*, 831-840.

118. Fontani, G.; Corradeschi, F.; Felici, A.; Alfatti, F.; Migliorini, S.; Lodi, L. Cognitive and physiological effects of omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation in healthy subjects. *Eur J Clin Invest* **2005**, *35*, 691-699.

119. Freund-Levi, Y.; Eriksdotter-Jonhagen, M.; Cederholm, T.; Basun, H.; Faxen-Irving, G.; Garlind, A.; Vedin, I.; Vessby, B.; Wahlund, L.O.; Palmblad, J. Omega-3 fatty acid treatment in 174 patients with mild to moderate alzheimer disease: Omegad study: A randomized double-blind trial. *Arch Neurol* **2006**, 63, 1402-1408.

120. Hibbeln, J.R. Depression, suicide and deficiencies of omega-3 essential fatty acids in modern diets. World Rev *Nutr Diet* **2009**, *99*, 17-30.

121. Richardson, A.J.; Burton, J.R.; Sewell, R.P.; Spreckelsen, T.F.; Montgomery, P. Docosahexaenoic acid for reading, cognition and behavior in children aged 7-9 years: A randomized, controlled trial (the dolab study). *PLoS One* **2012**, *7*, e43909.

122. Nkondjock, A.; Shatenstein, B.; Maisonneuve, P.; Ghadirian, P. Specific fatty acids and human colorectal cancer: An overview. Cancer Detect Prev **2003**, *27*, 55-66.

123. Theodoratou, E.; McNeill, G.; Cetnarskyj, R.; Farrington, S.M.; Tenesa, A.; Barnetson, R.; Porteous, M.; Dunlop, M.; Campbell, H. Dietary fatty acids and colorectal cancer: A case-control study. *Am J Epidemiol* **2007**, *166*, 181-195.

124. Krishnadev, N.; Meleth, A.D.; Chew, E.Y. Nutritional supplements for age-related macular degeneration. *Curr Opin Ophthalmol* **2010**, *21*, 184-189.

125. Liu, A.; Ji, J. Omega-3 essential fatty acids therapy for dry eye syndrome: A meta-analysis of randomized controlled studies. *Medical science monitor : international medical journal of experimental and clinical research* **2014**, *20*, 1583-1589.

126. Casula, M.; Soranna, D.; Catapano, A.L.; Corrao, G. Long-term effect of high dose omega-3 fatty acid supplementation for secondary prevention of cardiovascular outcomes: A meta-analysis of randomized, placebo controlled trials [corrected]. *Atheroscler Suppl* **2013**, *14*, 243-251.

127. Ramprasath, V.R.; Eyal, I.; Zchut, S.; Jones, P.J. Enhanced increase of omega-3 index in healthy individuals with response to 4-week n-3 fatty acid supplementation from krill oil versus fish oil. *Lipids Health Dis* **2013**, *12*, 178.

128. Wang, C.; Harris, W.S.; Chung, M.; Lichtenstein, A.H.; Balk, E.M.; Kupelnick, B.; Jordan, H.S.; Lau, J. N-3 fatty acids from fish or fish-oil supplements, but not alpha-linolenic acid, benefit cardiovascular disease outcomes in primary- and secondary-prevention studies: A systematic review. *Am J Clin Nutr* **2006**, *84*, 5-17.

129. Wen, Y.T.; Dai, J.H.; Gao, Q. Effects of omega-3 fatty acid on major cardiovascular events and mortality in patients with coronary heart disease: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* **2014**, *24*, 470-475.

130. Cleland, L.G.; French, J.K.; Betts, W.H.; Murphy, G.A.; Elliott, M.J. Clinical and biochemical effects of dietary fish oil supplements in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* **1988**, *15*, 1471-1475.

131. Harris, W.S. The omega-3 index as a risk factor for coronary heart disease. *Am J Clin Nutr* **2008**, *87*, 1997S-2002S.

132. Harris, W.S.; Von Schacky, C. The omega-3 index: A new risk factor for death from coronary heart disease? *Prev Med* **2004**, *39*, 212-220.

133. Masterton, G.S.; Plevris, J.N.; Hayes, P.C. Review article: Omega-3 fatty acids - a promising novel therapy for non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* **2010**, *31*, 679-692.

134. Balbas, G.M.; Regana, M.S.; Millet, P.U. Study on the use of omega-3 fatty acids as a therapeutic supplement in treatment of psoriasis. *Clin Cosmet Investig Dermatol* **2011**, *4*, 73-77.

135. Rhodes, L.E.; Durham, B.H.; Fraser, W.D.; Friedmann, P.S. Dietary fish oil reduces basal and ultraviolet b-generated pge2 levels in skin and increases the threshold to provocation of polymorphic light eruption. *The Journal of investigative dermatology* **1995**, *105*, 532-535.

136. Harel, Z.; Biro, F.M.; Kottenhahn, R.K.; Rosenthal, S.L. Supplementation with omega-3 polyunsaturated fatty acids in the management of dysmenorrhea in adolescents. *Am J Obstet Gynecol* **1996**, *174*, 1335-1338.

137. Graf, B.A.; Duchateau, G.S.; Patterson, A.B.; Mitchell, E.S.; van Bruggen, P.; Koek, J.H.; Melville, S.; Verkade, H.J. Age dependent incorporation of 14c-dha into rat brain and body tissues after dosing various 14c-dha-esters. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* **2010**, *83*, 89-96.

138. Liu, L.; Bartke, N.; Van Daele, H.; Lawrence, P.; Qin, X.; Park, H.G.; Kothapalli, K.; Windust, A.; Bindels, J.; Wang, Z., et al. Higher efficacy of dietary dha provided as a phospholipid than as a triglyceride for brain dha accretion in neonatal piglets. *J Lipid Res* **2014**, *55*, 531-539.

139. Rossmeisl, M.; Jilkova, Z.M.; Kuda, O.; Jelenik, T.; Medrikova, D.; Stankova, B.; Kristinsson, B.; Haraldsson, G.G.; Svensen, H.; Stoknes, I., et al. Metabolic effects of n-3 pufa as phospholipids are superior to triglycerides in mice fed a high-fat diet: Possible role of endocannabinoids. *PLoS One* **2012**, *7*, e38834.

140. Wijendran, V.; Huang, M.C.; Diau, G.Y.; Boehm, G.; Nathanielsz, P.W.; Brenna, J.T. Efficacy of dietary arachidonic acid provided as triglyceride or phospholipid as substrates for brain arachidonic acid accretion in baboon neonates. *Pediatr Res* **2002**, *51*, 265-272.

141. Bazan, N.G.; Scott, B.L. Dietary omega-3 fatty acids and accumulation of docosahexaenoic acid in rod photoreceptor cells of the retina and at synapses. Upsala journal of medical sciences. *Supplement* **1990**, *48*, 97-107.

142. Grimstad, T.; Bjorndal, B.; Cacabelos, D.; Aasprong, O.G.; Janssen, E.A.; Omdal, R.; Svardal, A.; Hausken, T.; Bohov, P.; Portero-Otin, M., et al. Dietary supplementation of krill oil attenuates inflammation and oxidative stress in experimental ulcerative colitis in rats. *Scand J Gastroenterol* **2012**, *47*, 49-58.

143. Wibrand, K.; Berge, K.; Messaoudi, M.; Duffaud, A.; Panja, D.; Bramham, C.R.; Burri, L. Enhanced cognitive function and antidepres-

sant-like effects after krill oil supplementation in rats. *Lipids Health Dis* **2013**, *12*, 6.

144. Batetta, B.; Griinari, M.; Carta, G.; Murru, E.; Ligresti, A.; Cordeddu, L.; Giordano, E.; Sanna, F.; Bisogno, T.; Uda, S., et al. Endocannabinoids may mediate the ability of (n-3) fatty acids to reduce ectopic fat and inflammatory mediators in obese zucker rats. *J Nutr* **2009**, *139*, 1495-1501.

145. Di Marzo, V.; Griinari, M.; Carta, G.; Murru, E.; Ligresti, A.; Cordeddu, L.; Giordano, E.; Bisogno, T.; Collu, M.; Batetta, B., et al. Dietary krill oil increases docosahexaenoic acid and reduces 2-arachidonoylglycerol but not n-acylethanolamine levels in the brain of obese zucker rats. Int Dairy J 2010, 20, 231-235.

146. Ferramosca, A.; Conte, A.; Burri, L.; Berge, K.; De Nuccio, F.; Giudetti, A.M.; Zara, V. A krill oil supplemented diet suppresses hepatic steatosis in high-fat fed rats. *PLoS One* **2012**, *7*, e38797.

147. Piscitelli, F.; Carta, G.; Bisogno, T.; Murru, E.; Cordeddu, L.; Berge, K.; Tandy, S.; Cohn, J.S.; Griinari, M.; Banni, S., et al. Effect of dietary krill oil supplementation on the endocannabinoidome of metabolically relevant tissues from high-fat-fed mice. *Nutr Metab (Lond)* **2011**, *8*, 51.

148. Tandy, S.; Chung, R.W.; Wat, E.; Kamili, A.; Berge, K.; Griinari, M.; Cohn, J.S. Dietary krill oil supplementation reduces hepatic steatosis, glycemia, and hypercholesterolemia in high-fat-fed mice. *J Agric Food Chem* **2009**, *57*, 9339-9345.

149. Tillander, V.; Bjorndal, B.; Burri, L.; Bohov, P.; Skorve, J.; Berge, R.K.; Alexson, S.E. Fish oil and krill oil supplementations differentially regulate lipid catabolic and synthetic pathways in mice. *Nutr Metab (Lond)* **2014**, *11*, 20.

150. Fosshaug, L.E.; Berge, R.K.; Beitnes, J.O.; Berge, K.; Vik, H.; Aukrust, P.; Gullestad, L.; Vinge, L.E.; Oie, E. Krill oil attenuates left ventricular dilatation after myocardial infarction in rats. *Lipids Health Dis* **2011**, *10*, 245.

151. Vigerust, N.F.; Bjorndal, B.; Bohov, P.; Brattelid, T.; Svardal, A.; Berge, R.K. Krill oil versus fish oil in modulation of inflammation and lipid metabolism in mice transgenic for tnf-alpha. *Eur J Nutr* **2013**, *52*, 1315-1325.

152. Ierna, M.; Kerr, A.; Scales, H.; Berge, K.; Griinari, M. Supplementation of diet with krill oil protects against experimental rheumatoid arthritis. *BMC Musculoskelet Disord* **2010**, *11*, 136.

153. Ivanova, Z.; Bjorndal, B.; Grigorova, N.; Roussenov, A.; Vachkova, E.; Berge, K.; Burri, L.; Berge, R.; Stanilova, S.; Milanova, A., et al. Effect of fish and krill oil supplementation on glucose tolerance in rabbits with experimentally induced obesity. *Eur J Nutr* **2014**.

154. Konagai, C.; Yanagimoto, K.; Hayamizu, K.; Han, L.; Tsuji, T.; Koga, Y. Effects of krill oil containing n-3 polyunsaturated fatty acids in phospholipid form on human brain function: A randomized controlled trial in healthy elderly volunteers. *Clin Interv Aging* **2013**, *8*, 1247-1257.

155. Deutsch, L. Evaluation of the effect of neptune krill oil on chronic inflammation and arthritic symptoms. *J Am Coll Nutr* **2007**, *26*, 39-48.

156. Banni, S.; Carta, G.; Murru, E.; Cordeddu, L.; Giordano, E.; Sirigu, A.R.; Berge, K.; Vik, H.; Maki, K.C.; Di Marzo, V., et al. Krill oil significantly decreases 2-arachidonoylglycerol plasma levels in obese subjects. *Nutr Metab (Lond)* **2011**, *8*, 7.

157. Bunea, R.; El Farrah, K.; Deutsch, L. Evaluation of the effects of neptune krill oil on the clinical course of hyperlipidemia. *Altern Med Rev* **2004**, *9*, 420-428.

158. Ulven, S.M.; Kirkhus, B.; Lamglait, A.; Basu, S.; Elind, E.; Haider, T.; Berge, K.; Vik, H.; Pedersen, J.I. Metabolic effects of krill oil are essentially

similar to those of fish oil but at lower dose of epa and dha, in healthy volunteers. *Lipids* **2011**, *46*, 37-46.

159. Berge, K.; Musa-Veloso, K.; Harwood, M.; Hoem, N.; Burri, L. Krill oil supplementation lowers serum triglycerides without increasing low-density lipoprotein cholesterol in adults with borderline high or high triglyceride levels. *Nutr Res* **2014**, *34*, 126-133.

160. Sampalis, F.; Bunea, R.; Pelland, M.F.; Kowalski, O.; Duguet, N.; Dupuis, S. Evaluation of the effects of neptune krill oil on the management of premenstrual syndrome and dysmenorrhea. *Altern Med Rev* **2003**, *8*, 171-179.

161. Albert, C.M.; Campos, H.; Stampfer, M.J.; Ridker, P.M.; Manson, J.E.; Willett, W.C.; Ma, J. Blood levels of long-chain n-3 fatty acids and the risk of sudden death. *N Engl J Med* **2002**, *346*, 1113-1118.

162. Harris, W.S.; Sands, S.A.; Windsor, S.L.; Ali, H.A.; Stevens, T.L.; Magalski, A.; Porter, C.B.; Borkon, A.M. Omega-3 fatty acids in cardiac biopsies from heart transplantation patients: Correlation with erythrocytes and response to supplementation. *Circulation* **2004**, *110*, 1645-1649.

163. Metcalf, R.G.; Cleland, L.G.; Gibson, R.A.; Roberts-Thomson, K.C.; Edwards, J.R.; Sanders, P.; Stuklis, R.; James, M.J.; Young, G.D. Relation between blood and atrial fatty acids in patients undergoing cardiac bypass surgery. *The American journal of clinical nutrition* **2010**, *91*, 528-534.

164. Metcalf, R.G.; James, M.J.; Gibson, R.A.; Edwards, J.R.; Stubberfield, J.; Stuklis, R.; Roberts-Thomson, K.; Young, G.D.; Cleland, L.G. Effects of fish-oil supplementation on myocardial fatty acids in humans. The American journal of clinical nutrition 2007, 85, 1222-1228.

165. von Schacky, C.; Fischer, S.; Weber, P.C. Long-term effects of dietary marine omega-3 fatty acids upon plasma and cellular lipids, platelet function, and eicosanoid formation in humans. *J Clin Invest* **1985**, *76*, 1626-1631.

166. Mozaffarian, D.; Ascherio, A.; Hu, F.B.; Stampfer, M.J.; Willett, W.C.; Siscovick, D.S.; Rimm, E.B. Interplay between different polyunsaturated fatty acids and risk of coronary heart disease in men. *Circulation* **2005**, *111*, 157-164.

167. Miller, M.; Stone, N.J.; Ballantyne, C.; Bittner, V.; Criqui, M.H.; Ginsberg, H.N.; Goldberg, A.C.; Howard, W.J.; Jacobson, M.S.; Kris-Etherton, P.M., et al. Triglycerides and cardiovascular disease: A scientific statement from the american heart association. *Circulation* **2011**, *123*, 2292-2333.

168. Harris, W.S. The omega-3 index: Clinical utility for therapeutic intervention. *Curr Cardiol Rep* **2010**, *12*, 503-508.

169. Siscovick, D.S.; Raghunathan, T.E.; King, I.; Weinmann, S.; Wicklund, K.G.; Albright, J.; Bovbjerg, V.; Arbogast, P.; Smith, H.; Kushi, L.H., et al. Dietary intake and cell membrane levels of long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids and the risk of primary cardiac arrest. *JAMA : the journal of the American Medical Association* **1995**, *274*, 1363-1367.

Solchem Nature SLU
c/ Aragón, 119
08015 Barcelona
tel. (+34) 934 518 844
info@solchem.es
www.solchem.es

El producto fosfolípido omega-3 de última generación ya está en el mercado. Un nuevo proceso de fabricación ha permitido producir un concentrado de aceite de krill antártico prácticamente insípido e inodoro. La diferencia con otros aceites omega-3 radica en que los ácidos grasos se liberan en forma de fosfolípidos. En particular, los ácidos grasos omega-3 EPA (ácido eicos-apentaenoico y DHA (ácido docosahexaenoico) son esenciales para la vida humana, ya que inciden positivamente sobre el corazón, el cerebro, el hígado y las articulaciones. Los ácidos grasos omega-3 que se liberan en forma de fosfolípidos elevan con eficacia la cantidad de EPA y DHA en sangre. Además, los fosfolípidos constituyen una fuente de colina.

La colina es vital en numerosas funciones biológicas, especialmente en la señalización nerviosa y en el transporte de lípidos. Este libro ofrece conocimientos básicos sobre los diferentes componentes del aceite de krill concentrado y trata sobre varias de estas vías y mecanismos, por medio de los cuales los fosfolípidos, la colina y los ácidos grasos omega-3 influyen en las funciones biológicas del cuerpo. Además, se presentan los resultados alentadores más recientes sobre el uso del aceite de krill en la nutrición deportiva y la salud de la piel.

El conjunto de ventajas del aceite de krill concentrado al liberar simultáneamente ácidos grasos omega-3, fosfolípidos y colina lo convierte en un producto único como suplemento