



Revisión

Fosfolípidos: Propiedades y efectos sobre la salud

Jairo Torres García¹ y Samuel Durán Agüero²

¹Ingeniero en Alimentos, Msc. Carrera de Nutrición y Dietética, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Autónoma de Chile. ²Nutricionista PhD. Carrera de Nutrición y Dietética, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad San Sebastián, Chile.

Resumen

Los Fosfolípidos son lípidos anfipáticos, que se encuentran en todas las membranas celulares, disponiéndose como bicapas lipídicas. Pertenecen al grupo de lípidos derivados del glicerol, presentando una estructura similar a la de los triglicéridos. El interés actual sobre ellos deriva en su eficacia para incorporar diferentes ácidos grasos a nivel de la membrana celular, ya que presentan una mejor absorción y utilización que los triglicéridos. En este artículo se revisa la evidencia publicada acerca de los beneficios de los fosfolípidos sobre procesos inflamatorios, cáncer, enfermedades cardiovasculares, trastornos neurológicos, enfermedades hepáticas y como transportador de antioxidantes.

(Nutr Hosp. 2015;31:76-83)

DOI:10.3305/nh.2015.31.1.7961

Palabras claves: Fosfolípidos. Ácidos grasos. Fosfatidilcolina.

PHOSPHOLIPIDS: PROPERTIES AND HEALTH EFFECTS

Abstract

Phospholipids are amphipathic lipids, which are found in all the cell membranes, organized as a lipid bilayer. They belong to the glycerol-derived lipids, showing a similar structure as triglycerides. The current interest of them comes from its effectiveness to incorporate different fatty acids in the cell membrane, as they exhibit better absorption and utilization than triglycerides. In this paper, the bibliographical data published about the benefits of the phospholipids in inflammatory processes, cancer, cardiovascular diseases, neurological disorders, liver disease and as an antioxidants transporter is reviewed.

(Nutr Hosp. 2015;31:76-83)

DOI:10.3305/nh.2015.31.1.7961

Keywords: Phospholipids. Fatty acids. Phosphatidylcholine.

Introducción

Los fosfolípidos, son lípidos anfipáticos, que se encuentran en todas las membranas celulares de plantas y animales, disponiéndose como bicapas lipídicas. Pertenecen al grupo de lípidos derivados del glicerol, presentando una estructura similar a la de los triglicéridos (TGs). En este sentido, los fosfolípidos están compuestos por una molécula de glicerol a la que se unen 2 ácidos grasos en las posiciones sn-1 y sn-2, estos ácidos grasos pueden presentar distinto largo de cadena hidrocarbonada, y variar en el grado de insaturación según su procedencia. Sin embargo, se diferencian de los TGs ya que en la posición sn-3 está ligada una molécula de ácido ortofosfórico, en lugar de un tercer ácido graso. Estos grupos fosfato están siempre unidos a diferentes tipos de moléculas, de esta forma, cuando esta molécula

corresponde a colina, se forma la fosfatidilcolina (FC) o Lecitina; cuando se une a un aminoácido como serina (FS), se forma la fosfatidilserina; cuando la unión es con etanolamina, se forma la fosfatidiletanolamina (FE) o Cefalina; y cuando se une al polialcohol cíclico inositol, se forma el fosfatidil inositol (FI)^{1,2}, entre otros. La FC es el fosfolípido más abundante en los diferentes tejidos corporales. Con respecto a los fosfolípidos presentes en la dieta con gran contenido en estas moléculas y de gran consumo, se encuentran la soja y el huevo, que además se caracterizan principalmente por su alto contenido de ácidos grasos insaturados. Por otra parte, los ácidos grasos que conforman los fosfolípidos pueden variar de acuerdo a su origen, por ejemplo, los fosfolípidos marinos se caracterizan por tener una gran cantidad de ácidos grasos Omega-3, especialmente los ácidos eicosapentanoico (EPA, C20:5 Omega-3) y docohexaenoico (DHA, C22:6 Omega-3), los fosfolípidos de soja y yema de huevo, contienen principalmente ácidos grasos Oleico (C18:1 Omega-9), Linoleico (AL C18:2) y Palmítico (C16:0)^{3,4}. Por otro lado, la leche que contiene FC y FE como principales clase de fosfolípidos, además contiene una importante cantidad de ácidos grasos saturados e insaturados.

Correspondencia: Jairo Torres García.
Universidad Autónoma de Chile.
Ricardo Morales 3369, San Miguel, Santiago.
E-mail: jairoalonsot@gmail.com

Recibido: 15-VIII-2014.
Aceptado: 12-IX-2014.

Los fosfolípidos se caracterizan por su eficacia para incorporar diferentes ácidos grasos, esta incorporación de ácidos grasos específicos se ve reflejada en el incremento a nivel de la membrana celular y en consecuencia, tanto el tipo de fosfolípidos como los ácidos grasos acompañantes serán cruciales para lograr un efecto determinado.

Fosfolípidos y su Importancia Nutricional y Tecnológica

Como se mencionó anteriormente los fosfolípidos se encuentran en la membrana celular en diversos alimentos. La ingesta normal de fosfolípidos es de 2-8 gramos, lo que representa un 1,1% de la ingesta total de lípidos, encontrándose de manera natural en alimentos tales como la soja, huevos, carnes, vísceras, pescados, mariscos, cereales y oleaginosas.

El pescado, los huevos y la carne contienen esfingomielina, el cual se ingiere en cantidades de 0,3 a 0,4 gr. al día. Por otra parte, la lecitina es una mezcla de FC, FE y FI, siendo la FC el componente principal de la lecitina (98%). La lecitina se utiliza ampliamente en la industria alimentaria como aditivo (dispersante, emulsionante, estabilizante, que incluyen inyecciones intramusculares, intravenosas y nutrición parenteral)⁵⁻⁷. Algunos ejemplos de esto, es su uso en las margarinas como emulsificante, aportando la consistencia y textura al producto, o en la fabricación de chocolates, el la que se utiliza para ayudar en la dispensabilidad de los polvos de alimentos. Además, se utiliza en los procesos de panificación y repostería, ya que forma complejos con el almidón y mejora la suavidad de la miga, incrementando la vida útil del pan. Por otra parte, también se plantea que la producción de alimentos bajos en grasa ha llevado en general a una reducción en el consumo de fosfolípidos de origen natural.

Desde el punto de vista nutricional, la FC juega un importante papel en la señalización celular mediada por la membrana. El catabolismo de la fosfolipasa D mediada por FC produce ácido fosfatídico y colina, que son importantes segundos mensajeros de lípidos implicados en varias vías de señalización^{8,9} como por ejemplo la amplificación de las cascadas de señalización necesarias para la supervivencia y el crecimiento.

Es un hecho conocido, que los fosfolípidos tienen un impacto positivo en la nutrición humana, evitando el desarrollo de ciertas patologías. En este sentido, los efectos más conocidos han surgido del estudio de fosfolípidos derivados de la soja, de yema de huevo, de lácteos y de fosfolípidos marinos¹⁰. Los fosfolípidos dietéticos, en particular los procedentes de soja y cártamo, han demostrado de forma consistente que pueden reducir niveles de lípidos tanto plasmáticos como hepáticos en animales de experimentación¹¹. Diversos estudios muestran que la suplementación con EPA y DHA en la forma de fosfolípidos ejercería funciones biológicas y nutricionales superiores a las de los TGs que contienen

EPA y DHA, como acciones antiinflamatorias y actividad antioxidante en los lípidos del cerebro, así como la mejora en el aprendizaje y la memoria, reducción de lípidos plasmáticos y en tejidos y finalmente disminuye la tendencia a la ganancia de peso¹².

Proceso Digestión y Absorción de Fosfolípidos

El 90 % de la digestión de los fosfolípidos ocurre a nivel intestinal, gracias a la actividad de dos enzimas provenientes del páncreas: las fosfolipasas A1 y A2. Estas enzimas hidrolizan en forma selectiva los ácidos grasos que se encuentran en las posiciones sn-1 y sn-2 de la molécula de glicerol, dando como resultado moléculas de lisofosfolípidos. La actividad de cada fosfolipasa es excluyente, situación que se traduce en que, si la fosfolipasa A1 hidroliza la unión del ácido graso en la posición sn-1 del fosfolípido, la fosfolipasa A2 no actuará sobre el lisofosfolípido formado. A su vez, si la fosfolipasa A2 actúa sobre la posición sn-2, no actuará la fosfolipasa A1. El producto obtenido de hidrólisis de los fosfolípidos siempre serán lisofosfolípidos, estando en mayor proporción los ácidos grasos unidos, principalmente, a la posición sn-2. Dicha situación se debe a que la fosfolipasa A1 es aproximadamente cien veces más activa que la fosfolipasa A2¹³. Respecto a la posición sn-3, estará siempre ocupada por el grupo fosfato el que, a su vez, estará unido a una molécula de colina, etanolamina, serina, inositol, entre otras. Posteriormente, las moléculas serán absorbidas por los enterocitos como ácidos grasos libres y lisofosfolípidos, los que pueden ser re-esterificados como glicerofosfolípidos, y entrar en el torrente sanguíneo incorporándose a los quilomicrones y, en una pequeña proporción, en las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) que transportan². Sin embargo, algunos autores han mencionado que cerca del 20% de los fosfolípidos intestinales son absorbidos pasivamente y sin hidrolizar, incorporándose directamente al colesterol de alta densidad o HDL del plasma¹⁴. A partir del colesterol HDL, los glicerofosfolípidos pueden ser transferidos a las membranas plasmáticas de diversas células a nivel de hígado, músculo, riñones, pulmón, células tumorales, entre otras, sin embargo, no se conocen totalmente el metabolismo gastrointestinal de fosfolípidos de origen dietario ni los mecanismos de su incorporación en las membranas celulares para alcanzar efectos beneficiosos en la salud¹⁰.

Se ha demostrado, que los glicerofosfolípidos provenientes de la dieta, son capaces de ceder sus ácidos grasos para ser incorporados en las membranas celulares alterando, de este modo, la composición de las mismas¹⁵. Como consecuencia, las funciones celulares, incluyendo la señalización, transporte, y actividad de las enzimas unidas a la membrana, también podrían ser moduladas por los fosfolípidos de origen dietario y, por lo tanto, podrían presentar numerosos beneficios para la salud¹⁶.

Cabe también mencionar, que los fosfolípidos cumplen un importante rol durante la absorción intestinal de lípidos, facilitando la formación de micelas, como fosfolípidos y, posteriormente, como lisofosfolípidos¹⁷. Al respecto, se ha especulado que la adición de una cantidad excesiva de fosfolípidos a nivel intestinal, debido a la suplementación con fosfatidilcolina, conduciría a la formación de micelas de gran tamaño, junto a la producción de enzimas para alcanzar el contenido del núcleo micelar, y a la reducción de la absorción de lípidos y colesterol; por otra parte, los fosfolípidos intestinales tienen la capacidad de interactuar con la membrana celular de los enterocitos, reduciendo su capacidad de absorción del colesterol¹⁷. Además, se ha descrito que, tanto el grado de saturación, como la longitud de cadena de los ácidos grasos unidos a los fosfolípidos, regulan la cantidad de colesterol absorbido a nivel intestinal. En este sentido, a mayor grado de saturación, y mayor longitud de cadena del ácido graso, menor es la absorción de colesterol¹⁷.

Biodisponibilidad de Fosfolípidos

La biodisponibilidad es la velocidad y proporción de absorción de un nutriente de los alimentos y que nuestro organismo utiliza para las funciones corporales normales¹⁸. Estudios realizados en niños, indican que los fosfolípidos de la dieta serían mejor absorbidos que los TGs¹⁹. En este sentido, los fosfolípidos siguen el proceso de digestión y distribución en el cuerpo humano de manera simple. Por el contrario, los TGs son insolubles en agua, requiriendo de arduos procesos enzimáticos y de la acción de sales biliares, con el objetivo de formar micelas y ser absorbidos en el intestino delgado. Los fosfolípidos, al ser anfipáticos, tienen propiedades emulsionantes estando involucrados en la formación de micelas mixtas, lo que puede incrementar la absorción de lípidos²⁰.

La biodisponibilidad a corto plazo de los fosfolípidos ha sido evaluada a nivel de plasma y suero. En este sentido, la determinación de los niveles de los ácidos grasos en las membranas de los eritrocitos proporcionan el mejor indicador de su biodisponibilidad en los tejidos a largo plazo, pudiendo variar entre individuos²¹. Así, en un estudio realizado en humanos, con grupos randomizado de dobles ciegos, se les suministró aceite de krill (*Euphausia superba*), el cual contiene un porcentaje muy alto de fosfolípidos con ácidos grasos Omega-3. En este estudio se pudo observar que los fosfolípidos aumentaban su biodisponibilidad, encontrándose mayores niveles de EPA y DHA en el plasma de las personas alimentadas con aceite de Krill en comparación con los alimentados con aceite de pescado o aceite de oliva^{22, 23}.

En estudios in vitro con células de pulmón de ratas, se encontró que había más síntesis de ácidos grasos cuando estaban en forma de fosfolípidos con respecto a la forma de triglicéridos²⁴.

Fosfolípidos y Procesos Inflamatorios

Respecto al desarrollo de procesos inflamatorios, se ha demostrado la eficacia de los fosfolípidos derivados de la soya y el aceite de krill (*Euphausia superba*) en la reducción de la sintomatología de artritis reumatoide y síndrome premenstrual²⁵. Los fosfolípidos derivados de la soya han resultado ser efectivos a nivel gastrointestinal, tanto disminuyendo los síntomas asociados al uso regular de ácido acetil salicílico, como en la reducción del proceso inflamatorio en pacientes con colitis ulcerosa. Adicionalmente, se ha logrado mejorar el transporte y biodisponibilidad de medicamentos como el ácido acetil salicílico, al ser administrados en combinación con dichos fosfolípidos²⁶. Además, con respecto a la artritis reumatoide estudios en los que se ha suplementado la dieta de individuos con fosfolípidos de Krill que contienen DHA y EPA, muestran que los niveles de ácido araquidónico (AA) disminuyen, al igual que el 2-araquidonoilglicerol (2-AG), un lípido de señalización potente, además disminuye otro ácido graso derivado del AA el endocannabinoid anandamida y sus metabolitos relacionados palmitoiletanolamina y oleoiletanolamina en el plasma de hombres obesos^{27, 28}. Los endocannabinoides son el AA y mediadores derivados de fosfolípidos que activan los receptores acoplados a la proteína G para $\Delta 9$ -tetrahidrocannabinol, conocidos como receptores cannabinoides de tipo 1 (CB1) y 2 (CB2). La sobreactivación de los receptores CB1 por cualquiera de los dos endocannabinoides más estudiados, es decir, N-araquidonoil-etanolamina (anandamida, AEA) y 2-araquidonoilglicerol (2-AG), contribuyen a disfunciones metabólicas en tanto en roedores y seres humanos obesos²⁹.

Otro estudio realizado en 11 hombres obesos a quienes se les suministró un suplemento que contenía aceite de krill con fosfolípidos y TGs ricos en EPA y DHA, por un periodo de 24 semanas mostró un incremento significativo en los niveles plasmáticos de estos ácidos grasos, una disminución del 84% de los niveles plasmáticos de anandamida y de un 20,6% de los niveles de TGs, además de una reducción significativa en la relación cintura-cadera, parámetro utilizado para predecir la probabilidad de sufrir enfermedad de tipo metabólico³⁰.

Fosfolípidos y Cáncer

Diversos estudios han mostrado los beneficios de los fosfolípidos en la inhibición del tumor y la metástasis. La membrana de las células cancerígenas pierden sus características adhesivas que le son propias a membranas de células normales³¹, esta pérdida en la adhesión permite a las células neoplásicas disociarse del tejido tumoral y posteriormente migrar hacia nuevos tejidos u órganos, originando la metástasis tumoral. Las membranas de células tumorales de próstata y mama presentan una mayor concentración de lípidos

rafts (rico en colesterol), lo que se asocia con una mayor sensibilidad a la apoptosis (que es regulado por el contenido de colesterol), la fosfatidilcolina reduce fuertemente la adhesión a las células tumorales³¹.

Se ha encontrado que la administración de fosfolípidos marinos, extraídos a partir de harina de Calamar (*Loligo vulgaris*) y estrella de mar (*Asterias rubens*), inhibieron la progresión de cáncer de colon inducido químicamente *in vitro*³². Además, ratas alimentadas con fosfolípidos abundantes en EPA y DHA mostraron un incremento significativo en la tasa de la apoptosis en células cancerosas inducidas a carcinogénesis de colon con 1,2-dimetilhidracina³³. En un modelo de metástasis utilizando células de melanoma de ratón B16.F10, en pretratamiento con liso fosfatidilcolina hidrogenado resulta en la inhibición de al menos el 50% de las lesiones metastásicas en ratones³⁴.

Recientemente, se ha planteado que complejos formados por fosfolípidos y cúrcuma pueden ser un candidato prometedor en la terapia del cáncer (35).

Fosfolípidos en Sangre y Efectos Cardiovasculares

Diversos autores de intervención han observado el efecto de los fosfolípidos en la reducción de los niveles plasmáticos de colesterol total, de especial relevancia en pacientes con hiperlipidemia primaria y diabetes mellitus^{11, 36, 37}. Los estudios que han utilizado el tratamiento de Lapostabil® (fosfolípidos de soja), en pacientes con enfermedad coronaria han sugerido los efectos beneficiosos en la reducción del colesterol y en la prevención de la agregación plaquetaria^{38, 39}. Por otra parte la administración de suplementos de fosfolípidos con aceite de krill redujo significativamente el colesterol Total, colesterol LDL, TGs y aumentaron los niveles de colesterol HDL⁴⁰, lo que no ocurrió cuando se suplementó con aceite de pescado, ya que este suplemento solo disminuyó los TGs en sangre⁴¹.

Estudios realizados en ratones, en los que se compararon dietas compuestas por TGs versus fosfolípidos con elevado contenido de EPA y DHA, reportaron que en el grupo alimentado con dietas de fosfolípidos, los animales presentaron una mayor capacidad para conservar un perfil metabólico saludable en condiciones obesogénicas⁴². Estudios en monos y ratones mostró que los suplementos con fosfatidilcolina de soja disminuyen los niveles del colesterol plasmático sin afectar los niveles de HDL en plasma que se tienden a reducir durante una dieta hipolipídica⁴³. En este sentido, es posible especular que la absorción de los ácidos grasos Omega-3 ligados a un fosfolípido, se incorporan de manera más eficiente en las membranas celulares de diferentes órganos, aportando positivamente a la microestructura de las mismas y a su función.

La fosfatidilcolina de soja se ha utilizado en pacientes con hipercolesterolemia tipo II, los autores encontraron que la fosfatidilcolina de soja aumento significativamente los niveles de apoA1 y disminuyo

los niveles de apoA2, apo E y por lo tanto estimuló el transporte inverso del colesterol, siendo excretado en heces y por tanto no pasando a la circulación portal⁴⁴.

Finalmente, un estudio realizado en ratas machos Sprague-Dawley mostró el efecto inhibitor de la fosfatidilcolina del huevo, que reduce marcadamente la absorción linfática del colesterol en condiciones in vivo, este efecto inhibitor parece ser debido al mayor grado de saturación de los grupos acilos en relación con los fosfolípidos de soja, lo que sugiere que la absorción intestinal del colesterol de huevo puede reducirse por la presencia de la fosfatidilcolina de la yema de huevo⁴⁵.

Fosfolípidos y Desarrollo de Trastornos Neurológicos

Los lípidos se caracterizan por tener un papel esencial en la integridad y funcionalidad de las membranas neuronales, incluyendo las membranas sinápticas. La pérdida de la sinapsis y la disfunción característica del Alzheimer se ha relacionado con la degeneración de las membranas de las neuronas y aumento en la degradación de los fosfolípidos de membrana⁴⁶.

Mapstone y cols. postularon que los cambios observados en los niveles de fosfolípidos plasmáticos reflejan el desglose de las membranas neuronales entre individuos que se convierten dentro de 3 años de un deterioro cognitivo amnésico leve a enfermedad de Alzheimer⁴³.

Estudios realizados con suplementos de fosfolípidos de soja, demostraron ser efectivos respecto a la reducción del estrés, mejorando la memoria, motilidad y cognición, disminuyendo la neurodegeneración en pacientes con enfermedad de Alzheimer, y mejorando parámetros asociados a la concentración en humanos y animales^{10, 47-50}.

Asimismo, otros estudios reportaron que los fosfolípidos de origen animal son más eficaces en revertir la deficiencia de ácido alfa-linolénico, debido a que proporcionan ácidos grasos preformados de cadenas más largas⁵¹. Incluso, algunos autores han sugerido que la ingesta de fosfolípidos podría tener un efecto antioxidante frente a los cambios cerebrales inducidos posterior a la ingesta de alcohol⁵².

Fosfolípidos y Enfermedades Hepáticas

En diversas ocasiones, las enfermedades hepáticas derivan de un consumo continuado de alcohol^{53, 54}.

Durante el consumo del mismo, se ha observado que existe una reducción de los fosfolípidos en las membranas celulares a nivel hepático y que cuando se suplementa con fosfolípidos derivados de la soja o de la leche de vaca, los fosfolípidos pueden ser incorporados directamente a este nivel, reduciendo las lesiones hepáticas y la acumulación de lípidos inducidas por el alcohol⁵⁵.

Por otra parte, el hígado graso no alcohólico acompaña frecuentemente a la obesidad y la resistencia a la insulina. Algunos estudios sugieren que los ácidos grasos Omega-3 de origen marino ayudan a disminuir la grasa del hígado graso⁵⁶. Además, un reciente estudio en ratas alimentadas por 7 semanas con una dieta alta en grasa mas un concentrado de Arenque (*Clupea Harengus Harengus*), rico en fosfatidilcolina (10% de los lípidos de la dieta), expuso que la fosfatidilcolina impidió tanto el aumento de peso como la intolerancia a la glucosa inducidos por la ingesta alta en grasa. En este estudio, los análisis de Microarrays revelaron una disminución en la biosíntesis hepática del colesterol lo que se asoció con el enriquecimiento de fosfatidilcolina y fosfatidiletanolamina hepática por EPA y DHA⁵⁷.

Fosfolípidos como transporte de Antioxidantes

Los antioxidantes son moléculas que tienen la capacidad de neutralizar a los radicales libres impidiendo la oxidación y pérdida de funcionalidad de las diversas estructuras celulares⁵⁸. Estas moléculas son por tanto, beneficiosas para la salud ya que presentan propiedades cardioprotectoras, antihipertensivas y antitumorales entre otras⁵⁹⁻⁶¹.

Se ha descrito en varios estudios, que preparaciones naturales de fosfolípidos son capaces de estabilizar las membranas celulares frente a la oxidación, mediante el recambio de los ácidos grasos de las membranas^{62, 63}. Efecto que, probablemente, sea consecuencia de la sustitución de la composición de fosfolípidos de membrana, y a la disminución de las perturbaciones en el sistema antioxidante⁵⁰. Estudios sugieren que los fosfolípidos de la leche podrían ser empleados para incorporar polifenoles y catequinas del té ya que se incorporan de forma más eficiente que cuando se utilizan fosfolípidos de soja⁶⁴. Además, los fosfolípidos de la leche presentan una membrana más gruesa, baja permeabilidad y son más estables que los fosfolípidos de soja⁶⁵.

Fosfolípidos Marinos (FM)

Los ácidos grasos poliinsaturados Omega-3 de origen marino se forman en los cloroplastos de microalgas, que forman parte de fitoplancton o macroalgas. Éstas son consumidas por los peces, quienes concentran los ácidos grasos EPA y DHA, bajo la forma de TGs, almacenados principalmente en el tejido adiposo y en el músculo, o en forma de fosfolípidos, a nivel de las membranas celulares, vísceras y cerebro⁶⁶.

En estudios realizados en moluscos y caballa azul (*Scomber scombrus*), han indicado que la mayoría de los fosfolípidos marinos se componen de fosfatidilcolina y fosfatidiletanolamina, seguidos por fosfatidilinositol, fosfatidilserina y esfingomielina⁶⁷. Adicionalmente, investigaciones efectuadas en huevos de atún

han evidenciado una mayor cantidad de ácidos grasos Omega-3 en la fracción de fosfolípidos, respecto a la fracción de TGs⁶⁸. Además, los fosfolípidos son más estables a la oxidación que los TGs, e incluso, tendrían efectos antioxidantes al ser añadidos a aceites que contienen ácidos grasos de cadena larga⁶⁹. En este sentido, se ha observado que la estabilidad de tejidos animales de origen marino que contienen alto contenido de fosfolípidos, como es el caso de los huevos de Salmón (*Salmo salar*) y calamar, es mayor respecto de otras especies que tienen mayor proporción de TGs⁷⁰.

Los fosfolípidos de origen marino se están convirtiendo en un atractivo producto para la industria farmacéutica y nutracéutica, esencialmente a que estos compuestos corresponden a la forma habitual que tienen los ácidos grasos Omega-3 en el organismo, por ejemplo, a nivel de membranas celulares y órganos^{57, 71, 72}. Al respecto, los ácidos grasos AA y DHA ejercen sus funciones metabólicas formando parte de la estructura de los fosfolípidos que componen las membranas celulares, particularmente, la fosfatidilcolina y la fosfatidilserina. Debido a su alto grado de poliinsaturación, estos ácidos grasos le aportan fluidez a las membranas, una característica esencial que permite la movilidad de las proteínas a este nivel (canales iónicos, receptores, uniones comunicantes, enzimas, estructuras formadoras de vesículas, entre otras), ya sea en la superficie o en el interior de la bicapa lipídica²¹.

Los fosfolípidos pueden estar conformados por diferentes tipos de ácidos grasos, sin embargo, el hecho que aporta características especiales a aquellos de origen marino, es que presentan en su composición un porcentaje alto de ácidos grasos EPA y DHA¹.

La suplementación dietaria con ácidos grasos de cadena larga (Omega-3) en particular EPA y DHA presentan una variedad de beneficios para la salud, además de su capacidad de reducir los lípidos en plasma en animales⁷³ y humanos⁷⁴, se ha demostrado que estos ácidos grasos ayudan a prevenir arritmias, permiten un buen control de la hipertensión y reducen la agregación plaquetaria⁷⁵.

La suplementación con EPA y DHA es beneficioso tanto para la prevención como del tratamiento de enfermedades cardiovasculares, trastornos neurológicos e inflamatorios⁷⁶⁻⁷⁸, en este contexto se ha establecido una recomendación de 250 mg de EPA y DHA en países occidentales⁷⁹.

Fosfolípidos como vehículos en la industria farmacéutica

Actualmente los fosfolípidos se están utilizando en la industria farmacéutica para formar liposomas, micelas mixtas y emulsiones submicrométricas. Muchos de los fármacos presentan una biodisponibilidad oral muy baja debido a su hidrofobicidad, y la administración paraneal presenta problemas por el uso masivo de excipientes de superficie para lograr una óptima solubili-

zación, ya que muchos fármacos ejercen su función en las membranas biológicas o en proteínas asociadas a membranas⁸⁰. Por esta razón, la industria farmacéutica está empleando fosfolípidos provenientes del aceite de pescado, palma, huevos y lecitina^{68,69}. Un ejemplo es la lecitina, la cual está siendo utilizada en la elaboración de nano emulsiones con aceite de palma unidas al fármaco cloranfenicol, usado para combatir la meningitis bacteriana, con el objetivo de incrementar el traspaso del fármaco a través de la barrera hematoencefálica asegurando de manera más eficiente la llegada a las células diana⁸¹. Asimismo, se han realizado emulsiones con lecitina para el suministro del naproxeno⁸² y sistemas de suministro de oligonucleótidos para el tratamiento del cáncer⁸³.

Un estudio en adultos mayores, que recibieron alimentación enteral complementado de colina, se encontraron mejoras significativas en la memoria visual, en el aprendizaje verbal, este estudio piloto indica tanto la memoria visual y verbal pueden verse alteradas en pacientes que requieren nutrición parenteral a largo plazo y ambos se pueden mejorar con la suplementación con colina⁸⁴.

Además, se han desarrollado estudios para elaborar formulaciones parenterales que permiten incrementar la solubilidad de la emulsión con Ácido todo-trans-retinoico (ATRA), que se utiliza principalmente en pacientes con cáncer, leucemia promielocítica aguda⁸⁵.

Conclusión

La tendencia actual recomienda la ingesta de lípidos saludables, es por esto que se podrían recomendar la ingesta de fosfolípidos los cuales han demostrado un impacto positivo, evitando el desarrollo de ciertas patologías. Esto es debido a la eficacia de estos compuestos para aportar en mayor proporción y más rapidez, ácidos grasos monoinsaturados y polinsaturados, cuyo efecto se verá reflejado en su incremento a nivel de las membranas celulares. El tipo de fosfolípido y ácidos grasos administrados será crucial para lograr un efecto determinado.

En este sentido, el conocimiento más difundido de los efectos de los fosfolípidos ha surgido del estudio de fosfolípidos derivados de la soja, de la yema de huevo, de los lácteos y de productos de origen marino¹⁰. Diversas investigaciones, han encontrado que los fosfolípidos disminuyen los síntomas de situaciones patológicas y fisiológicas como: procesos inflamatorios en pacientes con colitis ulcerosa, inhibición de la progresión de cáncer de colon, inducido químicamente *in vitro*³². Además, reducen los niveles plasmáticos de colesterol total en pacientes con hiperlipidemia primaria y diabetes mellitus³⁶, reducen el estrés, mejoran la memoria, motilidad y cognición, disminuyen la neurodegeneración en pacientes con enfermedad de Alzheimer, mejoran parámetros asociados a la concentración en sujetos jóvenes y sanos^{10,47}, y ejercen un efecto an-

tioxidante frente a los cambios cerebrales inducidos posterior a la ingesta de alcohol⁵². Adicionalmente, se ha logrado mejorar el transporte y biodisponibilidad de medicamentos, al ser administrados en combinación con fosfolípidos²⁶. Por último, estudios realizados en animales alimentados con fosfolípidos, reportaron una mayor capacidad para conservar un perfil metabólico saludable en condiciones obesogénicas⁴².

A pesar de estas evidencias se debe realizar un análisis críticos a los resultados presentados, es necesario contar con mayores estudios de intervención en humanos donde se puedan evaluar la suplementación de los fosfolípidos aislados y caracterizados en su grupo ortofosforico, como en sus ácidos grasos, y no evaluar solamente matrices ricas o altos en fosfolípidos. Es también indispensable contar con estudios con mayor número de personas y con variables controladas.

La ingesta de fosfolípidos ha ido incrementando paulatinamente, como consecuencia de los múltiples efectos benéficos descritos para la salud. Países como Francia, Alemania, Estados Unidos, han venido masificando la oferta de fosfolípidos concentrados de diferentes orígenes, como la soja, el huevo, variedades de pescado, entre otros, y también han sido incorporados en suplementos alimenticios o en medicamentos. En la actualidad la ingesta de fosfolípidos en otros países está limitada a quienes acostumbran tomar suplementos nutricionales como capsulas de lecitina de soja, ya que es el único producto con estas características disponible comercialmente. Queda como tarea para la industria alimentaria y a los profesionales de la nutrición y la alimentación buscar nuevas fuentes de alimentos funcionales o nutracéuticos que contengan altas concentraciones de estos compuestos que son de alto valor nutricional.

Agradecimientos

Agradecemos a la PhD, Cristina Úbeda, MSc, Paula García, MSc, Paula Ponzano.

Referencias

1. Suzumura M. Phospholipids in marine environments: a review. *Talanta*. 2005;66(2):422-34.
2. Valenzuela A, De la Barra, F., Durán, R. Fosfolipidos de origen marino: su potencialidad nutricional y economica. Informe INNOVA-CORFO. 2011:1-12.
3. Fernandes GD, Alberici RM, Pereira GG, Cabral EC, Eberlin MN, Barrera-Arellano D. Direct characterization of commercial lecithins by easy ambient sonic-spray ionization mass spectrometry. *Food chemistry*. 2012;135(3):1855-60.
4. Anton M. Egg yolk: structures, functionalities and processes. *Journal of the science of food and agriculture*. 2013; 93(12):2871-80.
5. De Muynck C, Cuvelier C, Remon JP. Evaluation of rectal mucosal irritation in rabbits after sub-chronic administration of lecithin-containing suppositories. *The Journal of pharmacy and pharmacology*. 1994;46(1):78-9.
6. Drejer K, Vaag A, Bech K, Hansen P, Sorensen AR, Mygind N. Intranasal administration of insulin with phospholipid as absorption enhancer: pharmacokinetics in normal subjects. Dia-

- betic medicine: a journal of the British Diabetic Association. 1992;9(4):335-40.
7. Growdon JH, Gelenberg AJ. Choline and lecithin administration to patients with tardive dyskinesia. *Transactions of the American Neurological Association*. 1978;103:95-9.
 8. Rizzo M, Romero G. Pharmacological importance of phospholipase D and phosphatidic acid in the regulation of the mitogen-activated protein kinase cascade. *Pharmacology & therapeutics*. 2002;94(1-2):35-50.
 9. Su W, Chen Q, Frohman MA. Targeting phospholipase D with small-molecule inhibitors as a potential therapeutic approach for cancer metastasis. *Future Oncol*. 2009;5(9):1477-86.
 10. Kullenberg D, Taylor LA, Schneider M, Massing U. Health effects of dietary phospholipids. *Lipids in health and disease*. 2012;11:3.
 11. Cohn JS, Wat E, Kamili A, Tandy S. Dietary phospholipids, hepatic lipid metabolism and cardiovascular disease. *Current opinion in lipidology*. 2008;19(3):257-62.
 12. 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. *Journal of agricultural and food chemistry*. 2007;55(17):7170-6.
 13. Arisz SA, Munnik T. Use of phospholipase A2 for the production of lysophospholipids. *Methods Mol Biol*. 2013;1009:63-8.
 14. Zierenberg O, Grundy SM. Intestinal absorption of polyneuroposphatidylcholine in man. *J Lipid Res*. 1982;23(8):1136-42.
 15. Taylor LA, Pletschen L, Arends J, Unger C, Massing U. Marine phospholipids--a promising new dietary approach to tumor-associated weight loss. *Support Care Cancer*. 2010;18(2):159-70.
 16. Lagace TA, Ridgway ND. The role of phospholipids in the biological activity and structure of the endoplasmic reticulum. *Biochimica et biophysica acta*. 2013;1833(11):2499-510.
 17. Cohn JS, Kamili A, Wat E, Chung RW, Tandy S. Dietary phospholipids and intestinal cholesterol absorption. *Nutrients*. 2010;2(2):116-27.
 18. Aggett PJ. Population reference intakes and micronutrient bioavailability: a European perspective. *The American journal of clinical nutrition*. 2010;91(5):1433S-7S.
 19. Ramirez M, Amati L, and Gil A. Absorption and distribution of dietary fatty acids from different sources. *Early Human Development* 2001;65:95-101.
 20. Valenzuela A. Digestion y absorcion de los lipidos. Diplomado en grasas y aceites en la nutricion humana [Internet]. 2012;[16 p.].
 21. Schuchardt JP, Hahn A. Bioavailability of long-chain omega-3 fatty acids. *Prostaglandins, leukotrienes, and essential fatty acids*. 2013;89(1):1-8.
 22. Maki KC, Reeves MS, Farmer M, Griinari M, Berge K, Vik H, 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):609-15.
 23. Schuchardt JP, Schneider I, Meyer H, Neubronner J, von Schacky C, Hahn A. Incorporation of EPA and DHA into plasma phospholipids in response to different omega-3 fatty acid formulations--a comparative bioavailability study of fish oil vs. krill oil. *Lipids in health and disease*. 2011;10:145.
 24. Lands WE. Metabolism of glycerolipides; a comparison of lecithin and triglyceride synthesis. *The Journal of biological chemistry*. 1958;231(2):883-8.
 25. Sampalis F, Bunea R, Pelland MF, 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(2):171-9.
 26. Lichtenberger L, Romero JJ, Dial EJ. Gastrointestinal safety and therapeutic efficacy of parenterally administered phosphatidylcholine-associated indomethacin in rodent model systems. *Br J Pharmacol*. 2009;157(2):252-7.
 27. Alvhaim AR, Malde MK, Osei-Hyiaman D, Lin YH, Pawlosky RJ, Madsen L, et al. Dietary linoleic acid elevates endogenous 2-AG and anandamide and induces obesity. *Obesity (Silver Spring)*. 2012;20(10):1984-94.
 28. Pintus S, Murru E, Carta G, Cordeddu L, Batetta B, Accossu S, et al. Sheep cheese naturally enriched in alpha-linolenic, conjugated linoleic and vaccenic acids improves the lipid profile and reduces anandamide in the plasma of hypercholesterolaemic subjects. *The British journal of nutrition*. 2013;109(8):1453-62.
 29. Silvestri C, Di Marzo V. The endocannabinoid system in energy homeostasis and the etiopathology of metabolic disorders. *Cell metabolism*. 2013;17(4):475-90.
 30. Berge K, Piscitelli F, Hoem N, Silvestri C, Meyer I, Banni S, et al. Chronic treatment with krill powder reduces plasma triglyceride and anandamide levels in mildly obese men. *Lipids in health and disease*. 2013;12:78.
 31. Markert CL. Neoplasia: a disease of cell differentiation. *Cancer research*. 1968;28(9):1908-14.
 32. Sakakima Y, Hayakawa A, Nagasaka T, Nakao A. Prevention of hepatocarcinogenesis with phosphatidylcholine and menaquinone-4: in vitro and in vivo experiments. *J Hepatol*. 2007;47(1):83-92.
 33. Fukunaga K, Hossain Z, Takahashi K. Marine phosphatidylcholine suppresses 1,2-dimethylhydrazine-induced colon carcinogenesis in rats by inducing apoptosis. *Nutr Res*. 2008;28(9):635-40.
 34. Jantschkeff P, Schlesinger M, Fritzsche J, Taylor LA, Graeser R, Kirfel G, et al. Lysophosphatidylcholine pretreatment reduces VLA-4 and P-Selectin-mediated b16.f10 melanoma cell adhesion in vitro and inhibits metastasis-like lung invasion in vivo. *Molecular cancer therapeutics*. 2011;10(1):186-97.
 35. Khatik R, Dwivedi P, Shukla A, Srivastava P, Rath SK, Paliwal SK, et al. Development, characterization and toxicological evaluations of phospholipids complexes of curcumin for effective drug delivery in cancer chemotherapy. *Drug delivery*. 2014:1-12.
 36. Eshigina S, Gapparov MM, Mal'tsev G, Kulakov SN. [Influence of dietary therapy containing sunflower oil fortified with phospholipids on the lipid metabolism in patients with hypertension and obesity]. *Vopr Pitan*. 2007;76(1):58-62.
 37. Ristic Medic D, Ristic V, Arsic A, Postic M, Ristic G, Blazencic Mladenovic V, et al. Effects of soybean D-LeciVita product on serum lipids and fatty acid composition in type 2 diabetic patients with hyperlipidemia. *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases: NMCD*. 2006;16(6):395-404.
 38. Bobkova VI, Lokshina LI, Korsunskii VN, Tananova GV. [Metabolic effect of lipostabil-forte]. *Kardiologija*. 1989;29(10):57-60.
 - 39.almazov VA, Freidlin IS, Krasil'nikova EI. [Use of lipostabil to correct lipid metabolism disorders in patients with ischemic heart disease]. *Kardiologija*. 1986;26(2):39-42.
 40. Bunea R, El Farrah K, Deutsch L. Evaluation of the effects of Neptune Krill Oil on the clinical course of hyperlipidemia. *Alternative medicine review: a journal of clinical therapeutics*. 2004;9(4):420-8.
 41. Lewis A, Lookinland S, Beckstrand RL, Tiedeman ME. Treatment of hypertriglyceridemia with omega-3 fatty acids: a systematic review. *Journal of the American Academy of Nurse Practitioners*. 2004;16(9):384-95.
 42. Rossmeisl M, Jilkova ZM, Kuda O, Jelenik T, Medrikova D, Stankova B, 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(6):e38834.
 43. Wilson TA, Meservey CM, Nicolosi RJ. Soy lecithin reduces plasma lipoprotein cholesterol and early atherogenesis in hypercholesterolemic monkeys and hamsters: beyond linoleate. *Atherosclerosis*. 1998;140(1):147-53.
 44. Polichetti EJ, A. Lovanna, C. Portugal, H. Mekki, N. Lorec, A. Pauli, A. Luna, A. Lairon, D. Droitte, P. y cols. Stimulation of the apo A1-high density lipoprotein system by dietary soyabean lecithin in humans - A new substrate for the measurement of lecithin:cholesterol acyltransferase activity. *Journal of Nutritional Biochemistry*. 1998;9 (11):659-64.
 45. Jiang Y, Noh SK, Koo SI. Egg phosphatidylcholine decreases the lymphatic absorption of cholesterol in rats. *The Journal of nutrition*. 2001;131(9):2358-63.

46. Pettegrew JW, Panchalingam K, Hamilton RL, McClure RJ. Brain membrane phospholipid alterations in Alzheimer's disease. *Neurochemical research*. 2001;26(7):771-82.
47. Favreliere S, Perault MC, Huguet F, De Javel D, Bertrand N, Piriou A, et al. DHA-enriched phospholipid diets modulate age-related alterations in rat hippocampus. *Neurobiol Aging*. 2003;24(2):233-43.
48. Hartmann T, van Wijk N, Wurtman RJ, Olde Rikkert MG, Sijben JW, Soininen H, et al. A nutritional approach to ameliorate altered phospholipid metabolism in Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's disease: JAD*. 2014;41(3):715-7.
49. Engelborghs S, Gilles C, Ivanou A, Vandewoude M. Rationale and clinical data supporting nutritional intervention in Alzheimer's disease. *Acta clinica Belgica*. 2014;69(1):17-24.
50. Jansen D, Zerbi V, Arnoldussen IA, Wiesmann M, Rijpma A, Fang XT, et al. Effects of Specific Multi-Nutrient Enriched Diets on Cerebral Metabolism, Cognition and Neuropathology in AbetaPPswe-PS1dE9 Mice. *PLoS one*. 2013;8(9):e75393.
51. Bourre JM. Roles of unsaturated fatty acids (especially omega-3 fatty acids) in the brain at various ages and during ageing. *J Nutr Health Aging*. 2004;8(3):163-74.
52. Jayaraman T, Kannappan S, Ravichandran MK, Anuradha CV. Impact of Essentiale L on ethanol-induced changes in rat brain and erythrocytes. *Singapore Med J*. 2008;49(4):320-7.
53. Ji C. New Insights into the Pathogenesis of Alcohol-Induced ER Stress and Liver Diseases. *Int J Hepatol*. 2014;2014:513787.
54. Banerjee P, Jana S, Chakraborty S, Swarnakar S. Inflammation and MMPs in alcohol-induced liver diseases and protective action of antioxidants. *Indian J Biochem Biophys*. 2013;50(5):377-86.
55. Wat E, Tandy S, Kapera E, Kamili A, Chung RW, Brown A, et al. Dietary phospholipid-rich dairy milk extract reduces hepatomegaly, hepatic steatosis and hyperlipidemia in mice fed a high-fat diet. *Atherosclerosis*. 2009;205(1):144-50.
56. Espinosa A, Valenzuela R, Gonzalez-Manan D, D'Espessailles A, Guillermo Gormaz J, Barrera C, et al. Prevention of liver steatosis through fish oil supplementation: correlation of oxidative stress with insulin resistance and liver fatty acid content. *Archivos latinoamericanos de nutricion*. 2013;63(1):29-36.
57. Rossmesl M, Medrikova D, van Schothorst EM, Pavlisova J, Kuda O, Hensler M, et al. Omega-3 phospholipids from fish suppress hepatic steatosis by integrated inhibition of biosynthetic pathways in dietary obese mice. *Biochimica et biophysica acta*. 2014;1841(2):267-78.
58. Coleman NA. Antioxidants in critical care medicine. *Environ Toxicol Pharmacol*. 2001;10(4):183-8.
59. Baradaran A, Nasri H, Rafieian-Kopaei M. Oxidative stress and hypertension: Possibility of hypertension therapy with antioxidants. *J Res Med Sci*. 2014;19(4):358-67.
60. Bulotta S, Celano M, Lepore S, Montalcini T, Pujia A, Russo D. Beneficial effects of the olive oil phenolic components oleuropein and hydroxytyrosol: focus on protection against cardiovascular and metabolic diseases. *J Transl Med*. 2014;12(1):219.
61. Rahmani AH, Albutti AS, Aly SM. Therapeutic role of olive fruits/oil in the prevention of diseases via modulation of anti-oxidant, anti-tumour and genetic activity. *Int J Clin Exp Med*. 2014;7(4):799-808.
62. Laguerre M, Bayrasy C, Panya A, Weiss J, McClements DJ, Lecomte J, et al. What makes good antioxidants in lipid-based systems? The next theories beyond the polar paradox. *Critical reviews in food science and nutrition*. 2013.
63. Nicolson GL, Ash ME. Lipid Replacement Therapy: a natural medicine approach to replacing damaged lipids in cellular membranes and organelles and restoring function. *Biochimica et biophysica acta*. 2014;1838(6):1657-79.
64. Gulseren I, Corredig M. Storage stability and physical characteristics of tea-polyphenol-bearing nanoliposomes prepared with milk fat globule membrane phospholipids. *Journal of agricultural and food chemistry*. 2013;61(13):3242-51.
65. Thompson AK, Haisman D, Singh H. Physical stability of liposomes prepared from milk fat globule membrane and soya phospholipids. *Journal of agricultural and food chemistry*. 2006;54(17):6390-7.
66. Takahashi K, Inoue Y. Marine by-product phospholipids as booster of medicinal compounds. *Adv Food Nutr Res*. 2012; 65:31-46.
67. Beaulieu L, Thibodeau J, Bryl P, Carboneau ME. Characterization of enzymatic hydrolyzed snow crab (*Chionoecetes opilio*) by-product fractions: a source of high-valued biomolecules. *Bioresour Technol*. 2009;100(13):3332-42.
68. Hiratsuka S, Kitagawa, T., Matsue, Y., Hashidume, M., And Wada, S. Lipid class and fatty acid composition of phospholipids from the gonads of skipjack tuna. *FISHERIES Sci*. 2004; 70:903-9.
69. King MF, Boyd, L.C. and Sheldon, B.W. . Antioxidant properties of individual phospholipids in a salmon oil model system. *J of the Am. Oil Chemists' Society*. 1992;69:545-51.
70. Eiríkur K. Ethanol extraction of marine phospholipids from fishmeal and by-products of fish: Technical University of Denmark; 2010.
71. Ramprasath VR, Eyal I, Zchut S, Jones PJ. 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 in health and disease*. 2013;12:178.
72. Vigerust NF, Bjørndal B, Bohov P, Brattelid T, Svardal A, Berge RK. Krill oil versus fish oil in modulation of inflammation and lipid metabolism in mice transgenic for TNF-alpha. *European journal of nutrition*. 2013;52(4):1315-25.
73. Harris WS. n-3 fatty acids and serum lipoproteins: animal studies. *The American journal of clinical nutrition*. 1997;65(5 Suppl):1611S-6S.
74. Eslick GD, Howe PR, Smith C, Priest R, Bensoussan A. Benefits of fish oil supplementation in hyperlipidemia: a systematic review and meta-analysis. *International journal of cardiology*. 2009;136(1):4-16.
75. Breslow JL. n-3 fatty acids and cardiovascular disease. *The American journal of clinical nutrition*. 2006;83(6 Suppl): 1477S-82S.
76. Harris WS, Miller M, Tighe AP, Davidson MH, Schaefer EJ. Omega-3 fatty acids and coronary heart disease risk: clinical and mechanistic perspectives. *Atherosclerosis*. 2008;197(1): 12-24.
77. Cleland LG, James MJ, Proudman SM. The role of fish oils in the treatment of rheumatoid arthritis. *Drugs*. 2003; 63(9):845-53.
78. Boudraut C, Bazinet RP, Ma DW. Experimental models and mechanisms underlying the protective effects of n-3 polyunsaturated fatty acids in Alzheimer's disease. *The Journal of nutritional biochemistry*. 2009;20(1):1-10.
79. EFSA. Scientific opinion on dietary reference values for fats, including saturated fatty acids, polyunsaturated fatty acids, monounsaturated fatty acids, trans fatty acids, and cholesterol. EFSA, 2010.
80. Fahr A, Liu X. Drug delivery strategies for poorly water-soluble drugs. *Expert opinion on drug delivery*. 2007;4(4):403-16.
81. Musa SH, Basri M, Masoumi HR, Karjiban RA, Malek EA, Basri H, et al. Formulation optimization of palm kernel oil esters nanoemulsion-loaded with chloramphenicol suitable for meningitis treatment. *Colloids and surfaces B, Biointerfaces*. 2013;112:113-9.
82. Nasirideen S, Kas HS, Oner F, Alpar R, Hincal AA. Naproxen incorporated lipid emulsions. I. Formulation and stability studies. *Journal of clinical pharmacy and therapeutics*. 1998; 23(1):57-65.
83. Sznitowska M, Klunder M, Placzek M. Paclitaxel solubility in aqueous dispersions and mixed micellar solutions of lecithin. *Chemical & pharmaceutical bulletin*. 2008;56(1):70-4.
84. Buchman AL, Sohel M, Brown M, Jenden DJ, Ahn C, Roch M, et al. Verbal and visual memory improve after choline supplementation in long-term total parenteral nutrition: a pilot study. *JPEN Journal of parenteral and enteral nutrition*. 2001; 25(1):30-5.
85. Hwang SR, Lim SJ, Park JS, Kim CK. Phospholipid-based microemulsion formulation of all-trans-retinoic acid for parenteral administration. *International journal of pharmaceutics*. 2004;276(1-2):175-83.