

Efecto del consumo de astaxantina en la salud

Patricia López Roldán¹, Núria Mach^{1,2}

¹Àrea de Ciències de la Salut. Institut Internacional de Postgrau. Universitat Oberta de Catalunya.

²INRA, Département de Génétique Animale et Biologie Intégrative, Jouy-en-Josas, Francia

Recibido: 18.06.2012

Aceptado: 10.09.2012

Resumen

El presente trabajo trata de una recopilación de los artículos más relevantes publicados sobre la astaxantina y la mejora o prevención de enfermedades, enfatizando su rol como antioxidante y antiinflamatorio. Se ha realizado una extensa búsqueda de publicaciones científicas en las siguientes bases de datos electrónicas especializadas: PubMed central (PMC)-NBCI, Elsevier Journal, Scielo España, Scirus, Science Direct, para establecer el estado actual del potencial efecto de la astaxantina en el control de algunas enfermedades. Se ha demostrado su efecto, en líneas celulares y en animales, contra el cáncer, enfermedades crónicas inflamatorias, síndromes metabólicos, enfermedades cardiovasculares, enfermedades gastrointestinales y del hígado, enfermedades neurodegenerativas, enfermedades oculares, y en enfermedades de la piel. En humanos se ha mostrado su efecto en mejora de parámetros antioxidantes, antiinflamatorios, disminución de especies reactivas de oxígeno y mejora de la proporción de lípidos en sangre, mejoría en parámetros oculares, aumento de la resistencia al ejercicio, y mejora en la fertilidad masculina. En los estudios clínicos realizados hasta ahora no se han demostrado efectos adversos por lo que se podría utilizar la astaxantina como terapia preventiva. Tenemos una sociedad polimedicada y el uso de principios activos procedentes de alimentos, como la astaxantina, puede ser una buena alternativa o complemento.

Palabras clave:

Astaxantina. Estrés oxidativo.

Antiinflamatorio. Cáncer.

Cardiovascular.

Neurodegenerativa.

Effect of consumption of astaxanthin in health

Summary

This work aims to make a compilation of the most relevant articles published about the astaxanthin and the improvement or prevention of diseases, leaving evident the power of astaxanthin as an antioxidant and anti-inflammatory agent. Extensive search of scientific publications was performed (studies in animal models, cellular, clinical trials and reviews) in the following specialized electronic databases: PubMed Central (PMC)-NBCI, Elsevier Journal, Scielo Spain, Scirus, Science Direct, to establish the current state of the potential effect of astaxanthin on the control of certain diseases. It has shown its effect (in cellular lines and animals) against cancer, chronic inflammatory diseases, metabolic syndromes, cardiovascular diseases, gastrointestinal and liver diseases, neurodegenerative diseases, eye diseases, skin diseases and kidney failure. Astaxanthin was tested in humans showing better antioxidant and anti-inflammatory parameters, decrease in reactive oxygen species and improve in ratio of blood lipids. Also, improved visual acuity and macular degeneration, increased exercise endurance, and improved male fertility. Clinical studies performed so far have not shown adverse effects, and it was found that its bioavailability is satisfactory, so astaxanthin could be used as preventive therapy for the prevention of diseases. We have a polymedicated society and the use of active principles derived from food, such as the astaxanthin may be a good alternative or complement.

Key words:

Astaxanthin. Oxidative stress.

Cancer. Cardiovascular.

Neurodegenerative.

Correspondencia: Patricia López Roldán.

E-mail: patricia.plr95@gmail.com

Introducción

Los antioxidantes son moléculas capaces de retardar o prevenir la oxidación de otras moléculas¹, es decir, retardar o prevenir la reacción química de transferencia de electrones de una sustancia a un agente oxidante. Las reacciones de oxidación pueden producir radicales libres que comienzan reacciones en cadena que dañan las células. Los antioxidantes terminan estas reacciones quitando intermediarios del radical libre e inhiben otras reacciones de oxidación oxidándose ellos mismos y protegiendo así las células contra el daño causado por los radicales libres¹. *Grosso modo*, los principales efectos beneficiosos de los antioxidantes son la disminución de la oxidación lipídica, proteica y del ADN, y consecuentemente del estrés oxidativo². Niveles bajos de antioxidantes o la inhibición de las enzimas antioxidantes causan estrés oxidativo³, el cual se ha asociado con una amplia gama de enfermedades: las enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad de Alzheimer⁴ y la enfermedad de Parkinson⁵, patologías causadas por la diabetes^{6,7}, artritis reumatoide⁸, neurodegeneración⁹, enfermedades cardiovasculares¹⁰, y cáncer¹¹, entre otras. Las células pueden adaptarse a incrementos de estrés oxidativo, pero si este resulta agresivo, intenso y constante, se produce un desacoplamiento de las funciones celulares y provocan un daño irreversible o muerte celular¹². Para impedir o reducir la producción de radicales libres se recomienda evitar aquellos alimentos que aumentan el número de radicales libres (aceites vegetales hidrogenados -por ejemplo, margarina-, ácidos grasos trans -alimentos industrializados como la bollería industrial-, hidrocarburos aromáticos policíclicos presentes en alimentos ahumados y procesados, entre otros) y cambiar los hábitos alimentarios y de salud. Resulta imprescindible adoptar una alimentación rica en productos vegetales, capaces de proporcionar aquellos principios que neutralizan los efectos perniciosos de los radicales libres. No existe ningún otro alimento como las frutas y verduras que posean tantos antioxidantes para evitar la formación de radicales libres¹³. Los efectos beneficiosos de frutas y hortalizas han sido atribuidos, entre otras cosas, al alto contenido en diferentes compuestos bioactivos¹⁴, entre ellos los fitoquímicos. El tipo y concentración de fitoquímicos en las células vegetales depende de la variedad, de la época del año, del grado de madurez, de las condiciones de la cosecha y el almacenamiento, y procesamiento.

Entre la gran diversidad química de los fitoquímicos, los compuestos carotenoides (por ejemplo, la astaxantina), han atraído un interés considerable a causa de su amplia bioactividad, y han mostrado jugar un papel importante en la prevención de diferentes tipos de cáncer, por ejemplo, en estudios en líneas celulares¹⁵ y en humanos¹¹; así como enfermedades crónicas inflamatorias, por ejemplo, en estudios en líneas celulares¹⁶; síndromes metabólicos estudiado en humanos¹⁷; enfermedades cardiovasculares, por ejemplo, en estudios en ratas¹⁸; enfermedades gastrointestinales en ratas^{19,20}, y hepáticas en líneas celulares²¹; enfermedades neurodegenerativas, por ejemplo, en

líneas celulares²²; enfermedades oculares en humanos²³; enfermedades de la piel en líneas celulares²⁴; infertilidad masculina en humanos²⁵; y fallo renal en ratas²⁶.

La medicina actual tiende a actuar de forma muy agresiva frente a cualquier sintomatología, ya que el médico suele estar sobrecargado de asistencia y existe, además, una alta presión tanto por parte de los pacientes como de la industria farmacéutica. Como consecuencia tenemos una población polimedica que, a menudo, toma fármacos que previenen los problemas causados por otros fármacos.

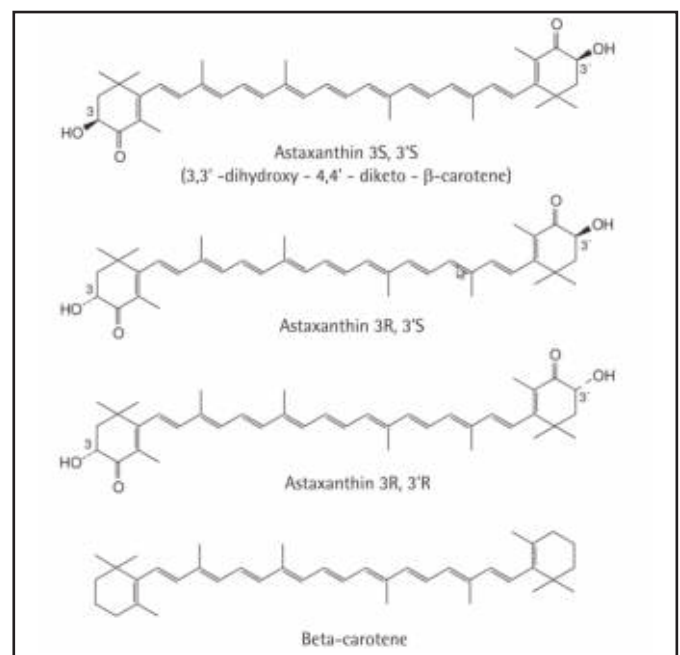
Los efectos beneficiosos para la salud de algunos componentes de la dieta (por ejemplo, antioxidantes, fibra dietética o aceite de oliva en la dieta mediterránea) ha propiciado la presente revisión que quiere describir, bajo la perspectiva de la ciencia actual y extensa búsqueda de publicaciones científicas en bases de datos electrónicas especializadas, algunos de los mecanismos moleculares mediante los cuales la astaxantina ejerce su acción beneficiosa en la mejora o prevención de enfermedades. Secundariamente quiere revisar los ingredientes naturales utilizados en nuestra dieta que podrían utilizarse para reducir la carga medicamentosa de nuestros pacientes.

La astaxantina y las terapias antioxidantes

Estructura química y fuentes de astaxantina

La astaxantina, 3,3'-dihidroxi- β,β -caroten-4,4'-diona, es un caroteno de la familia de los xantofilas. La astaxantina tiene tres estereoisómeros (Figura 1)¹⁷: (3R,3'R), (3R,3'S) y (3S,3'S).

Figura 1. Isómeros de la astaxantina¹⁷



Los humanos no pueden sintetizar astaxantina, por lo tanto debe obtenerse a través de los alimentos. Una vez ingerida, no pueden convertirla en vitamina A, por lo que no puede dar lugar a una hipervitaminosis A²⁷. La principal fuente de obtención es la microalga *Haematococcus pluvialis*: 1 gramo aporta 10 mg mayoritariamente del isómero configuracional (3S,3'S) de astaxantina pudiendo acumular astaxantina hasta 5,02% del peso en célula seca y conteniendo 36,7 mg/g de *trans*-astaxantina -73,1%- y 13,5 mg/g de *cis*-astaxantinas -26,9%-; en forma de monoésteres (80%) y diésteres (15%)¹⁶. La microalga *Haematococcus pluvialis* se cultiva con finalidades comerciales en fotobiorreactores bajo condiciones de crecimiento estresantes para aumentar su producción²⁸. Su comercialización es mediante capsulas concentradas de aceite de microalga *Haematococcus pluvialis*, o astaxantina. Debido a que la astaxantina es excepcionalmente inestable al reaccionar con el oxígeno, su extracción se realiza mediante extracción supercrítica con CO₂ a alta presión²⁹. Un ejemplo de astaxantina comercial natural es BioAstin[®] de Cyanotech Corporation en Hawái, EE.UU³⁰. También hay fuentes de astaxantina en alimentos más comunes como salmón (el isómero mayoritario es el 3S, 3'S en salmón salvaje atlántico, mientras que en el salmón sintético hay una mezcla de estereoisómeros), langostas, gambas, camarón, trucha, besugo, y huevos de peces²⁸, confiriéndoles ese color rojo-rosado tan característico³¹. La Figura 2 muestra las fuentes más importantes de astaxantina para el consumo humano. Turujman *et al* (1997) describieron que la cantidad equivalente a una cápsula de 4 mg de astaxantina natural se encuentra en una ración de 100 gramos de salmón rojo o prácticamente 1 kg de salmón atlántico³². Otras fuentes de astaxantina son la levadura *Phaffia rhodozyma* o el hongo *Xanthophyllomyces dendrorhous* (donde el isómero mayoritario es el 3R, 3'R' y mayoritariamente esterificado), plantas superiores, plumas de flamenco y en la retina de las codornices¹⁷. Desde 1990, la empresa farmacéutica Roche empezó a producir a gran escala astaxantina sintética, la cual consiste en una mezcla 1:2:1 de isómeros (3S, 3'S), (3R, 3'S) y (3R, 3'R) respectivamente³³. La

Figura 2. Fuentes de astaxantina para el consumo humano: como suplemento alimenticio o en alimentos (*elaboración propia*)

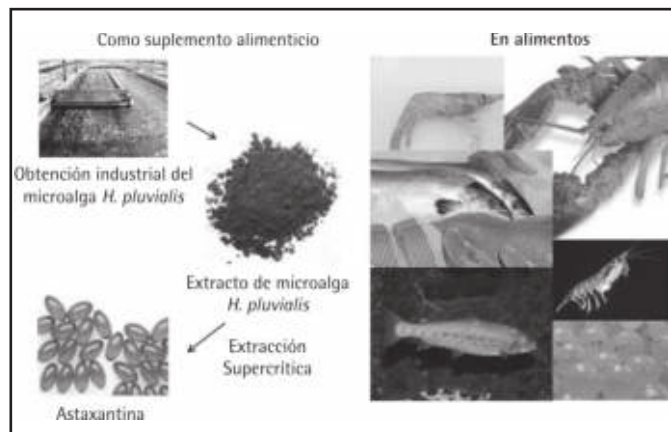


Tabla 1. Distribución de los estereoisómeros de astaxantina³⁴

	(3S,3'S)	(3R,3'R) y (3R,3'S)	(3R,3'R)
<i>Phaffia</i> spp. (levadura)	-	<2%	>98%
<i>Haematococcus pluvialis</i> (microalga) ¹⁶	73,1%	26,9%	-
Astaxantina sintética (Carophy II Pink La Roche)	25%	50%	25%
Salmón atlántico	78-85%	2-6%	12-17%

Figura 3. Isómeros de DDA³⁵

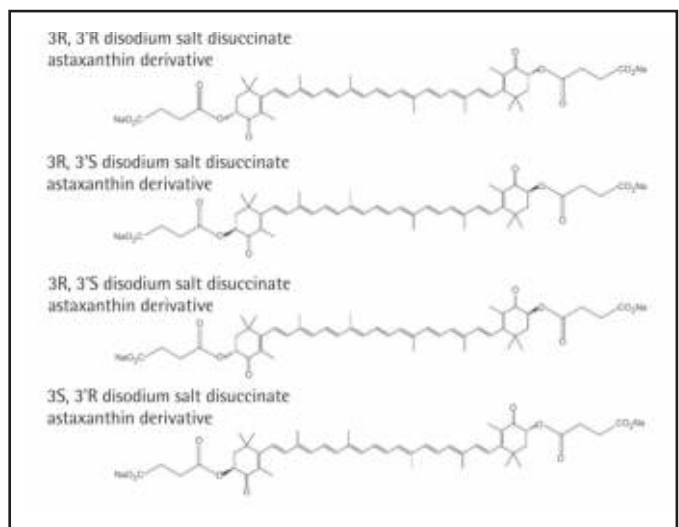


Tabla 1 presenta un resumen de distribución de isómeros de astaxantina³⁴. Paralelamente, Cardax Pharmaceuticals desarrolló un derivado sintético: disodio de astaxantina disuccinato (DDA, CARDAX TM)¹⁷ (Figura 3)³⁵. DDA tiene una gran solubilidad pero ya no está disponible. Cardax Pharmaceuticals también produjo otro derivado de la astaxantina, el profármaco Heptax/XanCor, CDX-08534, cuya estructura está dentro de una patente³⁶: tiene mejor dispersibilidad en agua y mayor biodisponibilidad que DDA y astaxantina de la microalga *Haematococcus pluvialis*. No obstante, la astaxantina sintética presenta menos poder antioxidativo porque no está esterificada con ácidos grasos de cadena larga (ácidos grasos predominantes C18:1 y C20:0), adheridos a los extremos de las moléculas de astaxantina²⁹. Empresas como Sigma, Hoffman-La Roche AG, y BASF AG producen astaxantina sintética.

Mecanismos de acción de la astaxantina

La astaxantina ha atraído un interés considerable a causa de su amplia y significativa bioactividad antioxidante y antiinfla-

matoria¹⁷. De hecho, la astaxantina es un atrapador potente del singlete de oxígeno (radical de oxígeno) y de especies reactivas de oxígeno y nitrógeno, siendo 11 veces más potente que el beta-caroteno y 550 veces más grande que el alfa-tocoferol (orden de eficacia de mayor a menor: astaxantina, cantaxantina, luteína= β -caroteno^{16,28,37,38}). Asimismo, sus propiedades polares (tiene dos grupos cetónicos en cada anillo) permite colocarse en un lugar estratégico en la membrana celular, preservando tanto la parte interior como la superficie externa de la membrana, dando rigidez, modificando su permeabilidad²⁸, y aumentando su potencial antioxidante debido a sus interacciones con la membrana lipídica³⁹.

La Figura 4 muestra la orientación de la 3S, 3'S astaxantina (isómero mayoritario de *H. pluvialis* y el más absorbido selectivamente por el ser humano)¹⁷ en la membrana celular⁴⁰. Estas propiedades químicas y estructurales conceden a la astaxantina su capacidad antioxidante, antiinflamatoria e inmunomoduladora^{16,17}. En la Tabla 2 se resumen los estudios clínicos realizados hasta ahora en humanos, así como la biodisponibilidad de la astaxantina, dosis y seguridad, efecto de la astaxantina en el estrés oxidativo e inflamación, efecto ocular protector, resistencia al ejercicio, fertilidad, sobrepeso y obesidad.

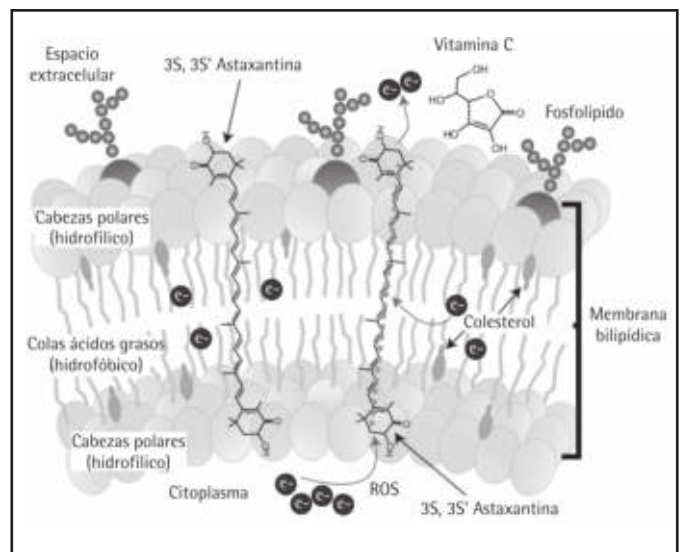
Efectos antioxidantes y antiinflamatorios de la astaxantina en diferentes enfermedades

Hay muy poca información sobre la relación entre la salud humana y la ingestión de astaxantina debido a que ésta no ha sido identificada como el carotenoide mayoritario en el suero humano¹¹. No obstante, recientemente se ha demostrado que la actividad antioxidante, sobre radicales peroxilo, de la astaxantina, luteína, licopeno, α -caroteno, β -caroteno, α -tocoferol es de 1.3, 0.4, 0.4, 0.5, 0.2 y 0.9 respectivamente, indicado que la astaxantina tiene una actividad antioxidante superior a otros componentes activos²⁸ y un efecto protector en enfermedades crónicas como la diabetes mellitus, las enfermedades hepáticas y neurodegenerativas y el cáncer. Asimismo, la astaxantina puede ejercer su actividad antiinflamatoria inhibiendo la expresión de la óxido nítrico sintasa, la ciclooxigenasa-2 (asociado a complicaciones cardiovasculares) y la producción de óxido nítrico en células microgliales BV2 estimuladas con lipopolisacáridos¹⁶. El efecto inhibitorio que tiene la astaxantina en la producción de óxido nítrico tiene importantes implicaciones en el tratamiento de inflamaciones crónicas como la sepsis, artritis reumatoide, aterosclerosis, enfermedad inflamatoria del intestino y enfermedades inflamatorias del cerebro¹⁶. La Tabla 3 muestra un resumen de trabajos sobre los efectos de la astaxantina en parámetros antiinflamatorios.

Efecto del consumo de la astaxantina en la progresión y desarrollo de la Diabetes Mellitus

La diabetes mellitus, caracterizada por tener una alta prevalencia en la población general (entre el 4,8 y el 18,7% en España)⁴¹

Figura 4. Orientación de la 3S, 3'S astaxantina en la membrana celular (figura adaptada)⁴⁰



está fuertemente asociada con el estrés oxidativo producido por la hiperglicemia, la disfunción de las células- β pancreáticas: daño en el tejido pancreático y otros daños, por ejemplo, en la glandular salivar y la pulpa dental⁴²⁻⁴⁴. En ratas, se ha demostrado que la astaxantina puede disminuir el estrés oxidativo causado por la hiperglicemia en las células- β pancreáticas, mejorando significativamente la tolerancia a la glucosa, incrementando los niveles de insulina en suero, y disminuyendo el nivel de glucosa en sangre⁴². Asimismo, también en ratas, la astaxantina puede incrementar la sensibilidad de la insulina a la vez que disminuye la presión en sangre⁴⁵, puede prevenir la nefropatía diabética⁴⁶ y proteger la células- β pancreáticas de la toxicidad de la glucosa¹⁷. En la misma línea, Manabé *et al* (2008) demostraron que la astaxantina protege a las células renales mediante la reducción significativa de producción de especies reactivas de oxígeno inducidas por niveles altos de glucosa, y la activación de factores de transcripción asociados con la expresión de citoquinas inflamatorias⁴⁷.

Efecto del consumo de la astaxantina en la progresión y desarrollo de enfermedades hepáticas

El hígado es un órgano complejo en el que tiene lugar un intenso catabolismo y anabolismo. Muchas enfermedades hepáticas son consecuencia de la producción significativa de radicales libres y oxidación de subproductos durante los procesos de oxidación activa de lípidos para producir energía, desintoxicación de contaminantes, y destrucción de bacterias patógenas, virus y glóbulos rojos muertos, por lo que es importante contar con mecanismos que protejan a las células del hígado contra el daño oxidativo²⁸. Se ha demostrado que la astaxantina es más efectiva que la vitamina E en la protección de las mitocondrias de las células hepáticas de ratas contra la peroxidación lipídica²⁸

Tabla 2. Estudios clínicos en los que se investiga la seguridad, biodisponibilidad y efectos de la astaxantina

Estudio	Población (n= número de personas)	Población (n= número de personas)	Efectos de la astaxantina
Iwamoto <i>et al</i> , 2000* ***	Voluntarios (n= 24)	Diferentes dosis: 1.8, 3.6, 14.4, 21.6 mg/día, 2 semanas	Reducción de la oxidación de LDL
Osterlie <i>et al</i> , 2000*	Voluntarios, hombres de mediana edad (n=3)	Una sola dosis de astaxantina de 100mg	Presencia de astaxantina, isómeros E/Z y R/S, en las lipoproteínas plasmáticas (quilomicrones VLDL)
Miyazawa <i>et al</i> , 2011 ⁷⁵	Japoneses de mediana edad y senior (n=30)	3 mg/día de astaxantina, 4 y 12 semanas	Presencia de astaxantina en los eritrocitos
Miyazawa <i>et al</i> , 2011 ⁷⁶	Japoneses de mediana edad y senior (n=30)	1 y 3 mg/día de astaxantina, 4 y 12 semanas	Presencia de astaxantina en plasma
Mercke- Odeberg <i>et al</i> , 2003*	Voluntarios, hombre sanos (n=32)	Una sola dosis de astaxantina de 40 mg	Biodisponibilidad oral mejorada con una formulación a base de lípidos
Spiller y Dewell, 2003*	Adultos sanos (n=35)	6 mg/día (3 x 2 mg/pastillas/día) durante 8 semanas	Seguridad demostrada en evaluación de medidas de presión arterial y bioquímica
Coral-Hinostroza <i>et al</i> , 2005*	Hombres adultos sanos (n=3)	10 mg y 100 mg, una sola dosis o 4 semanas	Isómero Z es absorbido selectivamente Cmax 0.28 mg/L a las 11.5 horas en dosis altas y 0.08 mg/L en dosis bajas Semivida de eliminación 52 (SD 40) horas
Karppi <i>et al</i> , 2007*	Hombres finlandeses sanos no fumadores (n=40)	8 mg/día, 12 semanas	Absorción intestinal adecuada con cápsulas Reducción de los niveles en plasma de ácidos grasos 12 y 15 hidroxí
Parisi <i>et al</i> , 2008*	Personas de edad no avanzada relacionadas con la degeneración macular (n=27)	4 mg/día, 12 meses	Mejora la disfunción central de la retina con la edad relacionada a la degeneración macular cuando se administra con otros antioxidantes
Miyawaki <i>et al</i> , 2008* ***	Hombres sanos (n=20)	6 mg/día, 10 días	Decrece el tiempo de tránsito de la sangre (mejora de la reología sanguínea)
Rufer <i>et al</i> , 2008*	Hombres sanos (n=28)	5 microg/g salmón fresco (salvaje vs. Piscifactoría), 4 semanas	Mejor biodisponibilidad con el salmón de piscifactoría, pero ésta se hace equivalente en el día 28 Isómero (3S, 3'S) mayor en plasma comparado con la proporción de isómeros en el salmón salvaje
Uchiyama y Okada, 2008*	Voluntarios sanos con riesgo de síndrome metabólico (n=17)	8 mg dos veces al día durante 3 meses	Disminución significativa de HbA1c y TNF-alfa Incremento significativo de adiponectina
Park <i>et al</i> , 2010* ***	Mujeres sanas (n=14)	0, 2, 8 mg/día, 8 semanas	Disminución en plasma de 8-hidroxi-2'-desoxiguanosina (8-OHdG) después de 4 semanas Disminución de Proteína C reactiva (CRP) después de 4 semanas para los que tomaron 2 mg/día
Yoshida <i>et al</i> , 2010*	Hombres y mujeres con hipertriglicemia (n=61)	0, 6, 12, 18 mg/día, 12 semanas	Disminución significativa de triglicéridos y aumento del colesterol HDL Aumento significativo de la adiponectina
Choi <i>et al</i> , 2011*	Hombres y mujeres con sobrepeso y obesos (n=23)	5 mg ó 20 mg/día, 3 semanas	Descenso significativo de los biomarcadores de estrés oxidativo (MDA, ISOP, SOD y TAC)
Piermarocchi <i>et al</i> , 2011**	Personas de edad no avanzada relacionadas con la degeneración macular (n=145)	4 mg/día, 2 años	Estabilización o mejoría en la agudeza visual, sensibilidad al contraste y función visual

(continúa)

Tabla 2 (continuación). Estudios clínicos en los que se investiga la seguridad, biodisponibilidad y efectos de la astaxantina

Estudio	Población (n= número de personas)	Población (n= número de personas)	Efectos de la astaxantina
Nakamura <i>et al</i> , 2004 ²³	Voluntarios sanos mayores de 40 años	4 ó 12 mg diarios, 28 días	Mejora de la agudeza visual lejana Tiempo de adaptación significativamente más corto Sin cambios en la refracción, frecuencia de parpadeo o reflejo de la pupila
Sawaki <i>et al</i> , 2002 ^{***}	Voluntarios sanos n=18 (para el estudio de visión) Voluntarios sanos n=16 (para el estudio de ejercicio)	Astaxantina extraída de H. pluvialis 6 mg astaxantina por día, 4 semanas (para ambos estudios)	Mejora el "campo de visión de fondo" y la fusión crítica de parpadeo No hay efectos sobre la agudeza visual estática ni cinética Bajó significativamente la concentración en suero del ácido láctico, en hombres voluntarios adultos, en 2 min después de correr 1200 m
Nagaki <i>et al</i> , 2006 ⁷⁷	Sujetos que sufren fatiga visual, n=31	Astaxantina extraída de H. pluvialis 6 mg astaxantina por día, 4 semanas	Mejora la fatiga visual debida a la visualización de pantallas en los trabajadores
Comhaire <i>et al</i> , 2005 ²⁵	Hombres de 20 parejas no fértiles con niveles de los valores de referencia del esperma por debajo de lo recomendado por WHO	Astaxantina: 16 mg/día, 3 meses	Disminución de ROS Secreción de inhibina B por las células Sertoli Los dos parámetros anteriores indican el posible efecto de la astaxantina en parámetros del esperma y en la fertilidad
Kupcinskas <i>et al</i> , 2008 ⁷⁸	Pacientes con dispepsia (n=44)	3 grupos: placebo, 16 mg astaxantina y 40 mg de astaxantina, 4 semanas	Gran reducción de los síntomas de reflujo en la semana 4 con 40 mg de astaxantina

HbA1c: examen de laboratorio que muestra la cantidad promedio de azúcar en su sangre durante tres meses, TNF- α : factor de necrosis tumoral alfa, MDA: Malonildialdehído, ISOP: 8-Iso prostaglandina F2 α , SOD: superóxido dismutasa, TAC: capacidad antioxidante total. WHO: World Health Organization. ROS: Especies reactivas de oxígeno.

*Extraído del estudio de Fasset (2012)¹⁷, **Extensión del estudio de Parisi y colaboradores (2008), extraído del estudio de Fasset (2012)¹⁷, *** Extraído del estudio de Yuan *et al.* (2011)¹⁶

porqué se acumula en las fracciones microsomales y mitocondriales del tejido hepático⁴⁸. Paralelamente, Curek *et al.* (2010) han descrito una reducción del daño celular hepático en ratas provocado por una lesión de isquemia-reperfusión tras un tratamiento con astaxantina debido a la reducción de la formación de carbonil-proteína y la conversión de xantina deshidrogenasa a xantina oxidasa⁴⁹.

También se ha investigado el efecto de la astaxantina en el tratamiento de pacientes con hepatitis C crónica. La astaxantina ha demostrado una mayor eficiencia como terapia antioxidante que el revestranol en líneas celulares, ya que no modifica los efectos de los antivirales aplicados para la enfermedad (interferón y ribavirin)²¹.

Efecto del consumo de astaxantina en la progresión y desarrollo de enfermedades neurodegenerativas

El sistema nervioso es rico en grasas insaturadas (que son propensas a la oxidación) y hierro (que tiene fuertes propiedades prooxidantes). Todo esto, junto con la intensa actividad

metabólica aeróbica y la rica irrigación sanguínea encontrada en los tejidos del sistema nervioso, hace que estos tejidos sean susceptibles al daño oxidativo²⁸. Hay evidencia substancial de que el estrés oxidativo es un causante, o al menos un factor casual, en la patogénesis de la mayor parte de las enfermedades neurodegenerativas (Alzheimer, Huntington, Parkinson y esclerosis lateral amiotrófica ELA) y que las dietas altas en antioxidantes ofrecen el potencial de disminuir los riesgos asociados en pacientes^{28,50}.

En estudios con ratas alimentadas con astaxantina natural, se ha descrito que la astaxantina puede atravesar la barrera hematoencefálica en mamíferos y puede extender sus beneficios antioxidantes más allá de dicha barrera²⁸. En efecto, la astaxantina puede reducir la isquemia inducida por daños provocados por radicales libres, apoptosis, neurodegeneración, e infarto cerebral en el tejido cerebral a través de la inhibición del estrés oxidativo, reducción de la liberación de glutamato, y antiapoptosis⁵¹. Se ha comprobado el efecto neuroprotector de la astaxantina en células ganglionares de la retina reduciendo la oxidación intracelular de varias especies reactivas de oxígeno (ROS), reduciendo las expre-

Tabla 3. Estudio sobre los efectos de la astaxantina en los parámetros antiinflamatorios

Estudio	Modelo	Dosis	Efectos
Lee et al., 2003*	RAW264.7 células (LPS)-estimuladas con lipopolisacáridos y macrófagos primarios (extraídas de ratones BALB/c)	Concentraciones varias de astaxantina: 50 µM, 40 mg/kg... diferentes tiempos: 30 minutos, 2 horas, 14 horas...	Suprime los niveles séricos de óxido nítrico (NO), prostaglandina E2(PGE2), factor-alfa de necrosis tumoral (TNF-alfa), interleukina-1beta (IL-1 beta) Inhibe la activación NF-KappaB (factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas), la actividad promotora de la NO sintasa inducible (iNOS), y la expresión de COX-2 (inhibidores de la ciclooxigenasa 2) Inhibe la producción de mediadores inflamatorios mediante el bloqueo de la activación de NF-KappaB y, como consecuencia, la supresión de la actividad I(kappa)B quinasa (IKK) y degradación de I(kappa)B-alfa (nuclear factor of kappa light polypeptide gene enhancer in B-cells inhibitor, alpha)
Macedo et al., 2010**	Neutrófilos humanos estimulados	Diferentes concentraciones de astaxantina: 0, 0.025, 0.05, 0.1, 0.5, 1, 2, 5, 10, 20, 30, and 40 µM	Reducción de la producción de las citoquinas proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral (TNF-alfa), interleukina-6 Aumenta la concentración de calcio intracelular y la producción de NO• Mejora de la capacidad fagocitaria y microbicida Reducción de la producción del anión superóxido y del peróxido de hidrógeno
Kin et al., 2010 ⁷⁹	Estudio de IL-6 en células microgliales activadas con lipopolisacáridos	Diferentes concentraciones de astaxantina: 6.25, 12.5, 25, and 50 µM	25 µM de astaxantina: regulación de la producción de IL-6 a través de p-ERK1/2-MSK-1- y p-NF-κB p65- vía dependiente

IL-6: interleukina 6. p-ERK 1/2: p-extracellular signal-regulated kinase 1/2, p-MSK1: p-mitogen- and stress-activated protein kinase.
*Extraído del estudio de Fassett (2012)¹⁷, ** Extraído del estudio de Yuan et al. (2011)¹⁶

Tabla 4. Estudios en líneas celulares del efecto neuroprotector de la astaxantina

Estudio	Modelo	Dosis	Efectos de la astaxantina
Liu et al., 2009*	Células dopaminérgicas neuroblastoma SH-SY5Y con estrés inducida por ácido docosahexanoico, hidropéroxido o 6-hidroxidopamina	Pretratamiento con 100 nM de astaxantina	Prevención de la apoptosis inducida por el ácido docosahexanoico, hidropéroxido o 6-hidroxidopamina Evita anomalías mitocondriales Evita las especies reactivas de oxígeno intracelulares
Chan et al., 2009*	Células PC12 tratadas con factor de crecimiento y expuestas a peróxido de hidrógeno o ión 1-metil-4-fenilpiridinio (MPP+)	Pretratamiento con astaxantina 10 ó 20µM	Mejora la estabilidad celular y de la membrana mitocondrial
Lin et al., 2010 ⁸⁰	Sinaptosomas aislados del córtex del cerebro de rata	Diferentes concentraciones de astaxantina	Inhibición dependiente de la dosis de salida de glutamato (otro mecanismo para evitar el efecto neurodegenerativo aparte de las propiedades antioxidantes y antiinflamatorios que tiene la astaxantina)
Kim et al., 2009*	Células neuronales de ratón (mNPCs)	Pretratamiento con astaxantina durante 8 horas	Inhibición de la muerte apoptótica mediada por H2O2 vía modulación de las señales de p38 y MEK (proteína quinasa)
Lee et al., 2011 ¹⁹	Células SH-SY5Y y SN (substancia gris) de ratones con la enfermedad Parkinson	Preincubación con 50 microM	Protección frente a la apoptosis inducida por MPP+/MPTP- en los dos tipos de célula (la cual puede ser debida a la regulación aumentando la expresión de la proteína Bcl-2, regulación bajando la expresión de Bax y alfa-sinucleína, e inhibición de la activación de la caspasa-3)

MPP+: 1- metil-4-fenilpiridinio, MPTP- : 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina. *Extraído del estudio de Yuan et al. (2011)¹⁶

Tabla 5. Estudios realizados sobre los efectos de la astaxantina en cáncer

Estudio	Modelo	Dosis	Efectos de la astaxantina
Tanaka <i>et al.</i> , 1994*	Ratones macho ICR con carcinogénesis de vejiga inducida por OH-BBN	Astaxantina 50 ppm en agua, 20 semanas	Mayor efecto inhibitorio (supresión de la proliferación celular) de la carcinogénesis de vejiga de la astaxantina respecto a la cantaxantina Actividad inhibitoria en relación con el desarrollo del cáncer en la vejiga urinaria
Yasui <i>et al.</i> , 2011 ⁸¹	Ratones con colitis asociada a carcinogénesis de colon inducida por azoximetano (AOM/DSS)	Astaxantina 100 y 200 ppm en la dieta, 20 semanas	Efecto antiinflamatorio y anti-carcinogénico en colon inflamado debido a la modulación de la expresión de citoquinas incluyendo factor nuclear (NF)- κ B, factor de necrosis tumoral (TNF)- α y interleukina (IL)-1 β Inhibición de úlceras mucosas en el colon, criptas displásicas A 200 ppm reduce el desarrollo de la colitis inducida. Modulación de la ciclooxigenasa (COX)-2
Nagendraprabhu <i>et al.</i> , 2011 ⁸²	Carcinogénesis de colon inducida por 1,2-dimetilhidrazina (DMH)	15 mg/kg del peso, 16 semanas	Inhibición de la carcinogénesis de colon modulando el factor nuclear kappaB (NF- κ B), COX-2, metaloproteinasas de matriz (MMP) 2/9, la quinasa que regula la señal extracelular (ERK)-2 y la protein quinasa B (Akt)
Hix <i>et al.</i> , 2005 ⁵⁷	Fibroblastos 10T1/2 de embrión de ratón	Astaxantina tetrasodio-difosfato (derivado de la astaxantina) pAST 10 -6 M	Inhibe la transformación neoplásica de las células C3H/10T1/2 por la regulación de la expresión de proteínas de connexin-43 y la diferencia-juntional la comunicación intercelular (GJIC). La cantaxantina y otros carotenoides funcionan de manera diferente, en vez de inhibir estimulan (Daubrawa ⁸⁷). Más efectivo pAST que la astaxantina
Kozuki <i>et al.</i> , 2000 ⁸³	Invasión de líneas celulares AH109A de rata con hepatocarcinoma en células mesoteliales derivadas del mesenterio	Concentración activa: 5 microM de astaxantina	Astaxantina inhibe la invasión suprimiendo las especies reactivas de oxígeno
Kurihara <i>et al.</i> , 2002**	Ratones hembra C57BL/6 (+estrés) y DBA/2 (+línea celular de tumor de mastocitoma P815) de 7 semanas	Astaxantina 100 mg/kg/día durante 4 días Astaxantina administrada oralmente 1 mg/kg/día durante 14 días	Inhibición del estrés impartido por la actividad antitumoral de la células "asesinas" por medio de sus propiedades antioxidantes, e inhibir el estrés inducido por la metástasis hepática Astaxantina mejora el estrés provocado por la disfunción inmune de manera más potente que el alfa-tocoferol y el beta-caroteno
Prabhu <i>et al.</i> , 2009 ⁸⁴	Modelo de carcinogénesis de colon en rata inducido por dimetilhidrazina	Astaxantina por vía oral, 15 mg/Kg peso durante 16 semanas	Aumento de los niveles de antioxidantes enzimáticos y no enzimáticos del colon Disminución de los niveles de peroxidación lipídica
Ishikawa <i>et al.</i> , 2008 ⁸⁵	Células T humanas infectadas por el virus de leucemia tipo 1 (HTLV-1)	Astaxantina 0.63, 1.25, 2.5, 5 and 10 microM durante 24 horas	Efecto inhibitorio suave en líneas de células T humanas infectadas por el virus de leucemia tipo 1. Los efectos inhibitorios fueron más fuertes con fucoxantina y su metabolito desacetilado
Ohno <i>et al.</i> , 2011 ⁸⁶	Ratas macho Wistar con mutagénico benzo[a]pireno	Aceite que contiene astaxantina: 100 mg Ax/kg/día, durante 3 días	Induce la actividad del citocromo P450 (CYP) 1A mRNA, expresión y actividad de la proteína. Inhibición de la reductasa dependiente de transferencia de electrones NADPH P450

OH-BBN: N-butyl-N(4-hidroxi-butil)nitrosamina. Ax: astaxantina. *Extraído de Guerin *et al.* (2003)²⁸ y Yuan *et al.* (2011)¹⁶ ** Extraído de Guerin *et al.* (2003)²⁸

siones de modificaciones proteicas 4-hidroxi-2-nonenal (4-HNE, indicador de peroxidación lipídica) y 8-hidroxi-desoxiguanosina (8-OHdG; indicador de daño oxidativo de ADN)¹⁶. También se ha encontrado que la astaxantina suprimía marcadamente la apoptosis inducida por 6-hidroxidopamina en células humanas de neuroblastoma SH-SY5Y por inhibición intracelular de especies reactivas de oxígeno, y así atenuando la activación de p38 MAPK y la disfunción mitocondrial¹⁶. En la Tabla 4 se puede observar otros estudios sobre efectos neuroprotectores de la astaxantina. Se publicó recientemente que la astaxantina mostraba un efecto significativo en la prevención de los daños causados por el péptido beta-amiloide 25-35 en células PC12, sugiriendo que la astaxantina podría utilizarse como una potente terapia adyuvante contra la enfermedad de Alzheimer, particularmente en su estado inicial¹⁶. Paralelamente, reciente se ha demostrado el efecto de la astaxantina en mejorar la capacidad proliferativa de las células madre neuronales y mejorar el potencial de diferenciación osteogénico y adipogénico de dichas células¹⁶. Todos estos estudios sugieren que la astaxantina tiene efectos potenciales antioxidantes y protectores de mitocondria para las enfermedades neurodegenerativas, y podría ser un agente terapéutico de neuroprotección para neurodegeneraciones asociadas con el estrés oxidativo, como es el caso de la enfermedad de Parkinson¹⁶.

Efecto del consumo de astaxantina en la progresión y desarrollo del cáncer

El proceso carcinogénico puede estar dirigido por una mutación/mutaciones, y seguido por las consecuentes alteraciones en el fenotipo, genotipo y epigenética. El daño endogénico del ADN provocado por el estrés oxidativo es el principal causante de la vejez y de enfermedades degenerativas como el cáncer^{52,53}. El ataque de los ROS como radical hidroxilo (OH \cdot), anión superóxido (O $_2^{\cdot-}$), peróxido de hidrogeno (H $_2$ O $_2$) y singulete de oxígeno (1 O $_2$) causan oxidación. La modulación farmacológica, junto con el uso de componentes activos presentes en la alimentación que bloqueen el daño mutacional del ADN proporciona un gran potencial para la prevención del cáncer¹¹. Así, algunos carotenoides (entre los que se encuentra la astaxantina) han mostrado actividad anticarcinogénica¹⁵. En diferentes estudios con líneas celulares se ha mostrado que la astaxantina presenta más actividad anticarcinogénica que otros carotenoides como la cantaxantina y el β -caroteno, en la prevención de cáncer de mama en ratones²⁸ y en líneas celulares⁵⁴, de vejiga en ratones^{14,28}, de colon en líneas celulares⁵⁵ y ratones⁵⁶, oral (lengua) en ratas^{16,24}, fibrosarcoma en líneas celulares²⁸, de próstata en líneas celulares⁵⁶, y fibroblastos embrionarios en líneas celulares⁵⁸.

En la Tabla 5 se presentan otros estudios realizados sobre los efectos de la astaxantina en la prevención y desarrollo del cáncer. En un estudio en el que se investiga los efectos preventivos de la astaxantina y de otras sustancias en la iniciación de carcinogénesis de hígado por alfatoxina B1 en ratas macho destetadas, se mostró que la astaxantina era muy eficiente en reducir el número y el tamaño de los *foci* preneoplásticos del hígado,

ejerciendo su efecto protector transformando la alfatoxina B1 en alfatoxina M1²⁸. También se ha demostrado que la astaxantina y el β -caroteno puede inhibir la actividad proliferativa de las células ovales e intensificar el proceso de su diferenciación, sobretodo del tejido hepático neoplásico, demostrando así las propiedades hepatoprotectoras de la astaxantina⁵⁹. Por último, se ha encontrado que la astaxantina puede atenuar el estrés oxidativo, el daño al ADN, la muerte celular, y la inducción de hepatocarcinogénesis iniciales en ratas inducidas por ciclofosfámido mediando a través de la regulación del factor nuclear E2-relacionado con el elemento factor 2 de respuesta antioxidante⁶⁰.

Efecto del consumo de astaxantina en la progresión y desarrollo de enfermedades del sistema ocular

La astaxantina proporciona un efecto protector en el sistema ocular. De hecho, en porcinos, se ha demostrado que la astaxantina es capaz de proporcionar protección al cristalino contra el estrés oxidativo y la degradación inducida por el calcio sobre la calpaína⁶¹. En ratas, se ha publicado que la astaxantina puede interactuar con la selenita atrasando su precipitación en la lente cristalina, atenuando así la formación de cataratas⁶². Por último, se ha demostrado que la astaxantina disminuye de manera significativa el porcentaje de células apoptóticas de la retina en ratas con elevada presión intraocular⁶³. Además, los fotorreceptores de la retina de las ratas alimentadas con astaxantina tuvieron menos daños debidos a la luz ultravioleta y se recuperaron más rápido que los animales que no se habían alimentado con astaxantina²⁸. En la Tabla 2 se puede observar algunos estudios realizados sobre el efecto de la astaxantina en la mejora ocular en humanos. Así por ejemplo, la astaxantina puede incrementar el flujo capilar de la retina en ambos ojos en voluntarios manteniéndose la presión intraocular sin cambios durante el periodo de suplementación⁶⁴. En cuanto su potencial antiinflamatorio, en ratones con uveítis inducida, la ingestión de astaxantina redujo los niveles de endotoxina inducida NO (óxido nítrico), prostaglandina E2 (PGE2), y el factor de necrosis tumoral de producción tipo α (TNF α), mediante el bloqueo de la actividad enzimática de NOS (óxido nítrico sintasa)⁶⁵. En otro estudio, se mostró que la astaxantina reduce la inflamación ocular producida por la uveítis bajando los factores de pro-inflamación e inhibiendo la señal del factor nuclear κ B-dependiente⁶⁵. En humanos se ha demostrado que el tratamiento con astaxantina suprime significativamente el desarrollo de neovascularización coroidea, la cual puede desembocar en problemas de visión severa y ceguera⁶⁷.

Efecto del consumo de astaxantina en la progresión y desarrollo de enfermedades de la piel

La astaxantina también tiene un rol protector sobre la piel, previniendo las alteraciones inducidas por ultravioleta A en la actividad del superóxido dismutasa⁶⁸. Así, Camera et al. (2009) compararon la modulación que ejercía la astaxantina, cantaxantina y β -caroteno sobre el daño creado por ultravioleta A y los fotocambios oxidativos para poder aplicarlo como fotoprotector

de manera sistémica en fibroblastos de piel humana, encontrando que la astaxantina mostraba un efecto fotoprotector pronunciado y que esta contraactó con las alteraciones inducidas por el ultravioleta A, siendo la absorción de la astaxantina por los fibroblastos mayor que la cantaxantina y el β -caroteno⁶⁹. Recientemente se examinaron los efectos de la astaxantina en la inducción de la MMP1 (metaloproteínasa de la matriz 1) y la elastasa de fibroblastos de piel humana por tratamiento con ultravioleta A, mostrando que la astaxantina puede interferir con los daños producidos por el ultravioleta A en la expresión de las endopeptidasas²⁴. Todos estos estudios sugieren que se podría utilizar la astaxantina, por vía tópica u oral, para prevenir o minimizar los efectos de la radiación ultravioleta A así como para la flacidez de la piel o arrugas^{24,68}.

Efecto del consumo de astaxantina en la fertilidad

La astaxantina ha demostrado un efecto importante a nivel de fertilidad. Tripathi *et al.* (2008) observaron que la ingestión de astaxantina mejoraba significativamente las pruebas de peso, recuento de espermatozoides y morfología de su cabeza, en comparación con ratones tratados con ciclofosfamida⁷⁰. En humanos, Eskenazi *et al.* (2005) sugirieron que una dieta sana con alto consumo de antioxidantes como la astaxantina podría ser una manera barata y segura de mejorar la calidad del espermatozoides y la fertilidad⁷¹.

Efecto del consumo de astaxantina en la obesidad y el sistema cardiovascular

Es importante destacar el efecto de la astaxantina en la obesidad. Ikeuchi *et al.* (2007) han demostrado que la suplementación de astaxantina en ratones con una dieta alta en grasas disminuyó el peso corporal y el peso del tejido adiposo y redujo el peso del hígado y su contenido en triglicéridos, así como los triglicéridos en plasma y colesterol total¹⁶. Los efectos podrían explicarse mediante un aumento del nivel de adiponectina y de la sensibilidad a la insulina¹⁶. Otro estudio que evaluó los efectos de la astaxantina en ratones obesos alimentados con una dieta rica en grasas y fructosa, mostró que la astaxantina restringía la ganancia de peso, promovía la sensibilidad a la insulina, prevenía daños en el hígado debido a la disminución del citocromo P 4502E1, mieloperoxidasa y estrés nitro-oxidativo, mejorando el estado oxidativo y eliminando la deposición de lípidos y la expresión del factor de crecimiento β . La Tabla 6 resume algunos de los estudios experimentales realizados relativos al sistema cardiovascular en los que se ha usado astaxantina y el efecto conseguido. De manera particular, la astaxantina puede mejorar la concentración de elastina vascular y la anchura de la pared arterial cuando hay hipertensión¹⁶, reducir la trombosis¹⁷, disminuir la presión en sangre y la actividad del sistema renina-angiotensina¹⁶, reducir la oxidación de LDL (lipoproteína de baja densidad)⁷², colesterol²⁸, incrementar la HDL (lipoproteína de alta densidad) y reducir los triglicéridos en plasma¹⁶.

Efecto del consumo de la astaxantina en el sistema muscular

En humanos, la astaxantina derivada de la microalga *Hae-matococcus pluvialis* puede dar beneficios en el rendimiento

deportivo debido a que mejora la fatiga muscular sin observar efectos secundarios. De facto, Sawaki *et al.* (2002) observaron que la ingestión de astaxantina reduce significativamente la concentración en suero del ácido láctico en hombres voluntarios adultos 2 minutos después de correr 1200 metros pudiendo¹⁶ (Tabla 2). Paralelamente, otro estudio demostró que la astaxantina podía atenuar la sensación de dolor muscular después del ejercicio en personas que entrenan con un porcentaje alto en fibras musculares de tipo IIA y IIB/B¹⁶.

Efecto del consumo de astaxantina en el sistema inmune

Las células inmunes son peculiarmente sensibles al estrés oxidativo debido al alto porcentaje de ácidos grasos poliinsaturados en sus membranas plasmáticas^{16,17}. En un estudio reciente, Park *et al.* (2010) demostraron que la astaxantina podía disminuir los marcadores del daño oxidativo del ADN y la inflamación, mejorando así la respuesta inmune^{16,17}. Otra evidencia señala la actividad inmunomoduladora de la astaxantina en la proliferación y las funciones de las células inmuno-competentes en ratones inmunodeprimidos²⁸. Estudios en células de sangre humana *in vitro* han mostrado una mejora de la producción de inmunoglobulinas en respuesta a estímulos T-dependientes gracias a la astaxantina²⁷. Además, se ha demostrado que la astaxantina, fucoxantina, zeaxantina, y β -caroteno inhiben significativamente la liberación inducida por antígenos de la beta-hexosaminidasa en células de ratas con leucemia basofílica RBL-2H3 y en mastocitos de ratón derivados de la médula ósea, inhibieron la agregación del receptor IgE (impidiendo la degranulación de los mastocitos)¹⁶.

Basándonos en la estrecha relación entre el estrés oxidativo y la disminución inmune en pacientes diabéticos, en un estudio con animales, se demostró que la astaxantina podría ser un buen coadyuvante en la profilaxis de la recuperación de las disfunciones de los linfocitos asociadas con pacientes diabéticos restableciendo el balance redox y el hipotético efecto antiapoptótico en linfocitos¹⁶. En la misma dirección, Bolin *et al.* (2010) demostraron que la astaxantina tiene un interesante efecto antiinflamatorio en preservar las estructuras esenciales y sensibilidad redox de los linfocitos humanos, lo cual se deduce por la reducción de la producción de O_2^-/H_2O_2 y la inducción de la actividad de la catalasa y superóxido dismutasa en paralelo bajando los índices de daño oxidativo en lípidos y proteínas¹⁶.

La astaxantina también podría tener un papel en la prevención del tratamiento del asma. Hay un estudio en el que ginkgolida B, astaxantina, o su combinación pudo suprimir la activación de las células T de pacientes asmáticos¹⁶. Se demostró, en un reciente estudio, que los animales asmáticos alimentados como astaxantina, *Ginkgo biloba* y extracto de vitamina C, solos o en combinación, mostraron una disminución del número de células inflamatorias productoras del fluido broncoalveolar y mejora el contenido de cAMP y cGMP del tejido pulmonar con una eficacia similar o mejor que el ibuprofeno¹⁶.

Tabla 6. Estudios sobre los efectos de la astaxantina en los parámetros cardiovasculares

Estudio	Modelo	Dosis	Efectos
Monroy-Ruiz <i>et al.</i> , 2011 ¹⁸	Ratas hipertensas (SHR) de 12 semanas de edad	Dieta rica en astaxantina (un grupo 75 mg/kg/día y otro grupo 200 mg/Kg/día) durante 8 semanas	<p>En ambos grupos:</p> <ul style="list-style-type: none"> - disminución de la presión sistólica - el índice de hipertrofia del ventrículo izquierdo (LVH) se redujo de manera significativa - mejoró la función del endotelio en la resistencia y vaso-dilatación arterial - no fueron observados efectos en la aorta - decrece la producción de •O₂- estimulada por la NAD(P)H oxidasa
Lauver <i>et al.</i> , 2008*	Perro (trombo oclusivo de la arteria carótida)	DDA 10, 30 ó 50 mg/kg, 30 min después de oclusión	<ul style="list-style-type: none"> - reducción de la incidencia de trombosis secundaria
Gross y Lockwood, 2004 ³²	Modelo de infarto de miocardio en ratas Sprague-Dawley	DDA 25/50/75 mg/kg diariamente por vía intravenosa, durante 4 días (en el 5 día tiene lugar el infarto)	<ul style="list-style-type: none"> - el tamaño del infarto de miocardio reduce significativamente
Hussein <i>et al.</i> , 2005 ⁸⁸	Ratas hipertensas SHRSP/A3NCrl	Astaxantina 50mg/Kg/día, 5 semanas	<ul style="list-style-type: none"> - reducción significativa de la presión sanguínea - atraso de la incidencia de accidente cerebrovascular
Gross <i>et al.</i> , 2006*	Ratas Sprague-Dawley	DDA 125 ó 500 mg/kg/día oral, 7 días, anterior a la oclusión de arteria coronaria	<ul style="list-style-type: none"> - presencia de astaxantina en el miocardio indicando buena biodisponibilidad - tendencia a la reducción de productos de peroxidación lipídica - reducción del tamaño de infarto de miocardio
Hussein <i>et al.</i> , 2006*	Ratas SHR/NDmcr-cp ratas	Astaxantina 50 mg/kg/día, 22 semanas	<p>Mejora del síndrome metabólico:</p> <ul style="list-style-type: none"> - reducción significativa de la presión en sangre - aumento de la sensibilidad de la insulina - disminución del tamaño de célula grasa y disminución de triglicéridos
Khan <i>et al.</i> , 2010*	Ratones C57BL/6	CDX-085 500 mg/kg/día, 14 días	<ul style="list-style-type: none"> - astaxantina libre presente en el plasma, corazón, hígado y plaquetas (buena biodisponibilidad) - significativo aumento del flujo sanguíneo en la arteria basal y retraso en trombosis oclusiva después de la lesión endotelial
Nakao <i>et al.</i> , 2010*	Ratones BALC/c	Astaxantina 0, 0.02, 0.08% oral/día	<ul style="list-style-type: none"> - no hay cambios en la concentración sanguínea de glutatión - no hay cambio en los linfocitos de la membrana mitocondrial - mayor potencial y contractibilidad de la membrana mitocondrial de miocardio
Kishimoto <i>et al.</i> , 2010*	Línea celular humana de leucemia monocítica THP-1	5-10 µM de astaxantina, 24 horas	<ul style="list-style-type: none"> - la astaxantina inhibe la activación de macrófagos

DDA: disodio de astaxantina disucinato, CDX-85: profármaco de astaxantina. *Extraído del estudio de Fassett (2012)¹⁷

Para terminar demostrando el efecto de la ingestión de astaxantina sobre el sistema inmune mediante estudios *in vivo* e *in vitro* que describen el efecto antimicrobiano de la astaxantina contra *Helicobacter pylori*⁷³. Tratamientos con extractos de las microalgas *Haematococcus pluvialis* (2-3% de astaxantina) puede reducir significativamente la carga bacteriana y la inflamación gástrica en ratones infectados por *H. Pylori*²⁸.

Efectos adversos asociados con el consumo de astaxantina

El ser humano siempre ha consumido astaxantina natural, puesto que está presente en el salmón, langostas, gambas, camarón, trucha, besugo, y huevas de peces²⁸. A finales de siglo XX, muchas empresas farmacéuticas empezaron a producir a gran escala astaxantina sintética, la cual consiste en una mezcla

de diferentes isómeros. La FDA (*Food and Drug Administration*, Estados Unidos) aprobó el uso de la astaxantina como colorante alimenticio para piensos de aves de corral y acuicultura (especialmente en el cultivo del salmón, trucha y camarones)¹⁶ en el año 1987²⁹. Así, en Suecia encontramos los huevos denominados "Kronaggs Guldgula" (huevos corona, yema dorada) enriquecidos con astaxantina²⁹. La astaxantina utilizada como aditivo en acuicultura (salmón y trucha), en algunos países (en otros se utiliza astaxantina sintética), es la obtenida de cepas mutadas (produce 20 veces más astaxantina que la silvestre) de la levadura *Phaffia rhodozyma*. Esta astaxantina ha estado sometida a una manipulación considerable y ya no es considerada un producto natural, tampoco está esterificada y se asemeja más a la sintética que a la natural²⁹.

En el 1999 se aprobó la astaxantina como nutracéutico y cosmético²⁸, después que se examinaran todos los efectos potencialmente negativos del consumo de astaxantina en humanos. En un estudio realizado por Mera Pharmaceuticals (1999) en 33 voluntarios adultos sanos, se demostró que la suplementación de astaxantina durante 29 días a un promedio de 3,85 mg de astaxantina/día (dosis baja) o 19,25 mg de astaxantina/día (dosis alta) no presentaba efectos nocivos ni toxicidad²⁸. Más tarde, Spiller *et al.* (2003; Tabla 2) concluyeron que la administración oral de astaxantina no produce efectos adversos¹⁷. Recientemente, un estudio donde se administraron altas concentraciones de astaxantina *in vitro* en la sangre de 20 voluntarios (8 de ellos tomaban aspirina) ha reafirmado que la astaxantina no muestra efectos adversos en las plaquetas, en la coagulación y en la función fibrinolítica⁷⁴. Por ahora, no hay estudios en los que se muestren efectos adversos de ninguna consecuencia asociados con el consumo y administración de astaxantina en ensayos en humanos¹⁷. Así, se podría concluir que la astaxantina es segura, biodisponible de manera oral en humanos¹⁷. Actualmente, la dosis diaria recomendada entre fabricantes se ha estandarizado, y es de 4 mg al día para una persona normal sin complicaciones de salud (baja fertilidad, problemas hormonales, problemas graves de articulaciones o tendones, o presión arterial baja)²⁹. Sin embargo, el consumo humano de astaxantina sintetizada por levadura *Phaffia rhodozyma* mutada está solamente autorizada en los Estados Unidos con una dosis máxima de 2 mg/día durante periodos de tiempo limitados, no apta para el consumo infantil²⁹.

Conclusión

Cada vez hay más estudios en cultivos celulares o de tejidos, animales y humanos en los que se sugiere un efecto beneficioso de la astaxantina y sus derivados en la prevención de enfermedades como el cáncer, las enfermedades crónicas inflamatorias, el síndrome metabólico o enfermedades cardiovasculares, gastrointestinales y enfermedades neurodegenerativas, entre otras.

Los efectos de la astaxantina están relacionados con mecanismos antioxidantes incluyendo prevención del daño oxidativo

y necrosis o apoptosis celular inducida por el estrés oxidativo; disminución de la expresión o producción de mediadores antiinflamatorios y citoquinas por supresión del factor- $\kappa\beta$ de activación nuclear, descenso de la expresión o producción de la transformación del factor- $\beta 1$ de crecimiento, aumento de los niveles circulantes de adiponectina y sensibilidad a la insulina, disminución de la actividad del sistema renina-angiotensina, y actividad antimicrobiana contra *H. pylori*.

A pesar de todo el número de estudios ya realizado, la ausencia de efectos adversos, y la biodisponibilidad satisfactoria, se necesitan más estudios clínicos con humanos para demostrar toda la eficacia de la astaxantina.

Así, es recomendable aprovechar todo los alimentos y nutrientes ricos en astaxantina que nos ofrece la naturaleza para mantener nuestra salud y prevenir enfermedades, especialmente algas, salmón y crustáceos.

Bibliografía

1. Matill HA. Antioxidants. *Annu Rev Biochem* 1947;16:177-92.
2. Rodríguez Perón JM, Menéndez López JR, Trujillo López Y. Radicales libres en la biomedicina y el estrés oxidativo. *Rev Cub Med Milit* 2001;30:36-44.
3. Roche E, Romero D. Estrés oxidativo y degradación de Proteínas. *Med Clin* 1994;103:189-96.
4. Nunomura A, Castellani RJ, Zhu X, Moreira PI, Perry G, Smith MA. Involvement of Oxidative Stress in Alzheimer Disease. *J Neuropathol Exp Neurol* 2006;65:631-41.
5. Wood-Kaczmar A, Gandhi S, Wood NW. Understanding the molecular causes of Parkinson's disease. *Trends Mol Med* 2006;12:521-8.
6. Van Campenhout A, van Campenhout CM, Lagrou AR, Manuel-y-Keenoy B. Transferrin Modifications and Lipid Peroxidation: Implications in Diabetes Mellitus. *Free Radic Res* 2003;37:1069-77.
7. Son SM, Whalin MK, Harrison DG, Taylor WR, Griendling KK. Oxidative stress and diabetic vascular complications. *Curr Diab Rep* 2004;4:247-52.
8. Hitchon CA, El-Gabalawy HS. Oxidation in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2004;6:265-78.
9. Cookson MR, Shaw PJ. Oxidative Stress and Motor Neurone Disease. *Brain Pathol* 1999;9:165-86.
10. Aviram M. Review of human studies on oxidative damage and antioxidant protection related to cardiovascular diseases. *Free Radic Res* 2000;33(suppl):S85-97.
11. Tanaka T, Masahito S, Moriwaki H. Cancer Chemoprevention by Carotenoids. *Molecules* 2012;17:3202-42.
12. Irigaray P, Newby JA, Clapp R, Hardell L, Howard V, Montagnier L, *et al.* Lifestyle-related factors and environmental agents causing cancer: an overview. *Biomed Pharmacother* 2007;61:640-58.
13. Kaur C, Kapoor H. Antioxidants in fruits and vegetables – the millennium's health. *Int J Food Sci Tech* 2001;37:703-25.
14. Mehta RG, Murillo G, Naithani R, Peng X. Cancer chemoprevention by natural products: how far have we come? *Pharm Res* 2010;27:950-61.
15. Nishino H, Murakoshi M, Li T, Takemura M, Kuchide M, Kanazawa M, *et al.* Carotenoids in cancer chemoprevention. *Cancer Metast Rev* 2002;21:257-64.

16. Yuan JP, Peng J, Yin K, Wang JH. Potential health-promoting effects of astaxanthin: A high-value carotenoid mostly from microalgae. *Mol Nutr Food Res* 2011;55:150–65.
17. Fassett RG, Coombes JS. Astaxanthin in Cardiovascular Health and Disease. *Molecules* 2012;17:2030–48.
18. Monroy-Ruiz J, Sevilla MA, Carrón R, Montero MJ. Astaxanthin-enriched diet reduces blood pressure and improves cardiovascular parameters in spontaneously hypertensive rats. *Pharmacological Research* 2011;63:44–50.
19. Kamath BS, Srikanta BM, Dharmesh SM, Sarada R, Ravishanka GA. Ulcer preventive and antioxidative properties of astaxanthin from *Haematococcus pluvialis*. *Eur J Pharmacol* 2008;590:387–95.
20. Nishikawa Y, Minenaka Y, Ichimura M, Tatsumi K, Nadamoto T, Urabe K. Effects of astaxanthin and vitamin C on the prevention of gastric ulcerations in stressed rats. *J Nutr Sci Vitaminol* 2005;51:135–41.
21. Nakamura M, Saito H, Ikeda M, Hokari R, Kato, N, Hibi T, et al. An antioxidant resveratrol significantly enhanced replication of hepatitis C virus. *World J Gastroenterol* 2010;16:184–92.
22. Lee D-H, Kim C-S, Lee YL. Astaxanthin protects against MPTP/MPP+ induced mitochondrial dysfunction and ROS production in vivo and in vitro. *Food Chem Toxicol* 2011;49:271–80.
23. Nakamura A, Isobe R, Otaka Y, Abematsu Y, Nakata D, Honna C, et al. Changes in visual function following peroral astaxanthin. *Jpn J Clin Ophthalmol* 2004;58:1051–4.
24. Sukanuma K, Nakajima H, Ohtsuki M, Imokawa G. Astaxanthin attenuates the UVA-induced up-regulation of matrix metalloproteinase-1 and skin fibroblast elastase in human dermal fibroblasts. *J Dermatol Sci* 2010;58:136–42.
25. Comhaire FH, Gareem YE, Mahmoud A, Eertmans F, Schoonjans F. Combined conventional/antioxidant "Astaxanthin" treatment for male infertility: a double blind, randomized trial. *Asian J Androl* 2005;7:257–62.
26. Augusti PR, Conterato GMM, Somacal S, Sobieski R, Spohr PR, Torres JV, et al. Effect of astaxanthin on kidney function impairment and oxidative stress induced by mercuric chloride in rats. *Food Chem Toxicol* 2008;46:212–9.
27. Jyonouchi H, Sun S, Tomita Y, Gross MD. Astaxanthin, a carotenoid without vitamin A activity, augments antibody responses in cultures including T-helper cell clones and suboptimal doses of antigen. *J Nutr* 1995;124:2483–92.
28. Guerin M, Huntley ME, Olaizola M. *Haematococcus astaxanthin*: applications for human health and nutrition. *Trends Biotechnol* 2003;21:210–6.
29. Capelli B, Cysewski G (dirs). Traducida del inglés al español por Ferrer E, Capelli B, Chalco B. *Astaxantina. Astaxantina natural. La reina de los carotenoides*. EEUU, Cyanotech Corporation, 2007; pp 1–148.
30. Nutrex Hawaii. BioAstin Hawaiian Astaxanthin™ [accedido 2012 Mayo 30]. Disponible en: <http://www.nutrex-hawaii.com/bioastin>
31. Meyers SP (dir). Papel del Carotenoide Astaxantina en la Nutrición de Especies Acuáticas. La Paz B.C.S. México, Avances en Nutrición Acuicola IV. *Memorias del IV Simposium Internacional de Nutrición Acuicola*, 1998;pp 473–491.
32. Turujman S, Wamer W, Wei R, Albert R. Rapid liquid chromatographic method to distinguish wild salmon from aquacultured salmon fed synthetic astaxanthin. *J AOAC Int* 1997;80:622–32.
33. Higuera-Ciapa I, Felix-Valenzuela L, Goycoolea FM. Astaxanthin: a review of its chemistry and applications. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2006;46:185–96.
34. Wilkinson, J. Substantial Equivalence Application for the Approval of an Astaxanthin-Rich Carotenoid Oleoresin, Zanthin® derived from *Haematococcus pluvialis* for use in dietary supplements tablets and capsules. EE UU, US Nutra LLC [accedido 2010 Mayo 10] 2004. Disponible en: <http://www.food.gov.uk/multimedia/pdfs/astaxanthinnonconf2.pdf>
35. Gross GJ, Lockwood SF. Cardioprotection and myocardial salvage by a disodium disuccinate astaxanthin derivative (Cardax). *Life Sci* 2004;75:215–224
36. Lockwood SF, Malley SO, Watamull DG, Hix LM, Jackson H, Nadolski G. *Structural carotenoid analogs for the inhibition and amelioration of disease*. 2006; U.S. Patent #7592449.
37. Krinsky NI. Antioxidant functions of carotenoids. *Free Radic Biol Med* 1989;7:617–35.
38. Miki W. Biological functions and activities of animal carotenoids. *Pure Appl Chem* 1991;63:141–6.
39. McNulty H, Jacob, RF, Mason, RP. Biologic activity of carotenoids related to distinct membrane physicochemical interactions. *Am J Cardiol* 2008;101:20D–29D.
40. Pashkow FJ, Watumull DG, Campbell CL. Astaxanthin: a novel potential treatment for oxidative stress and inflammation in cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 2008;101(suppl):58D–68D.
41. Ruiz-Ramos M, Escolar-Pujolar A, Myoral-Sánchez E, Corral-San Laureano F, Fernández- Fernández I. La diabetes mellitus en España: mortalidad, prevalencia, incidencia, costes económicos y desigualdades. *Gac Sanit* 2006;20:15–24.
42. Uchiyama K, Naito Y, Hasegawa G, Nakamura N, Takahashi J, Yoshikawa T. Astaxanthin protects beta-cells against glucose toxicity in diabetic db/db mice. *Redox Rep* 2002;7:290–3.
43. Leite MF, de Lima A, Massuyama MM, Otton R. In vivo astaxanthin treatment partially prevents antioxidant alterations in dental pulp from alloxan-induced diabetic rats. *Int Endod J* 2010;43:959–67.
44. Leite MF, Lima AM, Massuyama MM, Otton R. Astaxanthin restores the enzymatic antioxidant profile in salivary gland of alloxan-induced diabetic rats. *Arch Oral Biol* 2010;55:479–85.
45. Preuss HG, Echard B, Yamashita E, Perricone NV. High dose astaxanthin lowers blood pressure and increases insulin sensitivity in rats: Are these effects interdependent? *Int J Med Sci* 2011;8:126–38.
46. Naito Y, Uchiyama K, Aoi W, Hasegawa G, Nakamura N, Yoshida N, et al. Prevention of diabetic nephropathy by treatment with astaxanthin in diabetic db/db mice. *Biofactors* 2004;20:49–59.
47. Manabe E, Handa O, Naito Y, Mizushima K, Akagiri S, Adachi S, et al. Astaxanthin protects mesangial cells from hyperglycemia-induced oxidative signaling. *J Cell Biochem* 2008;103:1925–37.
48. Takahashi K, Watanabe M, Takimoto T, Akiba Y. Uptake and distribution of astaxanthin in several tissues and plasma lipoproteins in male broiler chickens fed a yeast (*Phaffia rhodozyma*) with a high concentration of astaxanthin. *Br Poult Sci* 2004;45:133–8.
49. Curek GD, Cort A, Yucel G, Demir N, Ozturk S, Elpek GO, et al. Effect of astaxanthin on hepatocellular injury following ischemia/reperfusion. *Toxicology* 2010;267:147–53.
50. Halliwell B. Oxidative stress and neurodegeneration: where are we now? *J neurochem* 2006;97:1634–58.
51. Shen H, Kuo CC, Chou J, Delves A, Jackson SN, Post J, et al. Astaxanthin reduces ischemic brain injury in adult rats. *FASEB J* 2009;23:1958–68.
52. Dreosti IE. Nutrition, cancer, and aging. *Ann Y Acad Sci* 1998;854:371–7.
53. Trueba GP, Sanchez GM, Giuliani A. Oxygen free radical and antioxidant defense mechanism in cancer. *Front Biosci* 2004;9:2029–44.
54. Li Z, Wang Y, Mo B. The effects of carotenoids on the proliferation of human breast cancer cell and gene expression of Bcl-2. *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi* 2002;36:254–7.
55. Briviva K, Bornemann R, Lemmer U. Visualization of astaxanthin localization in HT29 human colon adenocarcinoma cells by combined confocal

- resonance Raman and fluorescence microspectroscopy. *Mol Nutr Food Res* 2006;50:991–5.
56. Tanaka T, Kawamori T, Ohnishi M, Makita H, Mori H, Satoh K, et al. Suppression of azoxymethane-induced rat colon carcinogenesis by dietary administration of naturally occurring xanthophylls astaxanthin and canthaxanthin during the postinitiation phase. *Carcinogenesis* 1995;16:2957–63.
 57. Anderson ML. A preliminary investigation of the enzymatic inhibition of 5 α -reduction and growth of prostatic carcinoma cell line LNCap-FGC by natural astaxanthin and Saw Palmetto lipid extract in vitro. *J Herb Pharmacother* 2005;5:7–26.
 58. Hix LM, Frey DA, McLaws MD, Østerlie M, Lockwood SF, Bertram JS. Inhibition of chemically-induced neoplastic transformation by a novel tetrasodium diphosphate astaxanthin derivative. *Carcinogenesis* 2005;26:1634–41.
 59. Wojcik M, Bobowiec R, Martelli F. Effect of carotenoids on in vitro proliferation and differentiation of oval cells during neoplastic and non-neoplastic liver injuries in rats. *J Physiol Pharmacol* 2008;59:203–13.
 60. Tripathi DN, Jena GB. Astaxanthin intervention ameliorates cyclophosphamide-induced oxidative stress, DNA damage and early hepatocarcinogenesis in rat: role of Nrf2, p53, p38 and phase-II enzymes. *Mutat Res* 2010;696:69–80.
 61. Wu TH, Liao JH, Hou WC, Huang FY, Mather TJ, Hu CC. Astaxanthin protects against oxidative stress and calcium-induced porcine lens protein degradation. *J Agric Food Chem* 2006;54:2418–23.
 62. Liao JH, Chen CS, Maher TJ, Liu CY, Lin MH, Wu TH, et al. Astaxanthin interacts with selenite and attenuates selenite-induced cataractogenesis. *Chem Res Toxicol* 2009;22:518–25.
 63. Cort A, Ozturk N, Akpinar D, Unal M, Yucel G, Ciftcioglu A, et al. Suppressive effect of astaxanthin on retinal injury induced by elevated intraocular pressure. *Regul Toxicol Pharmacol* 2010;58:121–30.
 64. Nagaki Y, Mihara M, Takahashi J, Kitamura A, Horita Y, Sugiura Y, et al. The effect of astaxanthin on retinal capillary blood flow in normal volunteers. *J Clin Ther Med* 2005;21:537–42.
 65. Ohgami K, Shiratori K, Kotake S, Nishida T, Mizuki N, Yazawa K, et al. Effects of astaxanthin on lipopolysaccharide-induced inflammation in vitro and in vivo. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44:2694–701.
 66. Suzuki Y, Ohgami K, Shiratori K, Jin XH, Llieva I, Koyama Y, et al. Suppressive effects of astaxanthin against rat endotoxin-induced uveitis by inhibiting the NF- κ B signaling pathway. *Exp Eye Res* 2006;82:275–81.
 67. Izumi-Nagai K, Nagai N, Ohgami K, Satofuka S, Ozawa Y, Tsubota K, et al. Inhibition of choroidal neovascularization with an anti-inflammatory carotenoid astaxanthin. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008;49:1679–85.
 68. Lyons NM, O'Brien NM. Modulatory effects of an algal extract containing astaxanthin on UVA-irradiated cells in culture. *J Dermatol Sci* 2002;30:73–84.
 69. Camera E, Mastrofrancesco A, Fabbri C, Daubrawa F, Picardo M, Sies H, et al. Astaxanthin, canthaxanthin and β -carotene differently affect UVA-induced oxidative damage and expression of oxidative stress-responsive enzymes. *Exp Dermatol* 2009;18:222–31.
 70. Tripathi DN, Jena GB. Astaxanthin inhibits cytotoxic and genotoxic effects of cyclophosphamide in mice germ cells. *Toxicology* 2008;248:96–103.
 71. Eskenazi B, Kidd S, Marks A, Slotter E, Block G, Wyrobek AJ. Antioxidant intake is associated with semen quality in healthy men. *Hum Reprod* 2005;20:1006–12.
 72. Van Gaal LF, Mertens IL, De Block CE. Mechanisms linking obesity with cardiovascular disease. *Nature* 2006;444(7121):875–80.
 73. Akyön Y. Effect of antioxidants on the immune response of *Helicobacter pylori*. *Clin Microbiol Infect* 2002;8:438–41.
 74. Serebruany V, Malinin A, Goodin T, Pashkow F. The in vitro effects of Xancor, a synthetic astaxanthin derivative, on hemostatic biomarkers in aspirin-naïve and aspirin-treated subjects with multiple risk factors for vascular disease. *Am J Ther* 2010;17:125–32.
 75. Miyazawa T, Nakagawa K, Kimura F, Satoh A. Erythrocytes carotenoids after astaxanthin supplementation in middle-aged and senior Japanese subjects. *J Oleo Sci* 2011;60:495–9.
 76. Miyazawa T, Nakagawa K, Kimura F, Satoh A. Plasma carotenoid concentrations before and after supplementation with astaxanthin in middle-aged and senior subjects. *Biosci Biotechnol Biochem* 2011;75:1856–8.
 77. Nagaki Y, Mihara M, Tsukahara H, Ono S. The supplementation effect of astaxanthin on accommodation and asthenopia. *J Clin Ther Med* 2006;22:41–54.
 78. Kupcinskask L, Lafolie P, Lignell A, Kiudelis G, Jonatis L, Adamonis K, et al. Efficacy of the natural antioxidant astaxanthin in the treatment of functional dyspepsia in patients with or without *Helicobacter pylori* infection: a prospective, randomized, double blind, and placebo-controlled study. *Phytomedicine* 2008;15:391–9.
 79. Kin YH, Koh H-K, Kim D-S. Down-regulation of IL-6 production by astaxanthin via ERK-, MSK-, and NF- κ B-mediated signals in activated microglia. *Int Immunopharmacol* 2010;10:1560–72.
 80. Lin TY, Lu CW, Wang SJ. Astaxanthin inhibits glutamate release in rat cerebral cortex nerve terminals via suppression of voltage-dependent Ca²⁺ entry and mitogen-activated protein kinase signaling pathway. *J Agric Food Chem* 2010;58:8271–8.
 81. Yasui Y, Hosokawa M, Mikami N, Miyashita K, Tanaka T. Dietary astaxanthin inhibits colitis and colitis-associated colon carcinogenesis in mice via modulation of the inflammatory cytokines. *Chem Biol Interact* 2011;193:79–87.
 82. Nagendraprabhu P, Sudhandiran G. Astaxanthin inhibits tumor invasion by decreasing extracellular matrix production and induces apoptosis in experimental rat colon carcinogenesis by modulating the expressions of ERK-2, NF κ B and COX-2. *Invest New Drugs* 2011;29:207–24.
 83. Kozuki Y, Miura Y, Yagasaki K. Inhibitory effects of carotenoids on the invasion of rat ascites hepatoma cells in culture. *Cancer Lett* 2000;151:111–5.
 84. Prabhu PN, Ashokkumar P, Sudhandiran G. Antioxidative and antiproliferative effects of astaxanthin during the initiation stages of 1,2-dimethylhydrazine-induced experimental colon carcinogenesis. *Fund Clin Pharmacol* 2009;23:225–34.
 85. Ishikawa C, Tafuku S, Kadekaru T, Sawada S, Tomita M, Okudaria T, et al. Antiadult T-cell leukemia effects of brown algae fucoxanthin and its deacetylated product fucoxanthinol. *Int J Cancer* 2008;123:2702–12.
 86. Ohno M, Darwish WS, Ikenaka Y, Miki W, Ishizuka M. Astaxanthin can alter CYP1A-dependent activities via two different mechanisms: Induction of protein expression and inhibition of NADPH P450 reductase dependent electron transfer. *Food Chem Toxicol* 2011;49(6):1285–9.
 87. Daubrawa F, Sies H, Stahl W. Astaxanthin diminishes gap junctional intercellular communication in primary human fibroblasts. *J Nutr* 2005;135:2507–11.
 88. Hussein G, Nakamura M, Zhao Q, Iguchi T, Goto H, Sankawa U, et al. Antihypertensive and neuroprotective effects of astaxanthin in experimental animals. *Biol Pharm Bull* 2005;28:47–52.