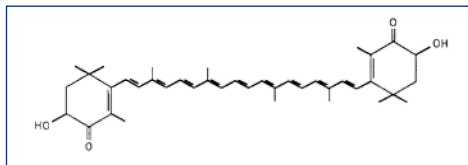




Astaxanthine zeer krachtige en veelzijdige carotenoïde



Figuur 1: het astaxanthine molecuul

Het belang van astaxanthine voor de gezondheid van waterdieren zoals zalm en kreeft staat al vele jaren vast. Er komen steeds meer aanwijzingen, vooral uit preklinisch onderzoek, dat astaxanthine de gezondheid van de mens ook ten goede komt. Astaxanthine is een veel krachtiger antioxidant en vrije radicalenvanger dan andere vetoplosbare antioxidanten zoals tocoferolen (vitamine E) en verwante carotenoïden (bètacaroteen, luteïne). Astaxanthine is meer dan een antioxidant: het heeft onder meer een ontstekingsremmende en afweerversterkende werking, gaat dyspepsie tegen, bevordert het uithoudingsvermogen en spierherstel en helpt tegen vermoeide ogen; om er een paar te noemen.

Herkomst astaxanthine

In de natuur komen meer dan 600 verschillende rode en gele carotenoïden voor. Astaxanthine is een relatief onbekende carotenoïde die wordt gemaakt door plankton, algen en sommige planten, schimmels en bacteriën om zich te weren tegen de schadelijke effecten van zonlicht en zuurstof; de hoogste concentratie astaxanthine wordt aangetroffen in de groene microalg *Haematococcus pluvialis*. Vanuit deze bronnen komt astaxanthine in de voedselketen terecht. Astaxanthine is de belangrijkste roze-rode kleurstof in waterdieren zoals zalm, forel, garnaal, krab, zeekeeft en rivierkeeft; ook danken

sommige vogels zoals de flamingo hun kleur aan astaxanthine. Voor deze dieren is astaxanthine niet alleen een belangrijk pigment, het is tevens een vitamine-achtige stof die essentieel is voor hun groei en overleving: astaxanthine beschermt tegen beschadiging door UV-straling (foto-oxidatie), voorkomt oxidatie van onverzadigde vetzuren, reguleert het immuunsysteem en is van belang voor voortplantingsgedrag en vruchtbaarheid.⁽¹⁾

Zeer krachtige antioxidant

Astaxanthine behoort tot de krachtigste antioxidanten en vrije (zuurstof)radicalenvangers die de natuur te bieden heeft. Ingebed in cellulaire membranen (celmembraan, mitochondriale membraan) beschermt het vetoplosbare astaxanthine fosfolipiden en andere lipiden uitstekend tegen peroxidatie. Dit komt mede doordat astaxanthine zich uitstrekt – in tegenstelling tot andere carotenoïden en vitamine E – langs de hele lipidendubbellaag en zowel binnen- als buitenzijde van de membraan beschermt. Bovendien kan astaxanthine in de membraan opgesloten vrije radicalen overhevelen naar de polaire (waterige) zijde van de cel en overdragen aan wateroplosbare antioxidanten zoals vitamine C.⁽²⁻⁶⁾ Astaxanthine gaat oxidatie van LDL-cholesterol tegen, een essentiële stap bij plaquevorming in de bloedvaten.

In-vitro en ex-vivo studies hebben aangetoond dat astaxanthine tot 500 maal effectiever is dan vitamine E en 40 keer effectiever dan bètacaroteen in het wegvangen van vrije radicalen; tevens is astaxanthine tot 10 keer effectiever dan andere carotenoïden en tot 1000 keer effectiever dan alfatocoferyl (vitamine E) in het voorkomen

van lipidenperoxidatie.^(3,6,7,8) Onderzoekers vermoeden dat astaxanthine nog beter dan andere carotenoiden en vitamine E cel- en weefselveroudering tegengaat en bijdraagt aan de bescherming tegen degeneratieve (verouderings)ziekten waarbij oxidatieve stress en ontsteking een prominente rol spelen zoals aderverkalking, hart- en vaatziekten, degeneratieve oog-, huid- en hersenaandoeningen, reuma, diabetes(complicaties) en kanker.^(9-13,63) Oxidatieve stress is geassocieerd met verminderde vruchtbaarheid; er zijn aanwijzingen dat astaxanthine (16 mg per dag) de spermakwaliteit kan verbeteren en de zwangerschapskans kan vergroten.⁽¹⁴⁾

Bescherming tegen foto-oxidatie

UV-straling genereert vrije (zuurstof)radicalen waaronder singlet zuurstof* die schade aanrichten aan structuren zoals lipiden, eiwitten en DNA (foto-oxidatie). Een belangrijke functie van carotenoiden in de natuur is het bieden van bescherming tegen de schadelijke effecten van UV-straling; carotenoiden zoals astaxanthine worden daarom vaak aangetroffen in weefsels die direct blootstaan aan zonlicht zoals de huid en ogen.^(7,15) Uit laboratoriumonderzoek is gebleken dat astaxanthine betere bescherming biedt tegen foto-oxidatie van lipiden dan bètacaroteen (tot 200x beter) en luteïne (tot 1000x beter).^(15,16) Het is bekend dat bètacaroteen de huid beschermt tegen zonnebrand, ontsteking en veroudering; astaxanthine is naar verwachting effectiever dan bètacaroteen. Een groep van 49 Japanse vrouwen gebruikte gedurende 6 weken 4 mg astaxanthine per dag of een placebo.⁽¹⁷⁾ Vergeleken met placebo leidde het gebruik van astaxanthine tot een significant minder droge en ruwe huid; de huid had een betere elasticiteit en toonde minder fijne lijnen en rimpels. In proefdieren (haarloze muizen) vertraagde astaxanthine significant UV-geïnduceerde huidbeschadigingen en tumoren; van de aangeboden carotenoiden concentreerde astaxanthine zich sterker in de huid dan lycopene of bètacaroteen: de epidermis van de dieren bevatte 133x meer astaxanthine dan lycopene en 28x meer astaxanthine dan bètacaroteen.⁽¹⁸⁾

Astaxanthine kan de bloedhersenbarrière passeren en wordt opgenomen in oogweefsel. Nader onderzoek zal moeten uitwijzen of astaxanthine de ogen kan beschermen tegen aandoeningen die worden veroorzaakt door UV-straling en

oxidatieve stress zoals leeftijdsgerelateerde maculadegeneratie en cataract.⁽¹⁹⁻²¹⁾ In proefdieren remde astaxanthine significant door UV-straling geïnduceerde beschadiging van het netvlies.⁽²⁰⁾

Ontstekingsremmer

Astaxanthine heeft een ontstekingsremmende werking. In-vitro en dieronderzoek heeft aan het licht gebracht dat astaxanthine de productie remt van ontstekingsbevorderende cytokinen (TNF- α , IL-1 β) en ontstekingsmediatoren (stikstofoxide (NO), PGE2) in geactiveerde macrofagen door inhibitie van NF- κ B-activering. NF- κ B (nuclear factor kappa B) is een celcomponent die de ontstekingsrespons aanstuurt door het reguleren van de expressie van pro-inflammatoire genen die onder meer coderen voor de enzymen iNOS en COX-2 (die verantwoordelijk zijn voor de productie van respectievelijk NO en PGE2) en de cytokinen TNF- α en IL-1 β . Deze ontstekingsmediatoren in cytokinen activeren andere afweercellen en kunnen chronische ontstekingsziekten veroorzaken. Overactiviteit van NF- κ B is geassocieerd met chronische inflammatoire aandoeningen zoals aderverkalking, hart- en vaatziekten, psoriasis, astma, inflammatoire darmziekten (ziekte van Crohn, ulceratieve colitis) en reumatoïde artritis.^(6,22) In laboratoriumonderzoek met perifere mononucleaire cellen van mensen met astma is gebleken dat astaxanthine, al dan niet in combinatie met ginkgolide B (een bestanddeel uit Ginkgo biloba) activering van T-lymfocyten kan voorkomen op vergelijkbare manier als veelgebruikte antihistaminica (cetirizine dihydrochloride, azelastine).⁽²³⁾

Astaxanthine ondersteunt zowel de humorale als cellulaire immuunrespons en gaat mogelijk leeftijdsgerelateerde achteruitgang van het immuunsysteem tegen; dit blijkt uit verschillende laboratorium- en dierstudies.⁽²⁴⁻²⁸⁾ Astaxanthine ondersteunt de immuunrespons bij microbiële infecties.

Astaxanthine en de ogen

Veel mensen brengen uren per dag achter een beeldscherm door en krijgen mede daardoor last van vermoeide ogen en hebben moeite met scherpstellen (accommoderen). Klachten van vermoeide ogen (asthenopie), die in de loop van de dag toenemen, zijn rode, lichtgevoelige, pijnlijke, geïrriteerde, droge en/of tranende ogen, minder goed zien, hoofdpijn en

* Een zeer reactieve vorm van zuurstof die in een soort aangeslagen toestand verkeert en schade kan aanrichten aan diverse structuren in het lichaam.

stijve schouders. In verschillende humane placebogecontroleerde studies is aangetoond dat suppletie met astaxanthine helpt om asthenopie te verminderen.⁽²⁹⁻³⁵⁾ De optimale dagdosis is 6 mg; gemiddeld zijn asthenopieklachten na 4 weken tot de helft teruggebracht. Het scherpstellen verbetert vermoedelijk door een betere functie van de ciliaire (kring)spier in het oog, die door samen te trekken en weer te ontspannen zorgt voor vormverandering van de ooglens. De functieverbetering kan te maken hebben met een betere doorbloeding van het oog: astaxanthine verbetert de stroomsnelheid van het bloed, mogelijk door een betere vervormbaarheid van rode bloedcellen.⁽¹²⁾

Bij mensen is aangetoond dat inname van astaxanthine (6 mg per dag gedurende 4 weken) zorgt voor een betere doorbloeding van de haarvaten in het netvlies en rond de oogzenuw. Dit impliceert dat astaxanthine waardevol is voor de preventie van maculadegeneratie en glaucoom.⁽³⁶⁾ Astaxanthine zorgt voor afname van oogirritatie door de ontstekingsremmende werking. In een diermodel voor oogontsteking (endotoxine-geïnduceerde uveïtis) had astaxanthine een dosisafhankelijk ontstekingsremmend effect door remming van NF-κB-activering met daling van ontstekingsmarkers en -mediatoren (NO, PGE₂, TNF-α).^(37,64) Astaxanthine helpt niet alleen bij bestaande asthenopie; preventief gebruik van astaxanthine helpt vermoedelijk ook bij het voorkomen van deze aandoening.⁽³⁴⁾

Astaxanthine en de spieren

Intensief sporten veroorzaakt oxidatieve stress in hart- en skeletspier door intensivering van de stofwisseling (er komen meer zuurstofradicalen vrij uit celmitochondriën); na afloop treedt een milde ontsteking op in spierweefsel doordat vrije radicalen een ontstekingsreactie opwekken door NF-κB-activering. Vermoeide en pijnlijke spieren zijn het gevolg. Astaxanthine kan tegenwicht bieden; dit is aangetoond in dierstudies.^(38,39) Bij muizen steeg het astaxanthinegehalte in spierweefsel door suppletie, wat leidde tot minder inspanningsgeïnduceerde spierschade en een sneller herstel na intensieve inspanning. Astaxanthinesuppletie (1,2 of 6 of 30 mg/kg gedurende 5 weken) leidde bij de muizen tot een groter uithoudingsvermogen door een betere vetverbranding in spierweefsel waardoor minder melkzuur

werd geproduceerd, de spieren minder snel verzuurden en de glycogeenvoorraad werd gespaard. De vetmassa bij de muizen die astaxanthine kregen, nam significant af vergeleken met de placebogroep; astaxanthine bevordert vermoedelijk het gebruik van vetzuren als energiebron. Astaxanthine wordt overigens door knaagdieren veel minder goed opgenomen en mede hierdoor zijn hogere doseringen nodig dan bij mensen. Pilotstudies bij mensen zijn positief: proefpersonen die 4 mg astaxanthine gebruikten, zagen hun uithoudingsvermogen verbeteren vergeleken met placebo; na 6 maanden konden ze significant meer kniebuigingen maken met een extra gewicht van 40 kilogram. Atleten die 4 weken dagelijks 6 mg astaxanthine innamen, produceerden minder melkzuur tijdens een inspanningstest, wat doet vermoeden dat hun inspanningscapaciteit toegenomen was.⁽²⁹⁾

Astaxanthine en de maag

Dyspepsie (bovenbuikklachten zoals misselijkheid, overgeven, maagpijn, gasvorming, boeren, zuurbranden, vol gevoel in de maag) kan het gevolg zijn van kolonisatie van de maag met de bacterie *Helicobacter pylori*. De bacteriële infectie gaat gepaard met oxidatieve stress en ontsteking van de maagwand en kan leiden tot maagzweer en maagkanker. Astaxanthine gaat dyspepsie en maagontsteking door infectie met de maagbacterie *Helicobacter pylori* tegen, mede door het verminderen van oxidatieve stress, ontstekingsremming, modulatie van de immunrespons (verbetering van de balans tussen T-helper type-1 en type-2 cellen) en daling van bacteriële belasting door een betere afweerreactie.⁽⁴⁰⁾ In de dierstudie waarin deze effecten werden aangetoond, kregen de dieren gedurende 10 dagen een dosis astaxanthine van 200 mg per kilogram lichaamsgewicht per dag. In een andere studie kregen muizen 10 mg astaxanthine/kg/dag gedurende 10 dagen; deze dosis werkte even goed als 400 mg/kg/dag vitamine C in het verminderen van maagwandontsteking, lipidenperoxidatie en bacteriële belasting. Oplopende doses astaxanthine (10, 50, 100 mg/kg/dag) resulteerden in dosisafhankelijke daling van de ontstekingsactiviteit en bacteriële belasting.⁽⁴¹⁾ Ratten kregen minder stressgeïnduceerde maagzweren wanneer ze vooraf astaxanthine, bètacaroteen of vitamine C kregen toegediend; astaxanthine bood de beste bescherming.⁽⁴²⁾ Dieren die al een

stressgeïnduceerde maagzweer hadden, profiteerden meer van de combinatie van astaxanthine en vitamine C dan van de afzonderlijke supplementen. Onderzoekers toonden in een Australische klinische studie uit 1999 aan dat proefpersonen met een Helicobacter-infectie en dyspepsie opknapten door 3 weken 40 mg astaxanthine per dag te gebruiken. Maagpijn, zuurbranden en totale symptomen van dyspepsie verminderden met respectievelijk 66%, 78% en 52%.⁽⁴³⁾ Vier weken na beëindiging van de studie waren klachten van dyspepsie in de verumgroep (testgroep) nog steeds afgenomen. In een Europese studie had astaxanthine geen significant effect op de totale score van dyspeptische klachten; wel zorgde astaxanthine (40 mg per dag) voor significante vermindering van zure refluxklachten.⁽⁴⁴⁾

In dieronderzoek is aangetoond dat astaxanthine (1, 5 en 25 mg/kg) de maagwand significant en dosisafhankelijk beschermt tegen ulceratieve lesies geïnduceerd door ethanol en naproxen (een NSAID).^(45,46) De onderzoekers vermoeden dat astaxanthine een bijdrage kan leveren aan de preventie en behandeling van maagzweren door verschillende oorzaken. Meer onderzoek is gewenst.

Astaxanthine en metabool syndroom

Astaxanthine beïnvloedt aspecten van het metabool syndroom. In een diermodel voor metabool syndroom zorgde supplementie met astaxanthine (50 mg/kg/dag gedurende 22 weken) voor significante bloeddrukdaling, daling van de nuchtere bloedglucosespiegel en verbetering van de insulinegevoeligheid. Ook steeg de HDL-cholesterolspiegel, daalde de triglyceridenspiegel en verbeterde de adiponectinespiegel. Astaxanthine zorgde ook voor afname van de omvang van cellen in wit vetweefsel.⁽⁴⁷⁾ In dierstudies was al eerder aangetoond dat astaxanthine (50 mg/kg/dag) een hoge bloeddruk significant verlaagt.⁽⁴⁸⁻⁵⁰⁾

Astaxanthine is mogelijk goed voor de lijn. Vrouwelijke muizen op een vetrijk dieet produceerden minder vetweefsel, hadden minder leververvetting, werden minder dik en hadden een gunstiger triglyceriden- en totaalcholesterolspiegel vergeleken met de placebogroep wanneer ze astaxanthine kregen toegediend (6 of 30 mg per kg/dag gedurende 60 dagen). Dit heeft mogelijk te maken met een betere vetverbranding.⁽⁵¹⁾

Meer onderzoek is nodig om te kijken wat het effect is van astaxanthine op metabool syndroom bij mensen.

Astaxanthine en diabetes(complicaties)

Mensen met suikerziekte hebben door een hogere glucosebloedspiegel te kampen met toegenomen oxidatieve stress. Oxidatieve stress is geassocieerd met degeneratie van bètacellen (insulineproducerende cellen in de pancreas) en diabetescomplicaties zoals diabetische nefropathie (ziekte van de nieren). Astaxanthine helpt de negatieve gevolgen van oxidatieve stress bij diabetes tegen te gaan. In een diermodel voor niet-insulineafhankelijke diabetes met zwaarlijvigheid werd aangetoond dat astaxanthine progressieve degeneratie van bètacellen in de alveesklier remt op dosisafhankelijke wijze. Tevens was de niet-nuchtere bloedsuikerspiegel significant lager dan bij de controledieren. Astaxanthine helpt de resterende insulineproducerende capaciteit te behouden en biedt bescherming tegen glucosetoxiciteit.⁽¹⁰⁾ Dieronderzoek van de Japanse onderzoeker Naito suggereert eveneens een betere controle van de bloedsuikerspiegel en remming van de progressie van diabetische nefropathie.⁽⁵²⁾

Astaxanthine en kanker

Verschillende dierstudies suggereren een antikanker activiteit van de antioxidant astaxanthine; astaxanthine beschermde muizen tegen chemisch geïnduceerde blaaskanker, verlaagde de kans op chemisch geïnduceerde tumoren in de mondholte bij ratten en was daarin effectiever dan bètacaroteen, remde significant carcinogeen geïnduceerde dikkedarmkanker bij ratten, vertraagde de progressie van borstkanker bij muizen beter dan bètacaroteen en canthaxanthine en remde in-vitro het enzym 5-alfareductase dat is geassocieerd met goedaardige prostaatvergroting en prostaatcancer.⁽⁵³⁻⁵⁷⁾ Ook is in dieronderzoek aangetoond dat astaxanthine stressgeïnduceerde onderdrukking van NK-cellen (natural killer cells) tegengaat waardoor tumorcellen effectiever worden opgeruimd.⁽⁵⁷⁾ De kankerremmende werking van astaxanthine heeft vermoedelijk te maken met de antioxidantactiviteit en ontstekingsremmende werking, een betere communicatie tussen cellen via zogenaamde 'gap-junctions'* en het activeren van fase-1-enzymen in lever, longen en nieren die helpen bij het onschadelijk maken van carcinogenen. Maar ook het

* Verbindingen tussen celmembranen van dierlijke cellen die het transport van bepaalde moleculen tussen naburige cellen mogelijk maken.

activeren van een tumor-suppressiegen en modulatie van de afweerrespons tegen tumorcellen.⁽⁵⁹⁻⁶¹⁾

Veiligheid van suppletie

Inname van de groene alg *Haematococcus pluvialis* en astaxanthine zijn veilig; supplementen met astaxanthine zijn ook al meer dan 10 jaar zonder problemen op de Amerikaanse, Japanse en Europese markt; in de Verenigde Staten heeft astaxanthine de GRAS-status (Generally Recognized As Safe). In toxiciteitstudies met proefdieren zijn geen nadelige effecten gezien van astaxanthine in doses variërend van 5 tot 18 g/kg/dag.⁽²⁸⁾ Een gebruikelijke dosis die aan mensen wordt geadviseerd is 2-12 mg astaxanthine per dag.

Uit in-vitro onderzoek is gebleken dat astaxanthine fase-1-detoxificatie-enzymen in de lever, longen en nieren activeert; vermoedelijk gaat het bij de mens vooral om activering van (cytochroom P450 enzymen) CYP3A4 en CYP2B6, maar niet om CYP1A en CYP2C-enzymen.^(60,62) Het voordeel is dat astaxanthine helpt om lichaamsvreemde, giftige stoffen (xenobiotica) af te breken; het nadeel kan zijn dat astaxanthine de effectiviteit van (lichaamsvreemde) medicijnen kan beïnvloeden die door CYP3A4 of CYP2B6 worden gemetaboliseerd. Daarom moet bij medicijngebruik rekening worden gehouden met een mogelijke interactie met astaxanthine.

Referenties

1. Britton G. *Structure and properties of carotenoids in relation to function*. FASEB J. 1995;9:1551-1558.
2. Naguib Y. *Antioxidant activities of astaxanthin and related carotenoids*. J Agric Chem 2000;48(4):1150-1154.
3. Goto S et al. *Efficient radical trapping at the surface and inside the phospholipid membrane is responsible for highly potent antiperoxidative activity of the carotenoid astaxanthin*. Biochim Biophys Acta 2001;1512:251-258.
4. Barros MP et al. *Astaxanthin and peridinin inhibit oxidative damage in Fe(2+)-loaded liposomes: scavenging oxyradicals or changing membrane permeability?* Biochem Biophys Res Commun. 2001;288:225-232.
5. Matsushita Y et al. *Antioxidant activity of polar carotenoids including astaxanthin-b-glucoside from marine bacterium on PC liposomes*. Fish Sci. 2000;66:980-985.
6. Kurashige M et al. *Inhibition of oxidative injury of biological membranes by astaxanthin*. Physiol Chem Phys Med NMR 1990;22:27-38.
7. Miki W. *Biological functions and activities of animal carotenoids*. Appl Chem 1991;63:141-6.
8. Shimidzu N et al. *Carotenoids as singlet oxygen quenchers in marine organisms*. Fish Sci.

1996;62:134-7.

9. Li W et al. *Alpha-tocopherol and astaxanthin decrease macrophage infiltration, apoptosis and vulnerability in atheroma of hyperlipidaemic rabbits*. J Mol Cell Cardiol. 2004;37(5):969-78.
10. Uchiyama K et al. *Astaxanthin protects beta-cells against glucose toxicity in diabetic db/db mice*. Redox Rep. 2002;7(5):290-3.
11. Naito Y et al. *Prevention of diabetic nephropathy by treatment with astaxanthin in diabetic db/db mice*. Biofactors, 20: 49-59, 2004.
12. Miyawaki H, Takahashi J, Tsukahara H et al. *Effects of astaxanthin on human blood rheology*. Journal of Clinical Therapeutics & Medicines 2005;21(4):421-429.
13. Kudo Y et al. *Effects of astaxanthin on brain damage due to ischemia*. Carotenoid Science 2002;5:25.
14. Comhaire FH et al. *Combined conventional/antioxidant astaxanthin treatment for male infertility: a double blind, randomized trial*. Asian J Androl. 2005;7:257-62.
15. O'Connor I et al. *Modulation of UVA light-induced oxidative stress by beta-carotene, lutein and astaxanthin in cultured fibroblasts*. J Dermatol Sci 1998;16: 226-30.
16. Savoure N et al. *Vitamin A status and metabolism of cutaneous polyamines in the hairless mouse after UV irradiation: action of beta-carotene and astaxanthin*. Int J Vitam Nutr Res. 1995;65(2):79-86.
17. Yamashita E. *The effects of a dietary supplement containing astaxanthin on skin condition*. Carotenoid Science 2006;10:91-95.
18. Black HS. *Radical interception by carotenoids and effects on UV carcinogenesis*. Nutrition Cancer 1998;31(3):212-217.
19. Wu T et al. *Astaxanthin protects against oxidative stress and calcium-induced porcine lens protein degradation*. J. Agric. Food Chem. 2006;54:2418-2423.
20. Tso MO et al. *Method of retarding and ameliorating central nervous system and eye damage*. US Patent 5,527,533 (1996).
21. Chitchumroonchokchai C et al. *Xanthophylls and alpha-tocopherol decrease UVB-induced lipid peroxidation and stress signaling in human lens epithelial cells*. J Nutr. 2004;134 :3225-3232.
22. Lee SJ et al. *Astaxanthin inhibits nitric oxide production and inflammatory gene expression by suppressing I(kappa)B kinase-dependent NF-kappaB activation*. Mol Cells. 2003;16(1):97-105.
23. Mahmoud FF et al. *In vitro effects of astaxanthin combined with ginkgolide B on T lymphocyte activation in peripheral blood mononuclear cells from asthmatic subjects*. J Pharmacol Sci. 2004;94(2):129-36.
24. Hughes DA. *Effects of dietary antioxidants on the immune function of middle-aged adults*. Proc Nutr Soc. 1999;58:79-84.
25. Jyonouchi H et al. *Studies of immunomodulating actions of carotenoids. II. Astaxanthin enhances in vitro antibody production to T-dependent antigens without facilitating polyclonal B-cell activation*. Nutr Cancer 1993;19:269-280.
26. Okai Y et al. *Possible immunomodulating activities of carotenoids in in vitro cell culture experiments*. Int J Immunopharmacol. 1996;18:753-758.
27. Jyonouchi H et al. *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;124:2483–2492.
28. Spiller GA et al. Safety of an astaxanthin-rich *Haematococcus pluvialis* algal extract: a randomized clinical trial. *J Med Food.* 2003;6:51–6.
29. Sawaki K et al. Effect of astaxanthin on sports performance – Effect on visual function and muscle fatigue recovery in athletes. *J Clin Ther & Med.* 2002;18:1085–1099.
30. Nagaki Y et al. Effects of astaxanthin on accommodation, critical flicker fusion, and pattern visual evoked potential in visual display terminal workers. *J Trad Med.* 2002;19:170–173.
31. Nakamura A et al. Change in visual function from astaxanthin. *Jpn J Clin Ophthalmol.* 2004;58:1051–1054.
32. Shiratori K et al. Effect of astaxanthin on accommodation and asthenopia-efficacy-identification study in healthy volunteers. *J Clin Ther & Med.* 2005;21(6):637–650.
33. Nitta T et al. Effects of astaxanthin on accommodation and asthenopia-dose finding study in healthy volunteers. *J Clin Ther & Med.* 2005;21(5):543–556.
34. Takahashi N et al. Effects of astaxanthin on accommodative recovery. *J Clin Ther & Med.* 2005;21(4):431–436.
35. Nagaki Y et al. The supplementation effect of astaxanthin on accommodation and asthenopia. *J Clin Therap Med* 2006;22(1):41–54.
36. Nagaki Y et al. The effect of astaxanthin on retinal capillary blood flow in normal volunteers. *J Clin Ther & Med.* 2005;21(5):537–542.
37. Ohgami K et al. Effects of astaxanthin on lipopolysaccharide-induced inflammation in vitro and in vivo. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2003;44(6):2694–701.
38. Aoi W et al. Astaxanthin limits exercise-induced skeletal and cardiac muscle damage in mice. *Antioxid Redox Signal.* 2003;5(1):139–44.
39. Ikeuchi M et al. Effects of astaxanthin supplementation on exercise-induced fatigue in mice. *Biol Pharm Bull.* 2006;29(10):2106–10.
40. Bennedsen M et al. Treatment of *Helicobacter pylori* infected mice with antioxidant astaxanthin reduces gastric inflammation, bacterial load, and modulates cytokine release by splenocytes. *Immunology Letters* 1999;70(3):185–189.
41. Wang X et al. Astaxanthin-rich algal meal and vitamin C inhibit *Helicobacter pylori* infection on BALB/cA mice. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44(9):2452–7.
42. Nishikawa Y et al. Effects of astaxanthin and vitamin C on the prevention of gastric ulcerations in stressed rats. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo).* 2005;51(3):135–41.
43. Lignell A et al. The safety, tolerability and efficacy of the antioxidant Astaxanthin in the treatment of *Helicobacter pylori* infection. 12th International Carotenoid Symposium, Cairns 1999.
44. Kupcinskis L 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. gedikiud@takas.lt
45. Kim JH et al. Protective effect of astaxanthin on naproxen-induced gastric antral ulceration in rats. *Eur J Pharmacol.* 2005;514(1):53–9.
46. Kim JH et al. Suppressive effect of astaxanthin isolated from the *Xanthophyllomyces dendrorhous* mutant on ethanol-induced gastric mucosal injury in rats. *Biosci Biotechnol Biochem.* 2005;69(7):1300–5.
47. Hussein G et al. Astaxanthin ameliorates features of metabolic syndrome in SHR/NDmcr-cp. *Life Sci.* 2007;80(6):522–9.
48. Hussein G et al. Antihypertensive potential and mechanism of action of astaxanthin: II. Vascular reactivity and hemorheology in spontaneously hypertensive rats. *Biol Pharm Bull.* 2005;28:967–971.
49. Hussein G et al. Antihypertensive and neuroprotective effects of astaxanthin in experimental animals. *Biol Pharm Bull.* 2005;28(1):47–52.
50. Hussein G et al. Antihypertensive potential and mechanism of action of astaxanthin: III. Antioxidant and histopathological effects in spontaneously hypertensive rats. *Biol Pharm Bull.* 2006;29(4):684–8.
51. Ikeuchi M et al. Effects of astaxanthin in obese mice fed a high-fat diet. *Biosci Biotechnol Biochem.* 2007;71(4):893–9.
52. Naito Y et al. Prevention of diabetic nephropathy by treatment with astaxanthin in diabetic db/db mice. *Biofactors.* 2004;20(1):49–59.
53. Tanaka T et al. Chemoprevention of mouse urinary bladder carcinogenesis by the naturally occurring carotenoid astaxanthin. *Carcinogenesis* 1994;15:15–19.
54. Tanaka T et al. Chemoprevention of rat oral carcinogenesis by naturally occurring xanthophylls, astaxanthin and canthaxanthin. *Cancer Res.* 1995;55:4059–4064.
55. Tanaka T et al. Suppression of azomethane-induced rat colon carcinogenesis by dietary administration of naturally occurring xanthophylls astaxanthin and canthaxanthin during the postinitiation phase. *Carcinogenesis* 1995;16:2957–2963.
56. Chew BP et al. A comparison of the anticancer activities of dietary β -carotene, canthaxanthin and astaxanthin in mice in vivo. *Anticancer Res.* 1999;19:1849–1854.
57. Kurihara H et al. Contribution of the antioxidative property of astaxanthin to its protective effect on the promotion of cancer metastasis in mice treated with restraint stress. *Life Sci.* 2002;70:2509–2520.
58. 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(1):17–26.
59. Bertram JS. Carotenoids and gene regulation. *Nutr Rev.* 1999;57:182–191.
60. Jewell C et al. Effect of dietary supplementation with carotenoids on xenobiotic metabolizing enzymes in the liver, lung, kidney and small intestine of the rat. *Br J Nutr.* 1999;81:235–242.
61. Jyonouchi H et al. Antitumor activity of astaxanthin and its mode of action. *Nutr Cancer* 2000;36:59–65.
62. Kistler A et al. Metabolism and CYP-inducer properties of astaxanthin in man and primary human hepatocytes. *Arch Toxicol.* 2002;75(11–12):665–75.
63. Nir Y et al. Effect of an astaxanthin containing product on rheumatoid arthritis. *J Am Coll Nutr.* 2002;21(5):490.
64. Suzuki Y et al. Suppressive effects of astaxan-