

Anti-obesity Effects of Fucoxanthin, a Major Marine Carotenoid Isolated from Edible Brown Seaweeds- A Narrative Review

Sadegh Zarei ^{1*}, Hamed Hosseinian ²

¹ Department of Clinical Biochemistry, School of Medicine, Rafsanjan University of Medical Sciences, Rafsanjan, Iran

² Department of Biology, Faculty of Science and Engineering, Science and Arts University, Yazd, Iran

Received: 24 September 2019 Accepted: 20 November 2019

Abstract

One of the most common health problems in the world is obesity and metabolic diseases associated with inadequate lifestyles and reduced physical activity. The military is no exception to this rule, despite its mobility and physical activity. Although promising ways to treat obesity are expanding, nutrition still plays an important role in preventing lifestyle-related disorders. One of these nutritional issues is the molecular effects of anti-obesity and regulation of cytokine secretion through the consumption of useful food metabolites such as fucoxanthin.

Fucoxanthin, a type of carotenoid belonging to xanthophylls, can be isolated from edible seaweed and has recently been reported for its physiological functions and many biological properties. Studies have shown that fucoxanthin can lead to oxidation of fatty acids and heat production in white adipose tissue. Fucoxanthin also improves insulin resistance by regulating the secretion of cytokines and decreases blood glucose levels, thus having an anti-obesity effect. This narrative review has elucidated the structure and metabolism of fucoxanthin, focusing on its potential anti-obesity effects and its mechanisms.

Keywords: Obesity, Fucoxanthin, Edible Seaweeds, Nutrition, Military Force.

*Corresponding author: Sadegh Zarei, Email: sadeghe.zarei5722@gmail.com

Address: Dep. of Clinical Biochemistry, School of Medicine, Rafsanjan University of Medical Sciences, Rafsanjan, Iran

بررسی تاثیرات ضد چاقی فوکوزانتین، کاروتنوئید دریایی جدا شده از جلبک های قهوه ای خوراکی - مطالعه مروری

صادق زارعی^{۱*}، حامد حسینیان^۲

^۱ گروه بیوشیمی بالینی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان، رفسنجان، ایران
^۲ گروه بیولوژی، دانشکده علوم و مهندسی، دانشگاه علم و هنر، یزد، ایران

دریافت مقاله: ۱۳۹۸/۰۷/۰۲ پذیرش مقاله: ۱۳۹۸/۰۸/۲۹

چکیده

یکی از مشکلات شایع بهداشتی در جهان امروز؛ اضافه وزن، چاقی و بیماری های متابولیک مرتبط با سبک زندگی نادرست و کاهش فعالیت های بدنی، می باشد که همه جوامع را تحت تاثیر قرار داده است. نیروهای نظامی علیرغم تحرک و فعالیت های بدنی هم از این قاعده مستثنی نیستند. اگرچه روش های امیدوارکننده ای برای درمان چاقی در حال گسترش است، با این وجود تغذیه نیز می تواند برای جلوگیری از بروز اختلالات مرتبط با شیوه زندگی نقش مهمی داشته باشد. یکی از این موارد تغذیه ای، تاثیرات مولکولی ضد چاقی و تنظیم ترشحات سیتوکین ها از طریق مصرف متابولیت های مفید مواد غذایی مانند فوکوزانتین است. فوکوزانتین، نوعی از کاروتنوئیدهای متعلق به گزانتوفیل ها است، که می تواند از جلبک دریایی قهوه ای خوراکی جدا شود و اخیراً عملکردهای فیزیولوژیکی و خواص بیولوژیکی بسیاری در مورد آن گزارش شده است. مطالعات نشان می دهند که فوکوزانتین می تواند منجر به اکسیداسیون اسیدهای چرب و تولید گرما در بافت چربی سفید شکمی گردد. همچنین فوکوزانتین با تنظیم ترشحات سیتوکین ها، مقاومت به انسولین را بهبود می بخشد و سطح گلوکز خون را کاهش می دهد، در نتیجه می تواند نقش ضد چاقی داشته باشد. این مطالعه مروری روایتی به تبیین ساختار و متابولیسم فوکوزانتین، با تمرکز بر تأثیرات احتمالی ضد چاقی آن و مکانیسم های آن، پرداخته است.

کلیدواژه ها: چاقی، فوکوزانتین، جلبک های خوراکی، تغذیه، نیروهای نظامی.

*نویسنده مسئول: **صادق زارعی**. پست الکترونیک: sadeghe.zarei5722@gmail.com

آدرس: گروه بیوشیمی بالینی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان، رفسنجان، ایران.

مقدمه

چاقی در جهان به سرعت رو به گسترش است و عاملی تهدیدکننده برای سلامت جامعه بشری گردیده است. چاقی ارتباط مستقیمی با بروز بیماریهای مزمن و مرگ و میر دارد. طبق گزارش سازمان بهداشت جهانی در سال ۲۰۱۵ میلادی حدود ۲/۳ میلیارد نفر دچار افزایش وزن و ۷۰۰ میلیون نفر دچار چاقی بوده اند (۱). در بررسی انجام شده در ایران، شیوع اضافه وزن و چاقی در سال ۲۰۰۵ میلادی در مطالعه کشوری سلامت، ۴۲/۸٪ در مردان و ۵۷٪ در زنان برآورد شد (۲) که پیش بینی گردید، این شیوع در سال ۲۰۱۵ میلادی به ۵۴٪ در مردان و ۷۴٪ در زنان برسد (۳). جامعه نظامی هم، مصون از چاقی و اضافه وزن نیست، به طوری که در مطالعه ای در سال ۲۰۱۰ بر روی نیروی نظامی های کشورهای مختلف، شیوع چاقی و سندرم متابولیک در افراد نظامی آمریکا را ۱۴ درصد، چین را ۳۵/۳ درصد، هند را ۲۵/۸ درصد و پاکستان را ۲۸ درصد گزارش کرد (۴). در مطالعه ای که بر روی جمعیت نظامی ایران صورت گرفت، نیز چاقی ۲۲/۳ درصد و چاقی مرکزی ۵۳/۶ درصد گزارش شد (۵). چاقی و افزایش وزن می تواند عملکرد این نیروهای نظامی که نقشی تعیین کننده در امنیت جامعه دارند، را تحت تأثیر قرار دهد.

سبک زندگی مدرن که با مصرف زیاد چربی ها، قندها و کالری ها و همچنین کاهش ورزش و فعالیت بدنی همراه می باشد، منجر به بروز و شیوع بیماری های متابولیک و التهابی مانند چاقی، دیابت، فشار خون بالا، سرطان و سایر بیماری های مزمن شده است. تغذیه می تواند برای جلوگیری از بروز اختلالات مرتبط با شیوه زندگی نقش مهمی داشته باشد و مطلوب است که مواد مؤثر و کاربردی مواد غذایی مشخص و معرفی شود (۶،۷). اهمیت جلبک های دریایی به عنوان منبع ترکیبات مؤثر و ارزشمند مفید برای سلامتی به خوبی شناخته شده است. جداسازی و بررسی ترکیبات جدید فعال زیستی از جلبک های دریایی اخیراً مورد توجه بسیاری قرار گرفته است. از بین ترکیبات کاربردی شناسایی شده از جلبک های دریایی، فوکوزانتین (Fucoxanthin, Fx) مورد توجه ویژه قرار گرفته است. فوکوزانتین یک کاروتنوئید (Carotenoid) دریایی است که هم در ماکروجلبک ها، از قبیل *Undaria pinnatifida* یا *Laminaria japonica* و هم میکروجلبک هایی از قبیل *Phaeodactyloctenon tricornutum* یا *Cylindrotheca closterium* یافت می شود (۸). مطالعات متعدد نشان داده است که فوکوزانتین فعالیت های ضد چاقی، ضد دیابتی، آنتی اکسیدانی، ضد التهابی و ضد سرطانی دارد (۹-۱۱). با توجه به ساختار منحصر به فرد فوکوزانتین، متابولیسم، بی خطر بودن و همچنین اثرات زیست محیطی و دارویی قابل توجه آن، می تواند به عنوان یک ماده مغذی امیدوارکننده و یک داروی احتمالی برای سلامتی انسان مورد استفاده قرار گیرد، که در مطالعه مروری حاضر به آن پرداخته شده است.

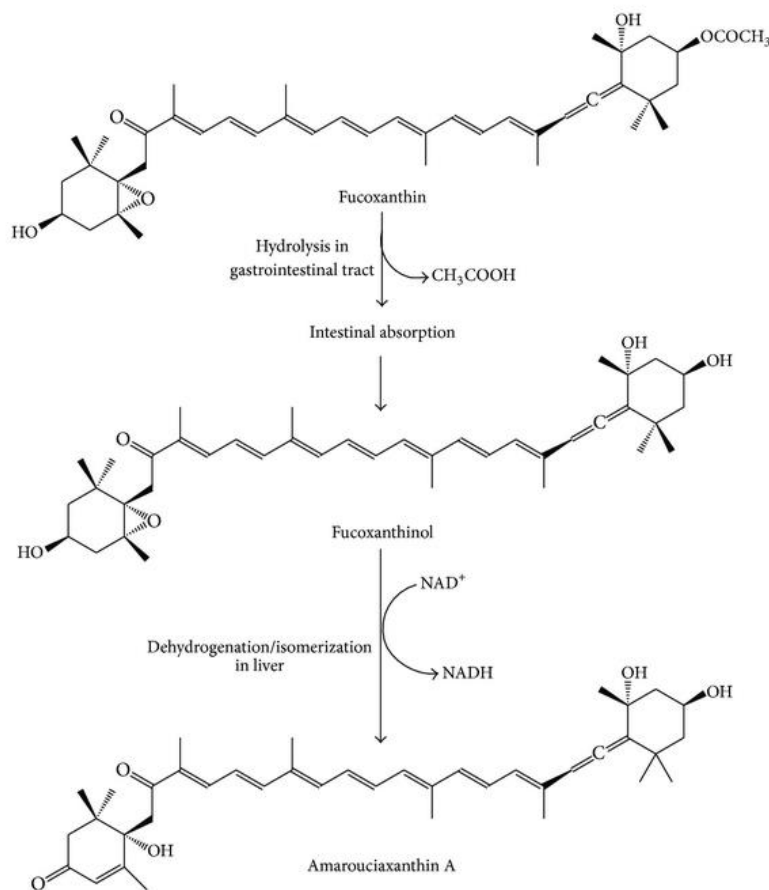
ساختار و متابولیسم فوکوزانتین

کاروتنوئیدها، گروهی از مواد فیتوشیمیایی مسئول رنگ برخی از مواد غذایی اند، که در پیشگیری از بیماری های انسانی و برای حفظ سلامتی نقش مهمی دارند. کاروتنوئیدها به دو نوع آبی و خاکی و با توجه به ساختار شیمیایی، به کاروتن ها و گزانتوفیل ها (Xanthophyll) طبقه بندی می شوند. کاروتن ها در ساختار خود حاوی اکسیژن نیستند، در آب نامحلول و در چربی محلول هستند. کاروتن ها شامل بتاکاروتن و لیکوپن هستند. گزانتوفیل ها رنگدانه های زرد رنگی هستند که نام آنها به دلیل تشکیل باند زرد رنگی است که در کروماتوگرافی اولیه رنگدانه های برگ دیده می شود. ساختار مولکولی آنها شبیه کاروتن هاست، با این تفاوت که گزانتوفیل ها حاوی اتم های اکسیژن هستند. به همین دلیل، آنها قطبی تر از کاروتن های کاملاً هیدروکربنی هستند و همین تفاوت است که باعث می شود تا در بسیاری از انواع کروماتوگرافی جداسازی آنها از کاروتن ها انجام شود. به طور معمول، کاروتن ها نسبت به گزانتوفیل ها دارای رنگ نارنجی بیشتری هستند. گروه گزانتوفیل ها شامل: فوکوزانتین، لوتئین (Lutein)، زئاکسانتین (Zeaxanthin)، نئوزانتین (Neoxanthin)، کانثازانتین (Canthaxanthin)، ویولازانتین (Violaxanthin)، کاپسوروبین (Capsorubin)، استازانتین (Astaxanthin) و α و β کریپتوزانتین (Cryptoxanthin) است (۱۲). β کریپتوزانتین تنها گزانتوفیلی است که دارای فعالیت شبه ویتامین A برای پستانداران است. گزانتوفیل ها به دلیل ساختار شیمیایی و تعامل با غشاهای بیولوژیکی، خاصیت آنتی اکسیدانی بالقوه ای دارند. خواص آنتی اکسیدانی آنها مکانیسم اصلی است که از طریق آن می توانند اثرات مفیدی برای سلامتی داشته باشند. به طور کلی، غلظت پلاسما می کاروتنوئید، غلظت های موجود در مواد غذایی مصرف شده را منعکس می کند (۱۳).

فوکوزانتین یک گزانتوفیل است که ساختار مشخص آن شامل پیوند آلنیک (Allenic) غیرمعمول، اپوکسید (epoxide) و گروه کربونیل کونژوگه در زنجیره پلیین (Polyene) با خواص آنتی اکسیدانی است (۱۴). در حیوانات آزمایشگاهی، فوکوزانتین رژیم غذایی از طریق مسیر فوکوزانتینول و نیکوتین آمید آدنین دی نوکلئوتید فسفات ($NADP^+$) به عنوان کوفاکتور در کبد به آماروسیازانتین A (*Amarouciaxanthin A*) تبدیل می شود (۱۵،۱۶). فوکوزانتینول در دستگاه گوارش توسط آنزیم های از قبیل لیپاز و کلسترول استراز هیدرولیز می شود. در شکل ۱- تبدیل زیستی فوکوزانتینول به آماروسیازانتین A از طریق دهیدروژناسیون / ایزومریزاسیون در میکروزوم های کبدی نشان داده شد. درصد فوکوزانتین، فوکوزانتینول و آماروسیازانتین A در بافت چربی به ترتیب ۱۳، ۳۲ و ۵۵٪ است، در حالی که درصد آنها در بافت های دیگر مانند کبد، ریه، و کلیه به ترتیب ۱-۱۱٪، ۶۳-۷۶٪ و ۲۰-۲۶٪ است، که نشان می دهد آماروسیازانتین A عمدتاً

روغن سویا و سایر روغن های گیاهی بسیار کم است، در حالی که فوکوزانتین به راحتی می تواند در تری آسیل گلیسرول های (TAC) زنجیره متوسط یا در روغن ماهی حل شود (۱۸).

در بافت چربی انباشته می شود، در حالی که فوکوزانتینول عمدتاً در سایر بافت ها (گلبول های قرمز، کبد، ریه، کلیه، قلب، طحال) تجمع می یابد (۱۷). میزان جذب فوکوزانتین به طور کلی تحت تأثیر ترکیب ماتریس مواد غذایی است، به عنوان مثال، حلالیت آن در



شکل-۱. مسیر متابولیکی پیشنهادی فوکوزانتین رژیم غذایی (۱۹).

امر باعث مهار اکسیداسیون بتا اسیدهای چرب در میتوکندری می شود. ACC در سیتوپلاسم همه سلول ها یافت می شود اما بیشتر در بافت لیپوژنیک مانند بافت چربی و غدد پستانی شیرده وجود دارد، جایی که سنتز اسیدهای چرب از اهمیت ویژه ای برخوردار است (۲۱).

فوکوزانتین باعث افزایش کلسترول لیپوپروتئین با چگالی بالا (HDL-C) و کلسترول غیر HDL در موش KK-Ay (مدل موش ناک اوت دیابتی نوع ۲ که دارای چاقی، عدم تحمل گلوکز، مقاومت شدید به انسولین، دیس لیپیدمی و فشار خون بالا) با القای بیان پروتئین تنظیم کننده استرول (SREBP) و کاهش جذب کلسترول در کبد، از طریق تنظیم کاهشی گیرنده لیپوپروتئین با چگالی کم (LDL-R) و گیرنده SR-B1 (رستور اسکونجر کلاس B جز ۱) می گردد. در حقیقت، سطح کبدی پروتئین های LDL-R و SR-B1 که فاکتورهای مهمی برای جذب LDL-C و HDL-C در کبد از سرم هستند، به ترتیب در موش های تغذیه شده با فوکوزانتین به ۶۰ و ۸۰٪ کاهش یافته اند. علاوه بر این، فوکوزانتین رژیم غذایی

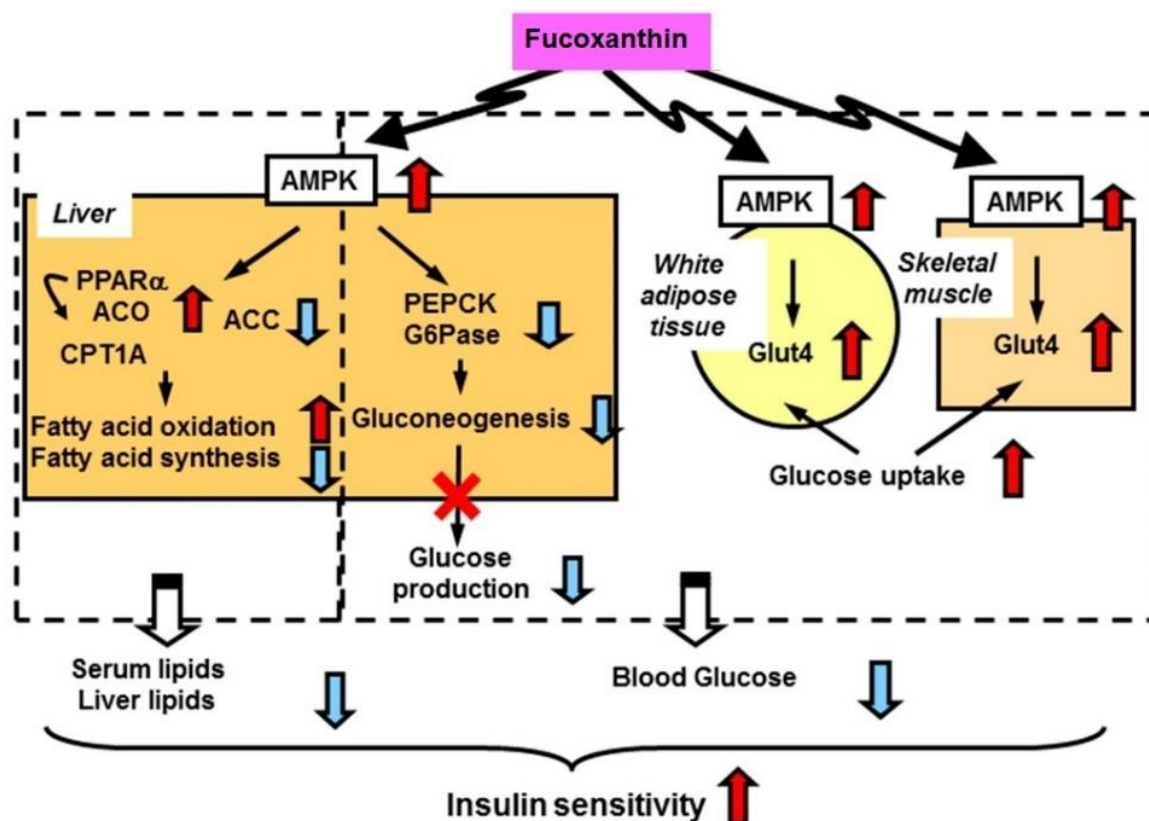
فوکوزانتین و متابولیسم چربی

رژیم های غذایی نامتعادل طولانی مدت، متابولیسم چربی را تغییر می دهد و منجر به تجمع چربی احشایی می شود، بنابراین منجر به اضافه وزن، چاقی و اختلالات متابولیکی مرتبط با آن مانند دیابت، فشار خون بالا، دیس لیپیدمی و بیماری های قلبی عروقی می گردد. فوکوزانتین می تواند از طریق چندین مکانیسم اثر ضد چاقی داشته باشد. فوکوزانتین به طور قابل توجهی غلظت تری آسیل گلیسرول پلاسما و کبدی را کاهش می دهد و آنزیم های تنظیم کننده کلسترول مانند ۳ هیدروکسی-۳-متیل گلوکاریل کوآنزیم A ردوکتاز و آسیل-CoA را تحت تأثیر قرار می دهد (۲۰). فوکوزانتین میزان بیان ژن استیل-CoA کربوکسیلاز کبدی (ACC)، یک آنزیم وابسته به بیوتین است که کربوکسیلاسیون غیر قابل برگشت استیل-CoA را برای تولید مالونیل-CoA کاتالیز می کند، را کاهش می دهد. این نشان دهنده ساختاری برای جلوگیری از تولید اسیدهای چرب جدید و مهار انتقال اسیدهای چرب از آسیل-CoA به کارنیتین از طریق آنزیم کارنیتین-آسیل ترانسفراز است، که این

اسیدهای چرب به آرامی کاهش می یابد. افزایش سطح مالونیل-CoA ناشی از هایپرگلیسمی و هیپرانسولینمی، باعث مهار CPT1 می گردد. مهار CPT1 باعث کاهش انتقال اسیدهای چرب بلند زنجیره به میتوکندری های عضلانی و قلبی می شود، بنابراین باعث کاهش اکسیداسیون اسیدهای چرب در چنین سلول هایی می شود. بر این اساس تنظیم CPT1 توسط فوکوزانتین نقش مهمی در پیشگیری و محدود کردن این علائم دارد (۲۷). Maeda و همکاران نشان دادند که افزایش بیان ژن پروتئین میانجیگر شیمیایی مونوسیتی (MCP-1) در موش های دارای چربی بالا (HF) مشاهده شده است، اما در گروه لیپیدهای غنی شده با فوکوزانتین (FLs) به حد نرمال رسیده است: رژیم HF-FL می تواند چاقی ناشی از رژیم چربی بالا را سرکوب کند (۲۸). Woo و همکاران (۱۰) همچنین دریافتند که بیان ژن آسیل-CoA اکسیداز ۱ و گیرنده های فعال شده تکثیر کننده پراکسیزوم α (PPAR α) و γ (PPAR γ) که یک تعدیل کننده مهم برای بیان UCP1 است (۲۹)، به طور آشکاری توسط فوکوزانتین تعدیل می شود. مطالعات اخیر نشان داد که تمایز پرآدیپوسیت به مراحل اولیه، میانی و مراحل پایانی تقسیم می شود (۳۰). فوکوزانتین اثرات متفاوتی را بر روی سلولها در طی سه مرحله تمایز نشان می دهد، در مراحل اولیه تمایز (D0-D2): فوکوزانتین باعث تمایز آدیپوسیت و افزایش بیان پروتئین PPAR γ ، CCAAT/پروتئین اتصال دهنده تقویت کننده α (C/EBP α)، SREBP1c و بیان ژن آدیپونکتین می گردد. با این حال، فوکوزانتین با کاهش بیان PPAR γ ، C/EBP α و SREBP1c در مراحل میانی (D2-D4) و پایانی (D4-D7) تمایز، تجمع لیپید بین سلولی را مهار می کند (۳۱). علاوه بر این، متابولیت فوکوزانتین، یعنی فوکوزانتینول PPAR γ را تنظیم می کند و اثرات سرکوبگری قوی تری نسبت به فوکوزانتین در تمایز آدیپوسیت نشان می دهد (۳۲). آماروسیانزانتین A، متابولیت دیگر فوکوزانتین نیز به عنوان سرکوبگر بیان PPAR γ و C/EBP α در طی تمایز آدیپوسیت عمل می کند. در مقایسه با آماروسیانزانتین A، فوکوزانتینول به طور قابل توجهی باعث تنظیم کاهشی بیان ژن پروتئین متصل شونده به اسید چرب آدیپوسیت (aP2)، لیپوپروتئین لیپاز (LPL) و انتقال دهنده گلوکز ۴ (Glut4) می گردد (۳۳). بنابراین، در سطح مولکولی، فوکوزانتین بیان پروتئین PPAR γ ، C/EBP α ، SREBP1c، aP2 و بیان ژن آدیپونکتین به صورت وابسته به دوز را در مرحله اولیه تمایز چربی افزایش می دهد، در حالی که باعث کاهش بیان PPAR γ ، C/EBP α و SREBP1c در مراحل تمایز میانی و پایانی می گردد. همچنین با کاهش فسفوریلاسیون سوبسترای گیرنده انسولین ۱ (IRS-1)، جذب گلوکز در آدیپوسیت های بالغ (شکل-۲) را مهار می کند. این نتایج نشان می دهد که فوکوزانتین در مراحل مختلف تمایز اثرات متفاوتی دارد و جذب گلوکز در آدیپوسیت های بالغ را مهار می کند (۳۱).

به طور قابل توجهی بیان ژن پروتئین کانورتاز subtilisin / kexin نوع ۹ (PCSK9) را افزایش داده، که باعث افزایش تخریب داخل سلولی LDL-R در لیپوزوم ها می شود (۲۲). مکمل فوکوزانتین همچنین باعث کاهش بیان ژن اسید چرب سنتاز (FAS)، پروتئین چند آنزیمی که سنتز اسید چرب را کاتالیز می کند و کارکرد اصلی آن سنتز پالمیتات از استیل-CoA و مالونیل-CoA است، شده است. FAS به عنوان یک انکوژن احتمالی، نشانگر پیش آگهی ضعیف و یک هدف شیمی درمانی مورد بررسی قرار گرفته است، و ممکن است در تولید لیگاند درون زا گیرنده هسته ای PPAR- α ، هدف داروهای فیبرات که در برابر هایپرلیپیدمی استفاده می شود نیز نقش داشته باشد. در نتیجه، در حال حاضر به عنوان یک هدف دارویی احتمالی برای درمان سندرم متابولیک مورد بررسی قرار می گیرد (۲۳). به تازگی، نشان داده شده که تنظیم کاهشی استارویل-CoA دسچوراز-۱ (SCD1) در پیشگیری از چاقی و در بهبود پاسخ به انسولین و حساسیت به لپتین نقش دارد (۲۱).

فوکوزانتین همچنین سطح آنزیم گلوکز ۶-فسفات دهیدروژناز (G6PDH) را افزایش می دهد، که در مسیر پنتوز فسفات باعث حفظ سطح کوآنزیم نیکوتین آمید دی نوکلئوتید فسفات (NADPH) جهت تامین سطح انرژی سلول می گردد. این به حفظ سطح مناسب گلوکوتایون سلولی کمک می کند، بنابراین از آسیب اکسیداتیو محافظت می کند (۲۴). علاوه بر این، فوکوزانتین با تأثیرگذاری بر هیدروکسی ۳ متیل گلوکوتاریل-CoA (HMG-CoA)، استیل کوآ کلاسترول آسیل ترانسفراز (ACAT) و همچنین فاکتورهای رونویسی تنظیم کننده استرول 1a (SREBP1a)، ژن های مربوط به تولید چربی و کلاسترول را تنظیم می کند (۲۵). حتی نشان داده شده بیان ژن لسیتین کلاسترول آسیل ترانسفراز (LCAT)، آنزیمی که کلاسترول آزاد را به کلاسترول استر تبدیل می کند و کارنیتین پالمیتیل ترانسفراز (CPT1) پس از تجویز فوکوزانتین به طور قابل توجهی افزایش یافته است. کلاسترول استر جدید سنتز شده در هسته یک ذره لیپوپروتئینی وارد می شود و HDL جدیدی را تولید می کند (۲۶). CPT1 یک آنزیم میتوکندریایی است که باعث تشکیل آسیل کارنیتین از طریق انتقال گروه آسیل یک آسیل-CoA با زنجیره طولانی به L-کارنیتین می گردد، بنابراین یک مرحله اساسی در بتا اکسیداسیون اسیدهای چرب زنجیره بلند حاصل می شود. در حال حاضر سه ایزوفرم CPT1 شناخته شده است: CPT1A که در کبد، CPT1B در عضلات و CPT1C در مغز وجود دارد. این آنزیم می تواند توسط مالونیل-CoA، اولین واسطه تولید شده در سنتز اسید چرب مهار گردد. نقش این آنزیم در متابولیسم اسیدهای چرب باعث می شود در بسیاری از اختلالات متابولیکی، مانند دیابت و مقاومت به انسولین نقش بسزایی داشته باشد. در این بیماری های متابولیک، سطح اسیدهای چرب آزاد (FFA) افزایش می یابد، بافت چربی در عضله اسکلتی جمع می شود و توانایی عضلات برای اکسیداسیون

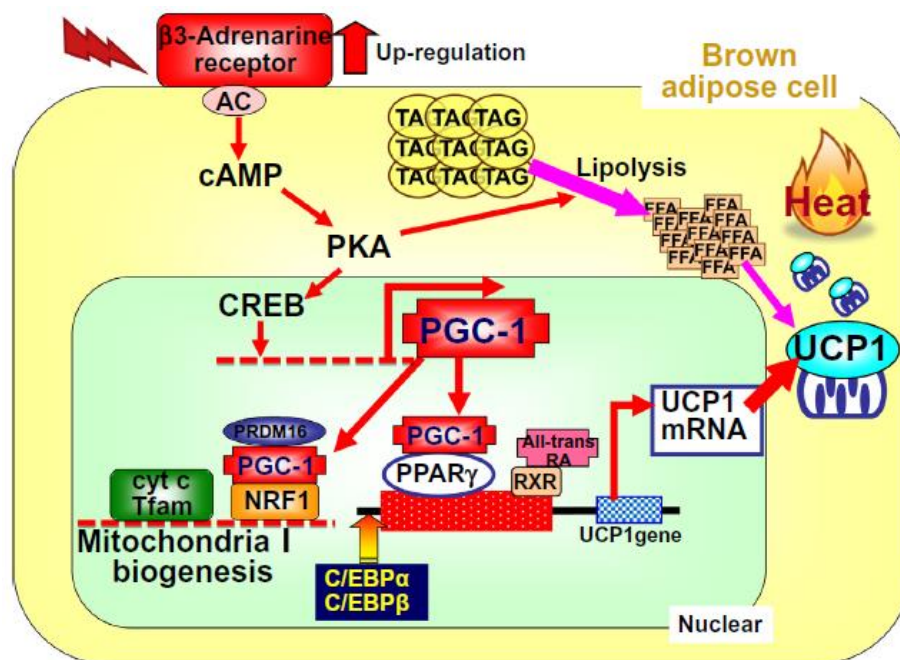


شکل-۲. مکانیسم پیشنهادی تأثیرگذاری فوکوزانتین بر مسیر چربی، مقاومت به انسولین و قند خون (۳۱). ACC: استیل کوآ کربوکسیلاز؛ ACO: آسیل کوآ کربوکسیلاز؛ CPT1A: کارنیتین پالمیتیل ترانسفراز؛ A1: G6Pase: گلوکز-۶-فسفاتاز؛ Glut4: انتقال دهنده گلوکز؛ PEPCK: فسفوانول پیروات کربوکسی کیناز.

به عنوان گرما دارد. فوکوزانتین نه تنها پروتئین UCP1 و بیان ژن آن را در WAT حیوانات چاق تحریک می کند، بلکه گیرنده $\beta 3$ -آدرنرژیک (Adrb3)، که وظیفه لیپولیز و ترموژن را برعهده دارد را تقویت می کند (۳۶). افزایش حساسیت به تحریک عصب سمپاتیک ممکن است منجر به تنظیم بیشتر اکسیداسیون چربی در WAT شود (شکل-۳). مکمل فوکوزانتین همچنین برای کاهش وزن در انسان نیز مورد آزمایش قرار گرفته است. مصرف مکمل به مدت ۱۶ هفته با دوز ۴ میلی گرم در روز، افزایش قابل توجهی در مصرف انرژی در حال استراحت (REE)، که با استفاده از کالری سنجی غیرمستقیم اندازه گیری شده، را نشان می دهد (۳۷). کاهش قابل توجه در وزن بدن و چربی در افراد چاق منجر به پایین آمدن نشانگرهای التهابی و کبدی مانند پروتئین واکنشی C (CRP)، گلوتامیک پیروویک ترانس آمیناز (GPT)، گلوتامیک اگزوالاستیک ترانس آمیناز (GOT)، γ -گلوتامیل ترانس پپتیداز (GGT) می گردد، در نتیجه از بروز سندرم متابولیک جلوگیری می کند (۳۸). علاوه بر این، پیشنهاد شده که فوکوزانتین، مقاومت به انسولین را بهبود می بخشد و سطح قند خون را نیز حداقل تا حدودی از طریق تنظیم کاهشی آدیپوکین ها، $\text{TNF}\alpha$ ، MCP-1، IL-6 و مهار کردن فعال کننده پلاسمینوژن ۱ (PAI-1)، کاهش می دهد. همچنین، فوکوزانتین از طریق تنظیم افزایشی Glut4 در عضله اسکلتی موش های KK-Ay عمل می کند (۳۹).

نقش گرمای فوکوزانتین، یک دفاع فیزیولوژیک در برابر چاقی

مطالعات سالهای اخیر (۳۴، ۳۵) نشان می دهد که فوکوزانتین به طور عمده با تحریک بیان پروتئین جدا کننده ۱ (UCP-1) در WAT اثر ضدچاقی دارد. این پروتئین که در غشای داخلی میتوکندری قرار دارد، معمولاً در بافت چربی قهوه ای (BAT) یافت می شود و در صورت عدم تحریک در WAT بیان نمی شود. در متابولیسم فیزیولوژیکی تولید گرما در بدن (ترموژن)، UCP-1 با آزاد کردن انرژی شیمیایی به عنوان گرما، گرادیان pH تولید شده توسط فسفوریلاسیون اکسیداتیو را از بین می برد. بیان ژن UCP1، توسط عوامل زیادی مانند سرما، $\beta 3$ آگونیست ها، تحریک آدرنرژیک و هورمون های تیروئید تحریک می شود، که اختلال عملکرد آن باعث افزایش وزن و یک عامل مؤثر در پیشرفت چاقی می باشد (۳۰). فوکوزانتین مقداری از انرژی را که به عنوان گرما در بافت چربی آزاد شده و باعث تحریک ترموژن می شود، را افزایش می دهد. فوکوزانتین ۰/۲٪ در رژیم غذایی به میزان قابل توجهی باعث کاهش وزن موش ها از طریق افزایش بیان UCP-1 می گردد (۳۶). همچنین القای UCP1 در WAT توسط فوکوزانتین و مشتقات آن منجر به اکسیداسیون اسیدهای چرب و تولید گرما در WAT می شود (۳۱). این ترموژن تطبیقی به منظور محدود کردن افزایش وزن و به نفع کاهش وزن نقش مهمی در مصرف انرژی



شکل-۳. مکانیسم پیشنهادی ترموژنز از طریق القای UCP1 (۴۰).

چاقی و تأثیرات هورمونی فوکوزانتین

هورمون لپتین در درجه اول در آدیپوسیت های تمایز یافته WAT بیان می شود و با تنظیم میزان مصرف مواد غذایی و انرژی از طریق چندین مکانیسم عصبی و غدد درون ریز، نقش مهمی در حفظ کنترل هموستاتیک بافت چربی و وزن بدن دارد. در چاقی بیان ژن لپتین و غلظت گردش خونی آن بدون ایجاد اثرات تنظیمی بر وزن بدن، باعث پیشرفت مقاومت در برابر افزایش وزن و چاقی می گردد (۴۱). پس از کشف آن، لپتین به دلیل داشتن توانایی در کاهش مصرف مواد غذایی و افزایش مصرف انرژی، به عنوان امید بزرگی در درمان چاقی تبدیل شده است. با این حال، درمان افراد چاق با لپتین برون زا (Exogenous) نتایج ناموفق داشته است زیرا سطح بالایی از لپتین در گردش خون وجود دارد که دیگر به آنها پاسخ نمی دهند، که این وضعیت مقاومت به لپتین را تبیین می کند (۴۲). فوکوزانتین ممکن است سطح لپتین پلاسما را تغییر دهد تا به عنوان یک عامل ضد چاقی عمل کند.

گزارش شده که ترشحات لپتین به دلیل تجمع چربی در آدیپوسیت ها افزایش می یابد و لپتین می تواند با تنظیم مصرف انرژی، وزن بدن و سطوح لایه چربی را کنترل کند. بررسی تأثیر عصاره *Undaria pinnatifida* در موش های C57BL/6J نشان داد، فوکوزانتین به طور قابل توجهی می تواند سطح لپتین پلاسما را کاهش دهد و این با کاهش معنی داری از وزن بافت چربی اپیدیدیمال (Epididymal) همراه بود. در این مطالعه، مکمل فوکوزانتین به طور چشمگیری اندازه آدیپوسیت ها را در مقایسه با گروه کنترل کاهش داد. میزان قند خون ناشتا، سطوح لپتین و انسولین پلاسما در گروه کنترل به میزان ۱/۵ تا ۲/۳ برابر به طور معنی داری بیشتر بود. فوکوزانتین در گروه تیمار در مقایسه با کنترل به طور معنی داری قند خون و انسولین را به ترتیب ۲۰٪ و ۳۳٪

کاهش داد. غلظت لپتین پلاسما با وزن بدن همبستگی مثبت داشت و نشان داد که پس از مکمل فوکوزانتین پایین آمده است (۴۳). یک مطالعه مرتبط دیگر نشان داد که فوکوزانتین با تنظیم آنزیم SCD1 باعث بهبود حساسیت به انسولین و لپتین، در نتیجه جلوگیری از چاقی می گردد. در حقیقت، SCD1 یک آنزیم محدودکننده سرعت است که بیوسنتز اسیدهای چرب اشباع نشده از اسیدهای چرب اشباع شده را کاتالیز می کند. رژیم غذایی حاوی فوکوزانتین ۰/۲٪ به مدت ۲ هفته در مدل های موشی چاق مبتلا به هایپرلپتینمی (y) KK-A بطور قابل توجهی بیان ژن و پروتئین SCD1 را در کبد سرکوب می کند. علاوه بر این، سطح لپتین سرم پس از ۲ هفته تغذیه با فوکوزانتین در این موش ها کاهش یافت، اگرچه اثرات سرکوبگرانه فوکوزانتین بر SCD1 کبدی و افزایش وزن بدن در موش های ob/ob مشاهده نشد. این نتایج نشان داد که فوکوزانتین باعث تنظیم کاهشی SCD1 می گردد و ترکیب اسیدهای چرب کبد را از طریق تنظیم سیگنالینگ لپتین در موش های (y) KK-A هایپرلپتینمی اما در نه موش های فاقد لپتین ob/ob تغییر می دهد (۴۴). ترکیب اسیدهای چرب لیپیدهای کبدی نیز با کاهش نسبت اسید اولئیک به اسید استئاریک همراه بود. در این مدل های حیوانی مقاوم به لپتین، کاهش لپتین (که منجر به افزایش مصرف مواد غذایی در حیوانات سالم می شود) اثرات مفیدی دارد. نه تنها لپتین، بلکه اورکسین (Orexin) و گرلین (Ghrelin) نیز در تنظیم هموستاز انرژی نقش دارند. سطوح این هورمون ها نوسانات شبانه روزی دارند و ناهنجاری های این ریتم در چاقی و سندرم متابولیک مشاهده شده است. از یک طرف، سطح لپتین سرم در طول شب افزایش می یابد، در حالی که سطح اورکسین مایع مغز نخاعی در طول فاز فعال افزایش می یابد. غلظت گرلین پلاسما قبل از غذا و در طول شب افزایش می یابد. غلظت بالای لپتین در طول خواب

در کبد موش های KK-Ay شدند، در حالی که سطح DHA در روده کوچک بدون تغییر باقی ماند. علاوه بر این، افزایش اسید آراشیدونیک همچنین در موش های تغذیه شده با فوکوزانتین یافت شد، که نشان می دهد فوکوزانتین می تواند مسیرهای متابولیک 3- ω و 6- ω اسیدهای چرب بسیار اشباع نشده را تغییر دهد (50). Airanthi و همکاران نشان دادند که سطح چربی DHA و اسید آراشیدونیک در لیپیدهای کبدی موش KK-Ay با توجه به چربی های موجود در جلبک دریایی قهوه ای به میزان قابل توجهی افزایش یافته است (51). مطالعات فارماکولوژیک اخیر در مدل های حیوانی کبد چرب غیر الکلی (NAFLD) و در انسان های بالغ، که نشان دهنده هر دو خاصیت ضد التهابی و حساس کننده به انسولین DHA بودند، نقش احتمالی فوکوزانتین را در درمان NAFLD نشان می دهد (52).

چاقی و اثرات آنتی اکسیدانی و ضد التهابی فوکوزانتین

رژیم غذایی پرچرب باعث چاقی می شود و متعاقب آن چاقی باعث تولید بیش از حد اکسیژن های فعال واکنش پذیر (ROS) و متعاقب آن باعث آسیب سلولی می گردد (53). ساختار شیمیایی فوکوزانتین شامل یک گروه اپوکسید و گروه هیدروکسیل است که به عنوان عامل های آنتی اکسیدانی قوی در نظر گرفته می شوند (54)، بنابراین می تواند استرس اکسیداتیو را کاهش دهد (54). شرایط *in vivo* برخی از نشانگرهای آنتی اکسیدانی از قبیل ظرفیت آنتی اکسیدانی کل پلاسما (TAC)، آنزیم های آنتی اکسیدانی مانند کاتالاز، سوپراکسید دیسموتاز (SOD) و گلوکاتیون پراکسیداز (GSH-Px)، بیان ژن فاکتور رونویسی از جمله شبه فاکتور اریترئوئیدی هسته ای 2 (Nrf2) و ژن های هدف آن از قبیل NADPH کوینون اکسیدوکتاز 1 (NQO1) قابل اندازه گیری اند. فعالیت پلاسمایی GSH-Px در رت ها، که رژیم غذایی پرچرب با فوکوزانتین داشتند، در مقایسه با گروه رژیم غذایی پرچرب که فوکوزانتین مصرف نمی کردند، به طور معنی داری بیشتر بود. سطح TAC پلاسمایی، بیان ژن های مربوط به Nrf2 و NQO1، فعالیت کاتالاز و GSH-Px کبدی نیز در گروه مکمل به طور معنی داری بالاتر بود (55). انکوبه کردن سلول های BNL CL.2 سلول های کبدی با فوکوزانتین به مدت 24 ساعت، به منظور تعیین تاثیر فوکوزانتین بر روی آنزیم های آنتی اکسیدانی سلولی از طریق تنظیم افزایشی مسیر عنصر پاسخ آنتی اکسیدانی (ARE) / Nrf2 انجام شد. در این مطالعه فوکوزانتین (5 میکرومولار) منجر به افزایش ROS در 6 ساعت انکوباسیون گردید، در حالی که قبل از انکوباسیون، α توکوفرول (30 میکرومولار) باعث کاهش ROS شد، بنابراین نشان دهنده ماهیت پرواکسیدانی طبیعی فوکوزانتین است. فوکوزانتین، کینازهای تنظیم کننده سیگنال خارج سلولی (ERK) و فسفوریلاسیون P38 را به طور قابل توجهی افزایش می دهد و به طور چشمگیری باعث افزایش تجمع

باعث مهار رفتار تغذیه ای از طریق نورپپتید Y و نورون های اورکسین می گردد، در حالی که غلظت بالای گرلین قبل از غذا ممکن است از طریق فعال کردن نورون های اورکسین باعث هوشیار شدن گردد (45). این یافته های اخیر نشان می دهد که ریتم شبانه روزی این هورمون ها برای حفظ متابولیسم پایه و هموستاز انرژی مهم است. این کشف که نورون های اورکسین توسط نشانه های متابولیکی محیطی از جمله گرلین و لپتین تنظیم می شوند و اینکه ممکن است آنها به عنوان پلی بین هماهنگی حالت های تغذیه و خواب/ بیداری نقش مهمی داشته باشند، نشان دهنده نقش اورکسین در حفظ هموستاز انرژی است (46). به خوبی مشخص شده که تأثیرات عمده بر گرسنگی و کنترل وزن، متعاقب آن توده چربی ناشی از آن، میزان فعالیت متابولیکی، تنظیم غذای مصرفی، توسط تغییرات در پیتیدهای اپیزودیک (Episodic) و شبانه روزی (Circadian) مانند انسولین، گرلین، کولیسیتوکینین، پپتید شبه گلوکاگون 1 و لپتین ناشی می گردد (47). بررسی تداخل احتمالی فوکوزانتین با این پیتیدها و سایر نوروپپتیدهای تنظیم کننده تغذیه و متابولیسم می تواند افق های جدیدی را در مبارزه با چاقی و بیماری های ناشی از آن باز کند. تأثیرات خاص فوکوزانتین روی هر عامل فیزیولوژیکی و همچنین تعامل نهایی با ترکیبات مواد غذایی هدف جالبی برای تحقیقات آینده است.

چاقی و تأثیرات محافظت کننده کبدی فوکوزانتین

افزایش اکسیداسیون اسیدهای چرب با کاهش مقادیر اسیدهای چرب به عنوان بستر سنتز TAG در بهبود بیماری های کبد چرب مطرح است (38). فوکوزانتین با تنظیم فعالیت آنزیم های متابولیک و تحریک فعالیت بتا اکسیداسیون، میزان اکسیداسیون اسیدهای چرب را افزایش می دهد و میزان چربی کبدی را کاهش می دهد (10). در حقیقت، میزان چربی کبدی پس از مصرف مکمل فوکوزانتین نسبت به گروه کنترل به طور قابل توجهی کاهش می یابد، زیرا فوکوزانتین آنزیم های لیپوژنیک کبدی، G6PDH، مالیک آنزیم، اسید چرب سنتاز و فسفاتیدات فسفوهیدرولاز را مهار می کند؛ علاوه بر این فوکوزانتین، β اکسیداسیون را تحریک می کند. گزارش شده است که فوکوزانتین و فوکوزانتینول باعث افزایش نسبت اسید دکوزهگزائوئیک اسید (DHA) در کبد موش ها می شوند (48،49). فوکوزانتین به طور قابل توجهی آنزیم گلیکولیتیک نظیر گلوکوکیناز را در کبد تنظیم کرده و بنابراین نسبت گلوکوکیناز/ گلوکز -6-فسفاتاز کبدی و میزان گلیکوژن کبدی را افزایش می دهد و این نشان می دهد که فوکوزانتین میزان گلیکوژن کبدی را در موش های تغذیه شده با چربی بالا نرمال می کند (43). کاهش چربی های کبدی ممکن است به دلیل افزایش DHA باشد که باعث کاهش فعالیت آنزیم های کبدی در سنتز اسیدهای چرب و افزایش β اکسیداسیون اسیدهای چرب، در کبد شود (48). فوکوزانتین و فوکوزانتینول باعث افزایش مقدار DHA

آمیتریپتیلین (Amitriptyline) بیشترین پتانسیل ایجاد چاقی را دارد (۶۱). به نظر می رسد کاهش مصرف انرژی در پشت تاثیر تحریک کننده وزن این داروها قرار دارد، در حالی که تغییرات در مصرف مواد غذایی به میزان کمتری تاثیر گذارند. افزایش وزن، عموماً با افزایش مصرف مواد غذایی همراه است، اما در درمان با لیتیم و داروهای ضد صرع به ویژه والپروات و کاربامازپین معمول است (۶۲). تعداد زیادی از داروهای دیگر باعث افزایش وزن و افزایش چاقی در بیماران می گردد: استروئیدها، که باعث افزایش چربی شکم و مقاومت به انسولین می شوند، بنابراین خطر ابتلا به دیابت و بیماری های قلبی عروقی را افزایش می دهند. آنتی هیستامین ها (۶۱)، که اغلب بیماران را دچار بی حالی می کند، به طوری که آنها را برای انجام ورزش با مشکل روبرو می کنند. آنتی بیوتیک ها، که بر فلور نرمال موجود در سیستم روده تاثیر می گذارد. در حقیقت، شواهد نشان می دهد که فلور نرمال روده نقش مهمی در رشد چاقی، التهاب مرتبط با چاقی و مقاومت به انسولین دارد (۶۳). چگونگی افزایش فلور نرمال در سلامتی و بیماری انسان، سطوح غنی از تحقیقات ایجاد می کند که به احتمال زیاد باعث کشف های اساسی در متابولیسم انرژی می گردد و ممکن است منجر به راهکارهای جدیدی برای جلوگیری از چاقی و عوارض آن شود. بنابراین، استراتژی های پیشگیرانه برای مدیریت وزن مانند مصرف مکمل فوکوزانتین در هنگام تجویز داروهای با اثرات افزایش وزن می تواند کمک کننده باشد.

نتیجه گیری

چاقی یک بیماری چند عاملی است که با عوامل ژنتیکی و محیطی همراه است، و در افراد نظامی نیز بروز می کند. فوکوزانتین دارای فعالیت های زیستی زیادی است که به طور بالقوه باعث تقویت سلامت انسان می شود. به طور خاص، اثرات ضد چاقی بالقوه آن در درجه اول با مطالعات حیوانی مشخص شده، که القاء UCP1 را در میتوکندری های aWAT نشان داده و منجر به اکسیداسیون اسیدهای چرب و تولید گرما گردیده است. اگرچه مطالعات بیشتری به منظور تأیید صحت این نتایج در انسان لازم است. با این وجود، تمام یافته های علمی از فوکوزانتین به عنوان یک ماده مغذی دریایی و یک ماده غذایی جالب توجه یاد کرده اند، لذا تحقیق و پیشرفت دانش در این زمینه امیدوار است که استراتژی های جدید بالقوه برای کنترل وزن را ارائه نماید.

تشکر و قدردانی: از همه اساتیدی که با نظرات علمی و ارزشمند خود به غنای مطالب حاضر افزودند، سپاسگزاری می شود.

تضاد منافع: بدین وسیله نویسندگان تصریح می کنند که هیچگونه تضاد منافی در مطالعه حاضر وجود ندارد.

پروتئین Nrf2 پس از انکوباسیون به مدت ۱۲ ساعت می شود. علاوه بر این، فوکوزانتین به طور قابل توجهی فعالیت های اتصال هسته ای Nrf2 با ARE، بیان ژن و پروتئین هم اکسیژناز-1 (HO-1)، [آنزیمی است که در پاسخ به استرس القا می گردد] و NQO1 را بعد از انکوباسیون به مدت ۱۲ ساعت افزایش می دهد. بنابراین، فوکوزانتین ممکن است فعالیت آنتی اکسیدانی خود را، حداقل تا حدی، از طریق فعالیت پرواکسیدانی خود انجام دهد (۵۶). مسیر MAPK/ERK زنجیره ای از پروتئین های موجود در سلول است که سیگنالی را از گیرنده روی سطح سلول به DNA در هسته سلول منتقل می کند. هنگامی که یکی از پروتئین های موجود در مسیر جهش یافته باشد، می تواند در حالت "روشن" یا "خاموش" قرار گیرد، که این یک گام ضروری در پیشرفت بسیاری از سرطان ها است. اجزای مسیر MAPK/ERK زمانی که در سلول های سرطانی یافت شدند، کشف گردیدند. داروهای معکوس کننده این سوئیچ به عنوان درمان سرطان مورد بررسی قرار می گیرند (۵۷). در مطالعه ای با هدف تأثیر فوکوزانتین بر تجمع ROS و تحریک مسیر سیگنالینگ Bcl-xL در سلول های سرطانی لوسمی HL-60 انسان نشان داده شد که فوکوزانتین می تواند باعث القاء آپوپتوز و فعالیت ضد توموری از طریق تولید و تجمع ROS گردد (۵۸). اثرات ضد التهابی فوکوزانتین در ماکروفاژهای موش تحریک شده با لیپوپلی ساکارید (LPS) نشان داد که فوکوزانتین می تواند سطح واسطه های التهابی مانند NO، PGE2، IL-1 β ، TNF- α و IL-6 را با سرکوب فعال سازی NF- κ B و فسفوریلاسیون MAPK کاهش دهد (۵۹).

پتانسیل پیشگیرانه فوکوزانتین بر چاقی ناشی از داروها

چاقی می تواند در اثر عوامل مختلفی از جمله عوامل محیطی، ژنتیکی، فردی و عوامل پزشکی ایجاد شود. یکی از عوارض مهم مصرف دارو افزایش وزن می باشد: اثبات شده عوارض جانبی برخی داروهای روان گردان و ضد افسردگی افزایش وزن و چاقی است. به طور کلی این عامل متناسب با دوز نیست و می تواند از حداقل افزایش وزن در طی چند سال تا بسیار زیاد در طی چند ماه متفاوت باشد. داروهای ضد افسردگی معمولی و جدید با افزایش وزن همراه هستند، اما ضد افسردگی جدید، به ویژه کلوزاپین و اولانزاپین، بیشترین پتانسیل ایجاد چربی را دارند و بیشترین خطر را برای ایجاد فشار خون، دیابت و ناهنجاری های چربی ایجاد می کنند. یک مطالعه جدید نشان داد که استفاده از اولانزاپین و کلوزاپین با تغییر در لپتین، آدیپوسایتوکین ها و گرلین همراه است (۶۰). از اینرو، دخالت بالقوه فوکوزانتین با UCP-1 و با این پپتیدها و سایر نوروپپتیدهای تنظیم کننده میزان مصرف مواد غذایی و متابولیسم می تواند در طول درمان ضد افسردگی ها به منظور محدود کردن افزایش وزن مفید باشد. همچنین داروهای ضد افسردگی سه حلقه ای اغلب با افزایش وزن همراه هستند. به نظر می رسد

منابع

1. Nguyen DM, El-Serag HB. The epidemiology of obesity. *Gastroenterology Clinics*. 2010;39(1):1-7.
2. Janghorbani M, Amini M, Willett WC, Gouya MM, Delavari A, Alikhani S, et al. First nationwide survey of prevalence of overweight, underweight, and abdominal obesity in Iranian adults. *Obesity*. 2007;15(11):2797-808.
3. Finucane M, Stevens G, Cowan M, Danaei G, Lin J, Paciorek C, et al. Global Burden of Metabolic Risk Factors of Chronic Diseases Collaborating Group (Body Mass Index) National, regional, and global trends in body-mass index since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 960 country-years and 9.1 million participants. *Lancet*. 2011;377(9765):557-67.
4. Feng Y-l, Zheng G-y, Ling C-q. The investigation of the correlation between metabolic syndrome and Chinese medicine constitution types in senior retired military personnel of the People's Liberation Army. *Chinese journal of integrative medicine*. 2012;18(7):485-9.
5. Khoshdel A, Jafari SMS, Heydari ST, Abtahi F, Ardekani A, Lak FJ. The prevalence of cardiovascular disease risk factors, and metabolic syndrome among Iranian military parachutists. *Int Cardiovasc Res J*. 2012;6(2):51-5.
6. Costa FFd, Montenegro VB, Lopes TJA, Costa EC. Combination of risk factors for metabolic syndrome in the military personnel of the Brazilian Navy. *Arquivos brasileiros de cardiologia*. 2011;97(6):485-92.
7. Martinez-Gonzalez MA, Bes-Rastrollo M. Dietary patterns, Mediterranean diet, and cardiovascular disease. *Current opinion in lipidology*. 2014;25(1):20-6.
8. Wells ML, Potin P, Craigie JS, Raven JA, Merchant SS, Helliwell KE, et al. Algae as nutritional and functional food sources: revisiting our understanding. *Journal of applied phycology*. 2017;29(2):949-82.
9. Park HJ, Lee MK, Park YB, Shin YC, Choi MS. Beneficial effects of *Undaria pinnatifida* ethanol extract on diet-induced-insulin resistance in C57BL/6J mice. *Food and chemical toxicology*. 2011;49(4):727-33.
10. Maeda H, Hosokawa M, Sashima T, Murakami-Funayama K, Miyashita K. Anti-obesity and anti-diabetic effects of fucoxanthin on diet-induced obesity conditions in a murine model. *Molecular Medicine Reports*. 2009 ;2(6):897-902.
11. Chung TW, Choi HJ, Lee JY, Jeong HS, Kim CH, Joo M, Choi JY, Han CW, Kim SY, Choi JS, Ha KT. Marine algal fucoxanthin inhibits the metastatic potential of cancer cells. *Biochemical and biophysical research communications*. 2013;439(4):580-5.
12. McNulty H, Jacob RF, Mason RP. Biologic activity of carotenoids related to distinct membrane physicochemical interactions. *The American journal of cardiology*. 2008;101(10):S20-S9.
13. Balsano C, Alisi A. Antioxidant effects of natural bioactive compounds. *Current pharmaceutical design*. 2009 ;15(26):3063-73.
14. de Souza MC, Marques CT, Dore CM, da Silva FR, Rocha HA, Leite EL. Antioxidant activities of sulfated polysaccharides from brown and red seaweeds. *Journal of applied phycology*. 2007;19(2):153-60.
15. Sangeetha RK, Bhaskar N, Divakar S, Baskaran V. Bioavailability and metabolism of fucoxanthin in rats: structural characterization of metabolites by LC-MS (APCI). *Molecular and cellular biochemistry*. 2010;333(1-2):299.
16. Kang MC, Kang N, Ko SC, Kim YB, Jeon YJ. Anti-obesity effects of seaweeds of Jeju Island on the differentiation of 3T3-L1 preadipocytes and obese mice fed a high-fat diet. *Food and chemical toxicology*. 2016 ;90:36-44.
17. Hashimoto T, Ozaki Y, Taminato M, Das SK, Mizuno M, Yoshimura K, et al. The distribution and accumulation of fucoxanthin and its metabolites after oral administration in mice. *British journal of nutrition*. 2009;102(2):242-8.
18. Hashimoto T, Ozaki Y, Taminato M, Das SK, Mizuno M, Yoshimura K, Maoka T, Kanazawa K. The distribution and accumulation of fucoxanthin and its metabolites after oral administration in mice. *British journal of nutrition*. 2009 ;102(2):242-8.
19. Zorofchian Moghadamtousi S, Karimian H, Khanabdali R, Razavi M, Firoozinia M, Zandi K, et al. Anticancer and antitumor potential of fucoxanthin and fucoxanthin, two main metabolites isolated from brown algae. *The Scientific World Journal*. 2014.
20. Hu X, Li Y, Li C, Fu Y, Cai F, Chen Q, et al. Combination of fucoxanthin and conjugated linoleic acid attenuates body weight gain and improves lipid metabolism in high-fat diet-induced obese rats. *Archives of biochemistry and biophysics*. 2012;519(1):59-65.
21. Tong L. Acetyl-coenzyme A carboxylase: crucial metabolic enzyme and attractive target for drug discovery. *Cellular and Molecular Life Sciences CMLS*. 2005;62(16):1784-803.
22. Ha AW, Kim WK. The effect of fucoxanthin rich power on the lipid metabolism in rats with a high fat diet. *Nutrition research and practice*. 2013;7(4):287-93.
23. Wu M, Singh SB, Wang J, Chung CC, Salituro G, Karanam BV, et al. Antidiabetic and antisteatotic effects of the selective fatty acid synthase (FAS) inhibitor platensimycin in mouse models of diabetes. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2011;108(13):5378-83.
24. Aster J, Kumar V, Robbins SL, Abbas AK, Fausto N, Cotran RS. Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease. Philadelphia, PA, USA: Saunders/Elsevier; 2010. p:340-1.
25. Ferre P, Foufelle F. SREBP-1c transcription factor and lipid homeostasis: clinical perspective. *Hormone Research in Paediatrics*. 2007;68(2):72-82.

26. Borggreve SE, De Vries R, Dullaart RP. Alterations in high-density lipoprotein metabolism and reverse cholesterol transport in insulin resistance and type 2 diabetes mellitus: role of lipolytic enzymes, lecithin: cholesterol acyltransferase and lipid transfer proteins. *European journal of clinical investigation*. 2003;33(12):1051-69.
27. Rasmussen BB, Holmbäck UC, Volpi E, Morio-Liondore B, Paddon-Jones D, Wolfe RR. Malonyl coenzyme A and the regulation of functional carnitine palmitoyltransferase-1 activity and fat oxidation in human skeletal muscle. *The Journal of clinical investigation*. 2002;110(11):1687-93.
28. Maeda H, Hosokawa M, Sashima T, Miyashita K. Dietary combination of fucoxanthin and fish oil attenuates the weight gain of white adipose tissue and decreases blood glucose in obese/diabetic KK-Ay mice. *J. of Agricultural and Food Chemistry*. 2007;55(19):7701-6.
29. Kang S-I, Shin H-S, Kim H-M, Yoon S-A, Kang S-W, Kim J-H, et al. Petalonia binghamiae extract and its constituent fucoxanthin ameliorate high-fat diet-induced obesity by activating AMP-activated protein kinase. *Journal of agricultural and food chemistry*. 2012;60(13):3389-95.
30. Morrison RF, Farmer SR. Hormonal signaling and transcriptional control of adipocyte differentiation. *The Journal of nutrition*. 2000; 130(12):3116-21.
31. Kang S-I, Ko H-C, Shin H-S, Kim H-M, Hong Y-S, Lee N-H, et al. Fucoxanthin exerts differing effects on 3T3-L1 cells according to differentiation stage and inhibits glucose uptake in mature adipocytes. *Biochemical and biophysical research communications*. 2011; 409(4):769-74.
32. Maeda H, Hosokawa M, Sashima T, Takahashi N, Kawada T, Miyashita K. Fucoxanthin and its metabolite, fucoxanthinol, suppress adipocyte differentiation in 3T3-L1 cells. *International journal of molecular medicine*. 2006;18(1):147-52.
33. Yim M-J, Hosokawa M, Mizushima Y, Yoshida H, Saito Y, Miyashita K. Suppressive effects of amarouci-xanthin A on 3T3-L1 adipocyte differentiation through down-regulation of PPAR γ and C/EBP α mRNA expression. *Journal of agricultural and food chemistry*. 2011;59(5):1646-52.
34. Peng J, Yuan JP, Wu CF, Wang JH. Fucoxanthin, a marine carotenoid present in brown seaweeds and diatoms: metabolism and bioactivities relevant to human health. *Marine drugs*. 2011;9(10):1806-28.
35. Gammone M, Gemello E, Riccioni G, D'Orazio N. Marine bioactives and potential application in sports. *Marine drugs*. 2014;12(5):2357-82.
36. Maeda H, Hosokawa M, Sashima T, Funayama K, Miyashita K. Fucoxanthin from edible seaweed, *Undaria pinnatifida*, shows antiobesity effect through UCP1 expression in white adipose tissues. *Biochemical and biophysical research communications*. 2005;332(2):392-7.
37. Abidov M, Ramazanov Z, Seifulla R, Grachev S. The effects of Xanthigen™ in the weight management of obese premenopausal women with non-alcoholic fatty liver disease and normal liver fat. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2010;12(1):72-81.
38. Heilbronn LK, Noakes M, Clifton P. Energy restriction and weight loss on very-low-fat diets reduce C-reactive protein concentrations in obese, healthy women. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2001;21(6):968-70.
39. Hosokawa M, Miyashita T, Nishikawa S, Emi S, Tsukui T, Beppu F, et al. Fucoxanthin regulates adipocytokine mRNA expression in white adipose tissue of diabetic/obese KK-Ay mice. *Archives of biochemistry and biophysics*. 2010;504(1):17-25.
40. Miyashita K, Hosokawa M. Fucoxanthin in the management of obesity and its related disorders. *Journal of Functional Foods*. 2017;36:195-202.
41. Bjørbæk C. Central leptin receptor action and resistance in obesity. *Journal of Investigative Medicine*. 2009 ;57(7):789-94.
42. Roujeau C, Jockers R, Dam J. New pharmacological perspectives for the leptin receptor in the treatment of obesity. *Frontiers in endocrinology*. 2014;5:167.
43. Tong T, Ko DO, Kim BS, Ham KS, Kang SG. Beneficial effect of seaweed on high-fat diet-induced oxidative stress and insulin resistance in rats. *Food science and biotechnology*. 2015 ;24(6):2185-91.
44. Beppu F, Hosokawa M, Yim MJ, Shinoda T, Miyashita K. Down-regulation of hepatic stearyl-CoA desaturase-1 expression by Fucoxanthin via leptin signaling in diabetic/obese KK-Ay mice. *Lipids*. 2013;48(5):449-55.
45. Tsujino N, Sakurai T. Circadian rhythm of leptin, orexin and ghrelin. *Nihon rinsho Japanese journal of clinical medicine*. 2012;70(7):1121-5.
46. Sakurai T. Roles of orexins and orexin receptors in central regulation of feeding behavior and energy homeostasis. *CNS & Neurological Disorders-Drug Targets*. 2006;5(3):313-25.
47. Gibbons C, Blundell J. Appetite Regulation and Physical Activity: An Energy Balance Perspective. *Hamdan Medical Journal*. 2015;212 (2137): 1-20.
48. Maeda H, Tsukui T, Sashima T, Hosokawa M, Miyashita K. Seaweed carotenoid, fucoxanthin, as a multi-functional nutrient. *Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition*. 2008;17.
49. Tsukui T, Baba N, Hosokawa M, Sashima T, Miyashita K. Enhancement of hepatic docosahexaenoic acid and arachidonic acid contents in C57BL/6J mice by dietary fucoxanthin. *Fisheries Science*. 2009;75(1):261-3.
50. Tsukui T, Konno K, Hosokawa M, Maeda H, Sashima T, Miyashita K. Fucoxanthin and fucoxanthinol enhance the amount of docosahexaenoic acid in the liver of KK-Ay obese/diabetic mice. *Journal of agricultural and food chemistry*. 2007;55(13):5025-9.
51. Airanthi MW-A, Sasaki N, Iwasaki S, Baba N, Abe M, Hosokawa M, et al. Effect of brown seaweed lipids on fatty acid composition and lipid hydroperoxide levels of mouse liver. *Journal of agricultural and food chemistry*. 2011;59(8):4156-63.
52. Parker HM, Johnson NA, Burdon CA, Cohn JS, O'Connor HT, George J. Omega-3 supplementation

- and non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Journal of hepatology*. 2012; 56(4):944-51.
53. Dandona P, Aljada A, Chaudhuri A, Mohanty P, Garg R. Metabolic syndrome: a comprehensive perspective based on interactions between obesity, diabetes, and inflammation. *Circulation*. 2005;111(11): 1448-54.
54. D'Orazio N, Gammone MA, Gemello E, De Girolamo M, Cusenza S, Riccioni G. Marine bioactives: Pharmacological properties and potential applications against inflammatory diseases. *Marine drugs*. 2012;10(4):812-33.
55. Ha AW, Kim WK. The effect of fucoxanthin rich power on the lipid metabolism in rats with a high fat diet. *Nutrition research and practice*. 2013;7(4):287-93.
56. Liu C-L, Chiu Y-T, Hu M-L. Fucoxanthin enhances HO-1 and NQO1 expression in murine hepatic BNL CL. 2 cells through activation of the Nrf2/ARE system partially by its pro-oxidant activity. *Journal of agricultural and food chemistry*. 2011;59(20):11344-51.
57. Orton RJ, Sturm OE, Vyshemirsky V, Calder M, Gilbert DR, Kolch W. Computational modelling of the receptor-tyrosine-kinase-activated MAPK pathway. *Biochemical Journal*. 2005;392(2): 249-61.
58. Kim K-N, Heo S-J, Kang S-M, Ahn G, Jeon Y-J. Fucoxanthin induces apoptosis in human leukemia HL-60 cells through a ROS-mediated Bcl-xL pathway. *Toxicology in vitro*. 2010;24(6):1648-54.
59. Heo SJ, Yoon WJ, Kim KN, Ahn GN, Kang SM, Kang DH, Oh C, Jung WK, Jeon YJ. Evaluation of anti-inflammatory effect of fucoxanthin isolated from brown algae in lipopolysaccharide-stimulated RAW 264.7 macrophages. *Food and Chemical Toxicology*. 2010; 48(8-9):2045-51.
60. Tsai MC, Chang CM, Liu CY, Chang PY, Huang TL. Association of serum levels of leptin, ghrelin, and adiponectin in schizophrenic patients and healthy controls. *International journal of psychiatry in clinical practice*. 2011;15(2):106-11.
61. Serretti A, Mandelli L. Antidepressants and body weight: a comprehensive review and meta-analysis. *The Journal of Clinical Psychiatry*. 2010; 71(10): 1259-1272.
62. Hogan RE, Bertrand ME, Deaton RL, Sommerville KW. Total percentage body weight changes during add-on therapy with tiagabine, carbamazepine and phenytoin. *Epilepsy research*. 2000;41(1):23-8.
63. Zhao L. The gut microbiota and obesity: from correlation to causality. *Nature Reviews Microbiology*. 2013;11(9):639-47.