

Nutraceutica s.r.l.

Via Idice 270/1 - 40050 Monterenzio - BO Tel. +39 051.929833 - Fax +39 051.929830

info@nutraceutica.it - www.nutraceutica.it

SUPERBA Boost™ CAPS



L'EVOLUZIONE DEL KRILL OIL

Nutraceutica srl presenta il nuovo olio di krill concentrato frutto delle recenti innovazioni tecnologiche della *Akerbiomarine Antarctic* ed oggi disponibile anche in Italia come softgel: le **Superba Boost™ Caps**. Concentrazioni superiori di EPA/DHA, elevato contenuto in colina e fosfolipidi, la possibilità di vantare ben **quattro claim approvati da EFSA con due sole somministrazioni** giornaliere: questi i vantaggi che rendono **Superba Boost™ Caps** il prodotto leader tra tutti gli integratori d'olio di krill per la superiore biodisponibilità degli attivi e la maggiore efficacia a livello dei target biologici. Inoltre il nuovo olio concentrato riduce al minimo odori e retrogusti sgradevoli, si incapsula più facilmente e migliora anche l'aspetto visivo della softgel.

1.0 Panoramica sul **Superba Krill Oil™**.

Superba krill oil™ è l'estratto lipidico ricavato dal piccolo crostaceo oceanico ricco d'acidi grassi insaturi omega-3, fosfolipidi, colina e con un interessante contenuto d'astaxantina, importante carotenoide antiossidante [1]. Sono noti i suoi benefici a livello cardiovascolare ma ha mostrato anche interessanti attività sulla funzione visiva e neuronale, nelle infiammazioni articolari e nella sindrome premestruale.

Il krill è un insieme di piccoli crostacei marini delle *Euphasiacee* che vivono in acque fredde oceaniche dove sono un anello fondamentale della catena alimentare. Ne esistono all'incirca 80 specie ma il **Superba krill oil™** è ricavato esclusivamente da krill antartico (*Euphasia superba*) pescato nei grossi banchi di superficie all'interno dell'area 48. La pesca e la lavorazione sono difficili e costose per la localizzazione estrema della zona di cattura, per le giuste limitazioni ecologiche imposte nel 1983 dalla Commission for the Conservation of Antarctic Marine Living Resources (CCAMLR) e a causa del rapido deperimento del pescato provocato dagli enzimi dell'apparato digerente dell'animale. *Aker Biomarine* ha messo a punto un metodo di cattura eco-compatibile

(*Eco-Harvesting™*) con sciabiche pelagiche che lo selezionano lasciando liberi gli animali più grandi; i crostacei vengono poi sifonati a bordo di navi attrezzate per la lavorazione

immediata, al massimo entro 2-3 ore; una condizione produttiva che solo *Aker Biomarine* può attualmente garantire e che ha un impatto determinante sulla qualità finale dell'olio. La *sostenibilità ambientale della pesca è certificata dal Marine Stewardship Council* (www.msc.org) e da alcune tra le principali associazioni ambientaliste internazionali.

Superba krill oil™ è un olio rosso scuro, viscoso, con composizione diversa da quella dell'olio di pesce che si riflette sulla biodisponibilità e ne aumenta il valore biologico. Gli acidi docosaesaenico (DHA) ed eicosapentaenoico (EPA) rappresentano in media il 30 % del prodotto e sono in rapporto 15:1 con gli omega-6 contrariamente all'olio di pesce nel quale, a parità di percentuale totale, il rapporto è meno favorevole (3:1). La singolarità più importante, però, è che nell'olio di krill una quota significativa degli omega-3 è esterificata in fosfolipidi anziché in trigliceridi come succede nell'olio di pesce; la maggior idrofilia dei primi ne favorisce la farmacocinetica e l'incorporazione diretta nelle cellule target. Nel caso dei trigliceridi dell'olio di pesce, invece, la concentrazione disponibile per le azioni farmacodinamiche è ridotta dal metabolismo epatico e dalla parziale utilizzazione a scopo energetico. Oltre agli omega-3 anche la colina e i fosfolipidi per sé rappresentano nutrienti importanti dell'olio di krill svolgendo numerose funzioni come precursori biosintetici, elementi strutturali delle membrane e trasportatori di lipidi [2], [3].

La presenza di astaxantina con la sua azione antiossidante allunga naturalmente la *shelf life* senza bisogno d'additivi e completa il profilo nutrizionale dell'olio di krill conferendo azioni biologiche complementari e sinergiche a quelle degli omega-3: il **Superba krill oil™** ne contiene circa 50 mcg/g e il **Superba Boost™** non meno di 85 mcg/g.

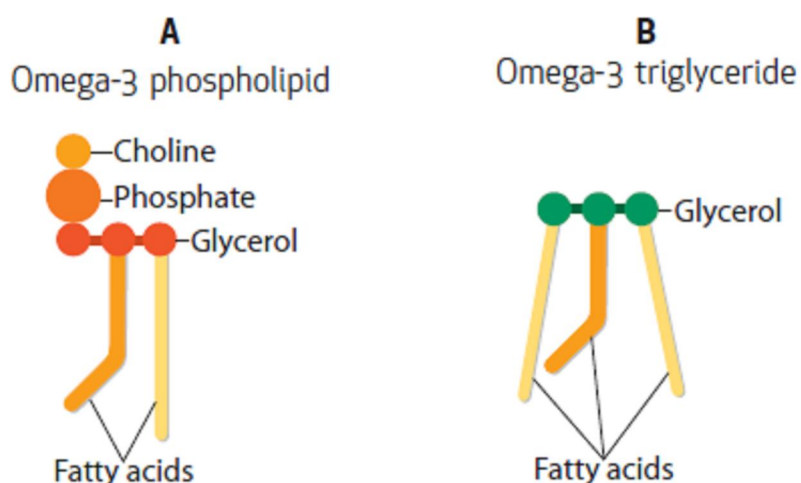


Fig. 2: differenze strutturali tra omega-3 esterificati in forma di trigliceridi (olio di pesce) e fosfolipidi (olio di krill).

2.0 Benefici cardio-vascolari dell'integrazione con olio di krill.

Gli effetti positivi sulla salute dell'olio di krill e le differenze con quello di pesce sono stati confermati da più ricerche sia pre-cliniche che sull'uomo. Le peculiarità farmacocinetiche degli omega-3 fosfolipidici sono state dimostrate ad esempio in ratti Zucker geneticamente obesi nei quali l'incorporazione di EPA e DHA a livello del cuore, del fegato e del cervello è superiore somministrando olio di krill rispetto a olio di pesce: le concentrazioni dei due acidi grassi sono rispettivamente maggiori del 97 e 42 % (nel cuore), 47 e 13 % (nel fegato), 77 e 24 % (nel cervello) [4], [5]. Nell'uomo una misura indiretta della biodisponibilità di questi composti è la

variazione dell'**indice di omega-3**, un parametro che esprime la percentuale di DHA + EPA sul totale degli acidi grassi nei globuli rossi e che ben si correla alla concentrazione di queste molecole in altri organi, tra cui il cuore. Questo indice è anche un buon predittore del rischio cardio-vascolare con valori ideali collocati tra 8 e 13 % [6]: in diversi studi è stato dimostrato che l'assunzione di oli ittici innalza l'indice di omega-3 e diminuisce il rischio cardio-vascolare complessivo, quello di morte cardiaca improvvisa, d'infarti fatali e non-fatali. Gli omega-3 marini, inoltre, migliorano i sintomi e riducono la mortalità dei pazienti con insufficienza cardiaca congestizia, controllano le aritmie e sono blandamente ipotensivi.

Superba Krill more than doubles the omega-3 index (level of omega-3 in the red blood cells)

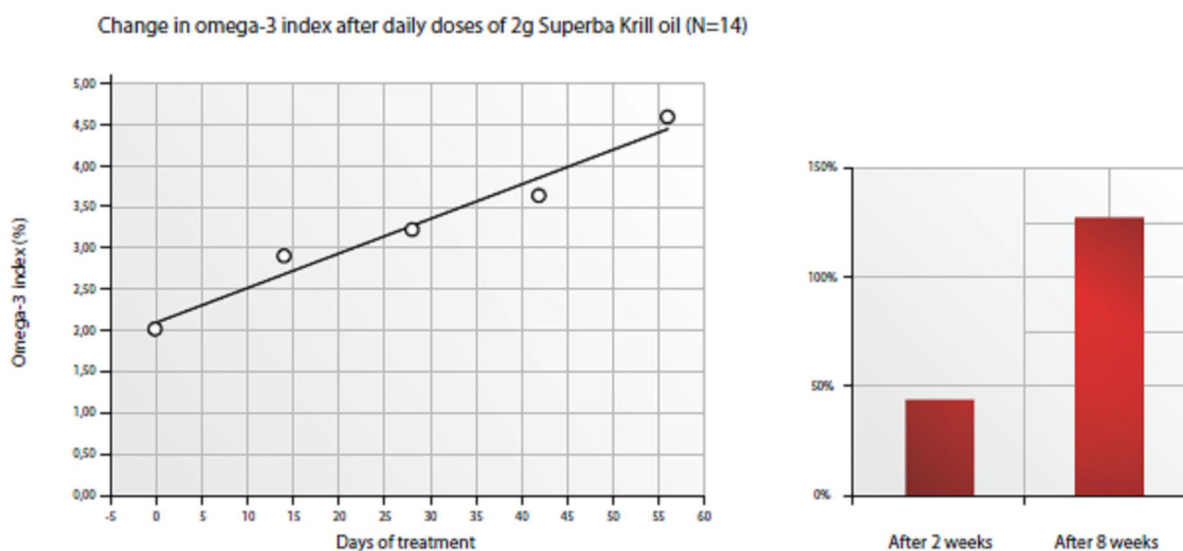


Fig. 3: variazioni dell'indice di omega-3 dopo trattamento di un gruppo di volontari con 2 g/die di Superba Krill Oil TM.

La figura 3 sintetizza, ad esempio, i risultati di un trial interno effettuato dalla *Aker Biomarine* per valutare i cambiamenti dell'indice di omega-3 in un gruppo di volontari sani con colesterolo e trigliceridi normali o lievemente elevati ai quali sono stati somministrati 2 g/die di **Superba krill oil TM** per 8 settimane. Da un valore medio iniziale abbastanza basso, pari a 2, dopo due settimane si è avuto un incremento del 45 % per giungere a un indice 4,5 (+ 125 %) al termine del periodo sperimentale.

Ulven et al. hanno randomizzato 133 volontari sani con colesterolo e trigliceridi normali o leggermente elevati in tre gruppi per ricevere nel corso di una settimana rispettivamente: 6 x 500 mg/die di **Superba krill oil TM** in capsule (N = 36, EPA + DHA = 543 mg); 3 x 600 mg/die olio di pesce in capsule (N = 40, EPA + DHA = 846 mg) oppure un placebo (N = 37). Olio di pesce e di krill al termine del trattamento hanno determinato incrementi comparabili delle concentrazioni plasmatiche di EPA e DHA nonostante nel secondo prodotto la dose dei due omega-3 fosse complessivamente inferiore (- 37,2 %); tali incrementi in entrambi i casi sono statisticamente superiori a quelli rilevati nel gruppo-placebo [7]. Nel gruppo-olio di krill l'EPA incrementa del 146 % e il DHA del 43 %, rispetto alla baseline; il livellamento delle concentrazioni plasmatiche di DHA è indicativo della migliore biodisponibilità delle forme fosfolipidiche che compensa lo squilibrio di dosaggio (DHA pesce = 414 mg vs DHA krill = 195 mg). Nel contesto della ricerca i soggetti del gruppo-krill con i valori più elevati di trigliceridemia hanno mostrato una diminuzione di questo parametro e un miglioramento del rapporto HDL-colesterolo/trigliceridi che non si verifica nel gruppo-olio di pesce né in quello di controllo. Maki e coll. hanno messo a punto uno studio randomizzato in doppio-cieco a bracci paralleli su 76 soggetti obesi confrontando contro placebo gli effetti del **Superba krill oil TM** e

dell'olio di pesce (2g/die per 4 settimane) [8]. La dose apporta quasi la stessa quantità di EPA (216 e 212 mg, rispettivamente) ma non di DHA (90 mg nell'olio di krill, contro 178 mg). Nel primo caso le concentrazioni seriche misurate sono superiori (EPA, 377 vs. 293 µM) mentre nel secondo sono comparabili, pur partendo da quantità quasi dimezzate (476 vs. 478 µM). Dopo aver corretto per la differenza di dosaggio è possibile affermare che l'incremento di EPA + DHA plasmatici dei soggetti trattati con olio di krill è stato del 24 % superiore a quello di chi aveva assunto olio di pesce. Durante lo studio non sono emerse problematiche tossicologiche e l'olio ha mostrato un'ottima tollerabilità e una digeribilità superiore all'olio di pesce perché la dispersibilità nei fluidi gastrici contrasta i ben noti rigurgiti indesiderati. Tra i parametri metabolici maggiormente modificati dall'assunzione d'olio di krill si segnalano i trigliceridi plasmatici (-6 % krill vs -1,8 % pesce e -0,7 % controlli) e l'HDL-colesterolo (+3,4 % krill, +1,2 % pesce, -1,7 % controlli).

La letteratura è concorde sull'efficacia dell'olio di krill nell'abbassare la trigliceridemia a digiuno in soggetti normo-lipemici e in quelli con iper-trigliceridemia; l'effetto è dose-dipendente e si deve all'azione tanto del DHA che dell'EPA. La dose minima di omega-3 marini necessaria ad ottenerlo varia da 1 a 3-4 g/die sebbene vi siano molteplici evidenze che anche dosi più basse possano essere efficaci [9]. Anche gli effetti positivi sull'HDL sono definitivamente confermati, mentre non c'è piena concordanza sull'efficacia nel controllo dell'LDL-colesterolo. L'esperienza clinica, peraltro, ha evidenziato che l'assunzione di DHA (ma non di EPA) da una parte abbassa i trigliceridi e dall'altra innalza il colesterolo LDL specie nei pazienti con forte trigliceridemia (sopra 500 mg/dL) [10].

In un trial clinico su 300 adulti con trigliceridemia alta o borderline, Berge et al. hanno però dimostrato che la somministrazione a vari dosaggi di **Superba krill oil™** abbassa questo valore mantenendo inalterato l'LDL-colesterolo [11]. I partecipanti sono stati divisi in un gruppo placebo (olio d'oliva) più quattro gruppi sperimentali assegnati a un dosaggio di olio di krill rispettivamente: 0,5 - 1 - 2 - 4 g/die. Il trattamento è durato 12 settimane con misurazioni eseguite alla baseline e dopo 6 settimane; considerando tutti i gruppi sperimentali la dose-media assunta di **Superba krill oil™** è stata 1,875 g/die pari a 385 mg/die di EPA + DHA. Poiché il dosaggio dei trigliceridi nel plasma è influenzato da una forte variabilità intra-individuale per aumentare la significatività dei risultati i valori sono stati raggruppati. Dopo opportuni aggiustamenti statistici, i risultati indicano che nei soggetti trattati l'abbassamento della trigliceridemia rispetto al gruppo placebo è mediamente superiore del 12.4 % ; questo effetto è più evidente dopo 6 settimane e si attenua dopo 12. Gli autori ritengono che ciò accada a causa della mobilizzazione dei grassi epatici operata più tardivamente dagli omega-3 fosfolipidici (effetto anti-steatosico). Nello studio non si sono notati effetti significativi sull'HDL-colesterolo e sull'LDL-colesterolo probabilmente grazie alla preponderanza dell'EPA sul DHA (il rapporto nel **Superba krill oil™** è infatti 2:1). L'indice di omega-3, invece, si è innalzato in maniera dose-dipendente con incrementi fino al 73 % nei soggetti che avevano assunto 4 g/die.

3.0 Altri effetti dell'olio di krill.

Berge et al. hanno trattato con olio di krill (EPA + DHA = 832,5 mg/die) 17 volontari sani per 28 giorni valutando sia le variazioni dei parametri legati all'assetto lipidico che altri indicatori metabolici [12]. Gli effetti sulle lipoproteine plasmatiche sono stati in linea con quelli degli altri studi (riduzione dei trigliceridi totali, delle VLDL e dei chilomicroni; riduzione del rapporto trigliceridi:HDL). Hanno, inoltre, rilevato: aumento della capacità antiossidante del plasma e negli eritrociti direttamente correlata alle concentrazioni seriche di EPA ma non di

DHA; aumento dell'indice di doppio legame negli eritrociti; aumento della colina, della carnitina e del suo precursore γ -butirrobetaina.

È molto interessante il dato sperimentale secondo cui queste variazioni non si accompagnano ad aumento della trimetilammina-ossido (TMAO), una molecola presente naturalmente nel krill ma che viene prodotta anche per ossidazione epatica della trimetilammina generata dalla flora intestinale come metabolita della colina e della carnitina [13]. Nel krill e in altri animali marini la TMAO svolge un importante ruolo come osmolita [14] ma nell'uomo l'eccesso di questo composto è stato correlato a un forte aumento del rischio aterosclerotico [15], [16]. Come vedremo, l'olio di krill delle **Superba Boost Caps**™ non contiene TMAO perché questo composto viene eliminato nel processo di concentrazione e purificazione operato dall'*Aker Biomarine*.

Ben dimostrate, sia nelle cavie che nell'uomo, sono le interazioni degli omega-3 con il sistema endo-cannabinoide che com'è noto presiede numerosissime funzioni biologiche ed è coinvolto nella patogenesi della sindrome metabolica, dell'obesità e di alcune patologie del sistema nervoso e cardio-circolatorio. Nei soggetti obesi sono presenti livelli elevati dei due principali agonisti endogeni per i recettori endocannabinoidi (anandamide, AEA, e 2-arachidonoilglicerolo, 2-AG). Poiché la loro biosintesi avviene a partire dall'acido arachidonico (omega-6) l'integrazione dietetica degli omega-3 può avere un effetto inibitorio riequilibrando il rapporto omega 6: omega-3 (EPA e DHA competono, infatti, con l'acido arachidonico). Un ulteriore effetto dell'olio di krill visto sui ratti Zucker è proprio la diminuzione del tono endocannabinoide nei tessuti periferici e nel cervello [3]; dopo 4 settimane nei gruppi sperimentali si verifica un significativo decremento di entrambi gli endocannabinoidi nel grasso viscerale parallelamente alla sua già citata riduzione; nel fegato e nel cuore la diminuzione riguarda l'AEA ma non il 2-AG. Banni et al. hanno dimostrato che nei soggetti obesi questa down-regulation endocannabinoide si verifica somministrando 2 g/die di **Superba Krill Oil**™ ma non con pari dosi d'olio di pesce o d'oliva [17].

In questi pazienti l'olio di krill ha ridotto il 2-AG in correlazione con la diminuzione del rapporto omega-6: omega-3 nel plasma. Secondo gli autori, come nel caso dei ratti Zucker, questa variazione si verifica soprattutto a causa dell'antagonismo competitivo esercitato dagli omega-3 nei confronti dell'acido arachidonico. La somministrazione di olio di krill, tuttavia, in questo studio non ha modificato l'indice di massa corporea, la circonferenza addominale, la glicemia e l'insulinemia.

L'interferenza con la cascata dell'acido arachidonico e lo shift dalla biosintesi di mediatori prologogeni verso la produzione di molecole ad effetto opposto spiega l'azione anti-infiammatoria degli omega-3 marini che è presente in modo molto spiccato nell'olio di krill ed è stata evidenziata in modelli murini sia d'obesità [4] che di artrite reumatoide [18].

Tre gruppi di topi DBA-1 sono stati trattati integrando rispettivamente 0,45 g/100 g di olio di krill, olio di pesce od olio d'oliva (controllo) nella dieta per 25 giorni, prima di indurre una reazione artritica con l'iniezione di collagene e un adiuvante. Successivamente il trattamento è stato mantenuto per 10 settimane studiando l'effetto sull'evoluzione della malattia. Gli animali che avevano assunto olio di krill hanno risentito di meno dell'evoluzione dell'artrite con un dimagrimento più contenuto (peso medio = 23,8 g) rispetto a quelli che avevano ricevuto olio di pesce (peso medio = 19,8) o il placebo (peso medio = 19,5). Dopo 45 giorni lo score medio di gravità dell'artrite era $0,2 \pm 0,2$ nel gruppo-controllo e nullo nei due gruppi sperimentali. L'olio di krill ha ritardato l'esordio dei sintomi e rallentato la loro progressione. Indicazioni favorevoli sull'azione anti-infiammatoria dell'olio di krill giungono anche dagli studi su modelli animali di colite ulcerosa [19].

La caduta dei livelli di progesterone prima delle mestruazioni libera notevoli quantità di acido arachidonico e instaura infiammazione nell'utero; il release di PGE_2 e PGF_2 contrae la

muscolatura liscia, provoca ischemia e scatena i crampi dolorosi che affliggono molte donne durante la fase luteale del ciclo. L'olio di krill sembrerebbe efficace nel ridurre i sintomi fisici ed emozionali della sindrome pre-mestruale e della dismenorrea. 70 donne hanno partecipato ad uno studio in cui dovevano assumere 2 g al giorno d'olio di krill o di pesce per il primo mese, quindi continuare con la stessa dose somministrandola da 8 giorni prima a 2 giorni dopo il giorno delle mestruazioni. Le volontarie dovevano rispondere dopo 45 e 90 giorni ad un questionario d'autovalutazione dei sintomi segnalando eventuali variazioni nelle quantità di analgesici assunti. Quelle trattate con krill hanno ottenuto punteggi significativamente più favorevoli di coloro che avevano assunto olio di pesce, sia alla prima mestruazione che dopo gli altri due cicli. L'olio di krill è paragonabile a quello di pesce nel controllo del dolore addominale, dell'edema, dell'aumento di peso e del senso di gonfiore ma è più efficace sui sintomi emozionali, la tensione mammaria e i dolori articolari e diminuisce il ricorso agli antidolorifici [20].

Al di là degli effetti legati agli omega-3 il valore biologico del **Superba Krill Oil™** risiede, come abbiamo accennato, anche nell'elevato contenuto di colina e fosfolipidi che hanno azioni proprie a vari livelli.

La fosfatidilcolina è utile per ritardare il decadimento cognitivo dell'anziano [21], [22], contrasta i processi infiammatori [23], regola la lipidemia e inibisce la steatosi epatica [24]. Studi clinici hanno evidenziato che i fosfolipidi possono proteggere il fegato dai danni alcool-correlati [25], [26], [27]. La colina è un nutriente condizionatamente essenziale che può risultare carente negli alcolisti e nei vegetariani: è un precursore dell'acetilcolina e una molecola chiave delle reazioni di trasferimento metilico come quelle che coinvolgono la S-adenosilmetionina e il metabolismo dell'omocisteina. Un deficit di colina può causare disfunzioni epatiche [28], [29] e interferire con la memoria e altre funzioni cerebrali regolate dai livelli di acetilcolina [30].

4.0 Le caratteristiche delle **Superba Boost Caps™**.

L'olio di krill contenuto nelle **Superba Boost Caps™** subisce un processo di raffinazione con la tecnologia brevettata *Flexitech™* per concentrare i nutrienti ed eliminare i sali e la TMAO. Quest'ultima, oltre ai ruoli e alle implicazioni discusse in precedenza, è la molecola responsabile del caratteristico odore di pesce. Possiamo considerarla un indicatore di qualità del prodotto finito: un olio di krill contenente residui elevati di trimetilammina (TMA) o TMAO è senz'altro scadente o perché è stato conservato male (in questo caso la TMA/TMAO sono prodotti di degradazione) oppure perché lo step di rimozione dei sali è stato condotto in maniera non efficace.

Per produrre le **Superba Boost Caps™** il **Superba Krill Oil™**, che di partenza contiene livelli molto bassi di TMA e TMAO, viene sottoposto a due passaggi di lavorazione (fig. 4): una prima fase di purificazione rimuove i sali e i residui di TMAO dando un olio meno viscoso e privo d'odori sgradevoli (**Superba 2™**); segue una seconda fase di concentrazione delle frazioni fosfolipidiche e omega-3 che portano al **Superba Boost™**.



FOSFOLIPIDI



TRIGLICERIDI



SALI E TMAO



STEP 1: eliminazione di sali e TMAO

STEP 2: concentrazione dei fosfolipidi

Fig. 4: schema del processo di purificazione e concentrazione del Superba Krill Oil™

Quest'olio ha il 55 % di fosfolipidi totali con un contenuto di fosfatidilcolina intorno al 50 %, astaxantina oltre 80 ppm, EPA non meno del 15 % e DHA non meno del 7 %; la quota di EPA e DHA fosfolipidici è superiore al 16 %.

Grazie a questa speciale composizione le **Superba Boost Caps™** permettono di vantare ben quattro health claim approvati dall'EFSA somministrando solo due softgel al giorno.

Tre claim sono nell'ambito cardiovascolare:

- 1) EPA e DHA contribuiscono al normale funzionamento del cuore.
- 2) La colina contribuisce a un normale metabolismo lipidico.
- 3) La colina contribuisce al normale metabolismo dell'omocisteina.

Il quarto claim riguarda la salute del fegato:

- 4) La colina contribuisce al mantenimento di una normale funzionalità epatica.

Due **Superba Boost Caps™** apportano 250 mg di EPA/DHA e più di 82,5 mg di colina.

Bibliografia:

[1] Winther B, Hoem N, Berge K, Reubsæet L "Elucidation of Phosphatidylcholine Composition in Krill Oil Extracted from *Euphausia superba*". *Lipids* 2010, 46(1): 25-36.

[2] Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. *Dietary reference Intakes for: thiamine, riboflavin, niacin, vitamin B6, folate, vitamin B12, pantothenic acid, biotin and choline*. *Nat Acad Sci* 1998: 390-422.

[3] Jensen HH et al. "Choline in the diets of US population" *Nhanes, 2003-2004*. *FASEB J* 2007, 21, LB46.

[4] Batetta et al. "Endocannabinoids may mediate the ability of omega-3 fatty acids to reduce ectopic fat and inflammatory mediators in obese Zucker rats". *J Nutr* 2009, 139: 1495-1501.

[5] Di Marzo et al. "Dietary krill oil increases docosahexaenoic acid and reduces 2-arachidonoylglycerol but not N-acyl ethanolamine levels in the brain of obese Zucker rats". *Int Dairy J* 2010; 20:213-235.

[6] Harris WS, Von Schacky C "The omega-3 index: a new risk factor for death from coronary heart disease?". *Prev Med* 2004, 39: 212-220.

[7] Ulven SM, Kirkhus B, Lamglait A, Basu S, Elind E, Haider T, Berge K, Vik H, Pedersen JI "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(1):37-46.

[8] Maki KC et al. "Krill oil supplementation increases plasma concentrations of eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids in overweight and obese men and women" *Nutr Res* 2009; 29(9): 609-615.

[9] Miller M et al. "Impact of triglyceride levels beyond low-density lipoprotein cholesterol after acute coronary syndrome in the PROVE IT-TIMI 22 trial" *Am J Coll cardiol* 2008; 51:724-730 .

[10] Bucher HC et al. "N-3 polyunsaturated fatty acids in coronary hearth disease: a meta analysis of randomized controlled trials" *Am J Med* 2002; 112:298-304.

[11] Berge K et al. "Krill oil supplementation lowers serum triglycerides without increasing low-density lipoprotein cholesterol in adults with borderline or high triglyceride levels" *Nutr Res*. 2014; 34:126-133.

[12] Berge RK et al. "Krill oil reduces plasma triacylglycerol level and improves related lipoprotein particle concentration, fatty acid composition and redox status in healthy young adults- a pilot study". *Lipids Health Dis*. 2015; 14: 163.

[13] Bremer J "Carnitine-metabolism and functions". *Physiol Rev* 1983; 63: 1420-1480.

[14] Yancey PH and Siebenaller JF "Trimethylamine oxide stabilizes teleost and mammalian lactate dhydrogenases against inactivation by hydrostatic pressure and trypsinolysis". *J Exp Biol* 1999; 202: 3597-3603.

[15] Wang Z et al. "Gut flora metabolism of phosphatidylcholine promotes cardiovascular disease". *Nature* 2011; 472: 57-63.

[16] Troseid M et al. "Microbiota-dependent metabolite trimethylamine-N-oxide is associated with disease severity and survival of patients with chronic hearth failure" *J Intern Med* 2014; 277: 717-726.

[17] Banni S et al. "Krill oil significantly decreases 2-arachidonoylglycerol plasma levels in obese subjects". *Nutr Metab*. 2011; 8:7.

[18] Ierna M et al. "Supplementation of diet with krill oil protects against experimental rheumatoid arthritis". *BMC Muscoloskelet Disord* 2010; 11:136.

[19] Grimstad 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.

[20] Sampalis F et al. "Evaluation of the effects of Neptune Krill Oil on the management of premenstrual syndrome and dysmenorrhea". *Altern Med Rev* 2003; 8(2): 171-179.

[21] Hung MC et al. "Learning behaviour and cerebral protein kinase C, antioxidant status, lipid composition in senescence-accelerated mouse: influence of phosphatidylcholine-vitamin B12 diet". *Br J Nutr* 2001; 86: 163-171.

[22] Chung SY et al. "Administration of phosphatidylcholine increases brain acetylcholine concentration and improves memory in mice with dementia". *J Nutr* 1995; 125:1484-1489.

[23] Schneider H "Lipid based therapy for ulcerative colitis-modulation of intestinal mucus membrane phospholipids as a tool to influence inflammation". *Int. J. Mol. Sci* 2010;11: 4149-4164.

[24] Buang, Y "Dietary phosphatidylcholine alleviates fatty liver induced by orotic acid. *Nutrition* 2005; 21: 867-873" .

[25] Lieber, CS "New concepts of the pathogenesis of alcoholic liver disease lead to novel treatments". *Curr Gastroenterol. Rep* 2004; 6:60-65.

[26] Lieber CS "Alcoholic fatty liver: its pathogenesis and mechanism of progression to inflammation and fibrosis". *Alcohol* 2004; 34:9-19.

[27] Turecky L et al. "Plasma lipid parameters in patients with alcoholic fatty liver after treatment with essential phospholipids" . *Bratisl. Lek. Listy* 2003; 104: 227-231.

[28] Da Costa KA "Accumulation of 1,2-sn-diradylglycerol with increased membrane-associated protein kinase C may be the mechanism for spontaneous hepatocarcinogenesis in choline-deficient rats" . *J. Biol. Chem*; 1993; 268: 2100-2105.

[29] Zeisel SH "Choline, an essential nutrient for humans" . *FASEB J* 1991; 5: 2093-2098.

[30] Zeisel SH "Choline: needed for normal development of memory" *J. Am. Coll. Nutr* 2000; 19: 528S-531S .